



Eficácia e segurança dos imuno-estimulantes na prevenção das infeções agudas do trato respiratório nas crianças

Eva Gomes

Unidade de Saúde Familiar Nova Via, ACES Grande Porto VIII Espinho/Gaia

Resumo

Introdução: As infeções agudas do tracto respiratório (IATR) constituem a principal causa de morbilidade nos países desenvolvidos, tendo grande impacto sócio-económico. Embora a maioria das IATR seja causada por vírus, a prescrição de antibióticos no seu tratamento é frequente, aumentando as resistências aos mesmos. Assim, o uso de imunoestimulantes na prevenção das IATR recorrentes tem sido muito enfatizado e, apesar da controvérsia existente sobre a sua eficácia, estes têm sido muito usados em crianças. O objectivo é rever a evidência disponível sobre a eficácia e segurança dos imuno-estimulantes na prevenção das IATR nas crianças.

Métodos: Pesquisa bibliográfica em Janeiro de 2012 de artigos com os termos MeSH *immunological adjuvants, respiratory tract infections* e *child*, em bases de dados de medicina baseada na evidência, publicados entre janeiro de 2000 e Janeiro de 2012.

Resultados: Obtiveram-se 49 artigos, dos quais duas meta-análises e uma revisão sistemática cumpriam os critérios de inclusão. Em todos os artigos foi demonstrado que os imuno-estimulantes reduzem a incidência de IATR nas crianças susceptíveis e que o seu benefício é tanto maior, quanto maior a susceptibilidade das crianças às IATR. O imuno-estimulante mais estudado é o OM-85 BV, apresentando bons resultados na redução da incidência de IATR de repetição nas crianças. A incidência de efeitos adversos associados aos imuno-estimulantes foi comparável à verificada com o placebo.

Discussão: A evidência actual indica que os imuno-estimulantes são eficazes na prevenção das IATR nas crianças susceptíveis (SOR B) sendo o OM-85 BV, em particular, eficaz na prevenção das IATR de repetição (SOR A). O uso de imuno-estimulantes é seguro nas crianças (SOR B) e deve ser limitado às crianças com elevada susceptibilidade para as IATR.

Palavras-chave: Imunoestimulantes, infeções do tracto respiratório, criança

Acta Pediatr Port 2013;44(6):339-42

Efficacy and safety of immunostimulants in the prevention of acute respiratory tract infections in children

Introduction: Acute respiratory tract infections (ARTI) are the major cause of morbidity in developed countries with significant socio-economic impact. Although most IATR are caused by virus, antibiotics prescription in their treatment is common, increasing the resistance to them. Thus, the use of immunostimulants for the prevention of recurrent ARTI has been much emphasized and, despite the controversy regarding their efficacy, they have been widely used in children. The purpose of this study is reviewing the available evidence regarding the efficacy and safety of immunostimulants in the prevention of ARTI in children.

Methods: Bibliographic search in January 2012 of articles with the MeSH terms immunologic adjuvants, respiratory tract infections and child, published between January 2000 and January 2012, in evidence-based medicine databases.

Results: Forty nine articles were obtained from which two meta-analyses and one systematic review satisfied the inclusion criteria. All articles showed that immunostimulants reduce the incidence of ARTI in susceptible children and that benefit is so much greater, as greater the susceptibility of children to ARTI. The most studied immunostimulant is the OM-85 BV showing good results in the reduction of incidence of recurrent IATR in children. The incidence of adverse effects associated with immunostimulants was comparable to placebo.

Discussion: Current evidence shows that the immunostimulants are effective in the prevention of ARTI in susceptible children (SOR B) and the OM-85 BV, particularly, is effective in preventing recurrent ARTI (SOR A). The use of immunostimulants is safe in children (SOR B).

Key words: Immunologic adjuvants, respiratory tract infections, child

Acta Pediatr Port 2013;44(6):339-42

Recebido: 12.07.2012

Aceite: 11.11.2013

Correspondência:

Eva Gomes

eva.spgomes@gmail.com

Introdução

As infecções agudas do trato respiratório (IATR) são a principal causa de morbidade nos países desenvolvidos (Estados Unidos, Canadá e Europa Ocidental) sendo responsáveis por 20% das consultas médicas, 30% de dias de trabalho perdidos e 75% das prescrições de antibióticos¹. São ainda responsáveis pela maioria dos dias com doença entre crianças em idade escolar² e absentismo laboral por parte dos pais³, originando custos significativos quer directos quer indirectos nestes países^{4,5}. Os principais sinais e sintomas das IATR incluem espirros, rinorreia, odinofagia, tosse, otalgia, febre e mal-estar.

A frequência anual de IATR em países desenvolvidos ronda os 6,72 episódios em crianças com menos de um ano de idade; 7,95 episódios em crianças entre um e quatro anos de idade; 6,21 episódios em crianças entre os cinco e os nove anos de idade; 5,02 episódios em crianças entre os dez e os catorze anos de idade; e 4,71 episódios entre os quinze e os dezanove anos⁶. O número médio cumulativo de IATR durante os primeiros doze anos de vida em crianças que vivem em áreas urbanas é de quase 22 episódios⁷.

As crianças expostas a factores de risco, tais como frequência de creches, infantários ou orfanatos, contacto com irmãos mais velhos, exposição ao fumo do tabaco ou ausência de aleitamento materno, podem sofrer maior número de episódios de IATR. No entanto, numa população saudável sem qualquer factor de risco ou imunodeficiências, há um subgrupo de pessoas com uma incidência superior de episódios de IATR – pessoas susceptíveis⁸. As IATR recorrentes na infância para além de serem comuns e representarem um problema por si só, também aumentam a predisposição para problemas respiratórios futuros⁹.

A maioria das IATR é causada por vírus podendo surgir, no entanto, um variado número de complicações bacterianas, tais como a otite média aguda, a amigdalite, a sinusite ou a bronquite. Neste contexto, os médicos têm tendência a prescrever antibióticos para o tratamento destas infecções, embora apenas uma pequena proporção de crianças beneficie com este tipo de tratamento. Esta sobreprescrição conduz, desta forma, a um aumento das resistências bacterianas aos antibióticos prescritos mais habitualmente.

Com o intuito de ultrapassar este problema, vários autores propuseram uma alteração na estratégia terapêutica das IATR enfatizando a prevenção das infecções recorrentes usando agentes imuno-estimulantes (IE) como forma de aumentar as defesas imunitárias do tracto respiratório¹⁰. Na verdade, embora o seu uso ainda seja visto com algum cepticismo por muitos profissionais de saúde, têm surgido diversos ensaios clínicos que suportam o uso de IE na prevenção das IATR⁹. Desta forma, os IE têm sido largamente usados em crianças, em diversos países europeus, assumindo que estes preparados irão prevenir as IATR. Portugal não é excepção, sendo os IE frequentemente utilizados na prática clínica com este objectivo. Ensaios clínicos recentes, em crianças que foram submetidas a profilaxia com IE, referiram taxas significativas na redução das IATR com bons níveis de segurança e tole-

rância^{11,12}. No entanto, actualmente a literatura mantém-se dispersa e os resultados de muitos desses estudos são imprecisos, permanecendo controversa a eficácia e segurança dos IE.

Assim, o objectivo deste estudo é rever a evidência disponível sobre a eficácia/benefício e segurança do uso dos IE na prevenção das IATR nas crianças.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em Janeiro de 2012 de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e controlados e normas de orientação clínica, nas bases de dados da CochraneLibrary, Pubmed, NationalGuidelineClearinghouse, DARE, TRIP, Bandolier, Index Revistas Médicas Portuguesas, publicadas entre Janeiro de 2000 e Janeiro de 2012, nas línguas portuguesa e inglesa, utilizando as palavras-chave (termos MeSH) *immunological adjuvants, respiratory tract infections and child*.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: estudos em crianças (idade inferior a 18 anos) saudáveis, cuja intervenção tivesse sido a administração de IE para a prevenção de IATR em comparação com placebo, e cujos resultados avaliados tivessem sido o número de IATR e/ou a percentagem das IATR e/ou a incidência de efeitos adversos. A presença de asma, alergias, doenças respiratórias crónicas, alterações anatómicas ou imunossupressão eram critérios de exclusão.

Para a avaliação dos estudos e atribuição de níveis de evidência (NE) e forças de recomendação foi usada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Family Physician*¹³.

Resultados

Foram encontrados 49 artigos, dos quais três cumpriam os critérios de inclusão: duas meta-análises e uma revisão sistemática. Os restantes artigos foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão, por divergirem do objectivo do trabalho ou por serem artigos repetidos. A descrição dos estudos encontra-se resumida no Quadro.

Uma meta-análise da Cochrane⁹ (NE 2) publicada em 2011 visou determinar a eficácia e a segurança dos IE na prevenção das IATR nas crianças. Esta revisão incluiu inicialmente 61 estudos aleatorizados e controlados dos quais apenas 35 mencionavam a média e o desvio padrão da incidência de IATR ou providenciavam dados para calcular esta medida, permitindo a sua inclusão nesta meta-análise. Os 35 ensaios clínicos incluídos envolveram um total de 4060 crianças. Nesta meta-análise foi comparado o efeito do uso de IE de qualquer tipo (sintéticos, extratos de plantas ou biológicos/lisados bacterianos) com um placebo na prevenção das IATR em crianças. Os autores verificaram que o uso de IE reduzia o número de IATR, diminuindo a sua incidência em cerca de 40% em média nas crianças susceptíveis, embora admitam a possibilidade deste valor estar ligeiramente sobrestimado. Concluíram, desta forma, que a prevenção das IATR recor-

rendo ao uso de IE é possível, podendo as crianças susceptíveis beneficiar com o seu uso e devendo o uso destes agentes estar limitado apenas a estas crianças. Quanto aos efeitos adversos, não houve evidência de diferenças no seu aparecimento entre o grupo placebo e o grupo com intervenção, tendo sido a sua incidência semelhante em ambos os grupos. O facto de os estudos serem muito heterogéneos foi uma das limitações da presente meta-análise apontada pelos autores, a juntar ao facto da qualidade dos estudos ser globalmente reduzida. Os autores sublinharam ainda o facto de não estarem disponíveis estudos em crianças completamente saudáveis, ou seja, todos os estudos foram conduzidos em populações de crianças que, embora saudáveis, eram susceptíveis a IATR (prevenção secundária).

tratado com OM-85 BV do que no grupo tratado com placebo. Desta forma, Schaad concluiu que as crianças tratadas com OM-85 BV têm significativamente menos casos de IATR e que o efeito deste é notoriamente superior nas crianças com história de IATR muito frequentes. Relativamente aos efeitos adversos, a incidência destes foi semelhante em ambos os grupos. Como limitações da meta-análise, o autor apontou o facto de os estudos serem heterogéneos e de alguns estudos terem sido patrocinados pela indústria farmacêutica, embora refira que não foi identificada nenhuma influência desta possível limitação nos resultados obtidos. Nesta meta-análise, à semelhança da anterior, também só foram incluídos estudos que avaliaram apenas populações de crianças susceptíveis a IATR.

Quadro. Descrição resumida dos estudos incluídos

	Ref.	População/ Intervenção	Resultados	Conclusões	NE
MA	D e l - R i o - Navarro BE et al. C o c h r a n e Review (2011) ⁹	35 ECAC n=4060 crianças Qualquer tipo de IE vs placebo	Número de IATR; Porcentagem das IATR; Efeitos adversos	O uso de IE reduz o número de IATR, diminuindo a sua incidência em cerca de 40% em média nas crianças susceptíveis, devendo o seu uso, no entanto, ser limitado às crianças com susceptibilidade demonstrada às IATR ou sobre-expostas a este tipo de infecções. Não houve evidência de diferenças no aparecimento de efeitos adversos em ambos os grupos.	2
MA	Schaad (2010) ¹⁴	UB 8 ECAC n=851 crianças OM-85 BV vs placebo	Número de IATR; Efeitos adversos	As crianças tratadas com OM-85 BV tiveram menos 26,2% de IATR de repetição (≥ 3 IATR em 6 meses) em comparação com o grupo placebo (32% <i>versus</i> 58,2%). No grupo controlo 11,1% das crianças não teve qualquer IATR <i>versus</i> 27,3% das crianças tratadas com OM-85 BV. A incidência de efeitos adversos foi semelhante em ambos os grupos.	1
RS	Steurer-Stey C et al. (2007) ¹⁵	13 ECAC n=2721 crianças IE orais bacterianos vs placebo ou ausência de intervenção	Número de IATR; Efeitos adversos	Existe uma tendência para um menor número de IATR ao longo de 6 meses nas crianças com o uso de IE embora a evidência da sua eficácia na prevenção das IATR seja fraca. Os IE são seguros e têm boa tolerância: os efeitos adversos foram muito raros e semelhantes em ambos os grupos.	2

MA – meta-análise; RS – revisão sistemática; ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; NE – nível de evidência; IE – imunoestimulantes; OM-85 BV – Broncho-Vaxom®; IATR – infecções agudas do tracto respiratório; NE 1 – estudo de boa qualidade, evidência orientada para o doente; NE 2 – estudo de qualidade limitada, evidência orientada para o doente.

Uma outra meta-análise, da autoria de Schaad UB¹⁴ e publicada em 2010 (NE 1), teve como objectivo fornecer uma estimativa mais exacta dos efeitos gerais do OM-85 BV (BRONCHO-VAXOM®, OM Pharma S.A., Amadora, Portugal) em exclusivo, sob o ponto de vista clínico em crianças com história de IATR de repetição. Incluiu oito estudos aleatorizados e controlados duplamente cegos abrangendo um total de 851 crianças. Schaad comparou o efeito do OM-85 BV com um placebo e verificou que as crianças tratadas com este IE tiveram menos 26,2% de IATR de repetição (definidas como três ou mais IATR em seis meses) em comparação com o grupo placebo (32% *versus* 58,2% de IATR em cada grupo respectivamente) e que no grupo controlo apenas 11,1% das crianças não teve qualquer IATR enquanto 27,3% das crianças tratadas com OM-85 BV não teve qualquer IATR, ou seja, houve mais 16,2% de crianças sem qualquer IATR no grupo

Uma revisão sistemática publicada em 2007¹⁵ (NE 2), cujo objectivo foi investigar a eficácia dos IE orais bacterianos na profilaxia das IATR nas crianças, incluiu um total de treze estudos aleatorizados e controlados, abrangendo um total de 2721 crianças. Destes treze estudos, apenas nove avaliaram o número de IATR como resultado. Os autores desta revisão compararam o efeito do uso dos IE orais bacterianos com a ausência destes ou com um placebo na prevenção das IATR em crianças e verificaram que existe uma tendência para um menor número de IATR ao longo de 6 meses de acompanhamento nesta faixa etária com o uso de IE e que estes eram seguros e tinham boa tolerância uma vez que os efeitos adversos foram raros e semelhantes em ambos os grupos. No entanto, os autores apontaram algumas limitações a esta revisão: os estudos incluídos eram heterogéneos e de fraca a moderada qualidade; alguns estudos tinham amostras reduzi-

das e alguns foram patrocinados por laboratórios farmacêuticos. Desta forma, os autores concluíram que existe fraca evidência de que os IE orais bacterianos previnem as IATR nas crianças. Também nesta revisão só foram incluídos estudos conduzidos em populações de crianças susceptíveis a IATR.

Discussão

A evidência actual disponível indica que o uso de IE é eficaz na prevenção das IATR nas crianças susceptíveis a IATR (SOR B) e que o seu uso é seguro nesta faixa etária (SOR B). No entanto, no que diz respeito especificamente ao OM-85 BV existem dados suficientes para afirmar que o uso deste IE em particular é eficaz na prevenção das IATR de repetição em crianças (SOR A).

É de salientar que o uso dos IE na prevenção das IATR é tanto mais eficaz quanto mais susceptíveis as crianças forem a este tipo de infecções e que o seu uso deve ser limitado às crianças com elevada susceptibilidade demonstrada ou àquelas sobre-expostas às IATR, ou seja, expostas a factores de risco que as tornam, por esse motivo, mais susceptíveis às IATR, nomeadamente, frequência de creches, infantários ou orfanatos, contacto com irmãos mais velhos, exposição ao fumo do tabaco ou ausência de aleitamento materno.

Como limitações desta revisão destaca-se a tendência natural da diminuição da incidência de IATR com o aumento da idade como efeito confundidor dos resultados; a existência de um viés de selecção, pois só foram consideradas populações de crianças susceptíveis a IATR, logo apenas foi tida em conta a prevenção secundária das IATR; e a possibilidade da existência de um viés de publicação, uma vez que se admite que possa ter sido dada preferência à publicação de estudos apenas com resultados positivos. Além disso, globalmente, as amostras dos ensaios clínicos eram reduzidas, os estudos eram heterogéneos e de qualidade moderada a baixa, tendo alguns deles sido patrocinados pela indústria farmacêutica.

No futuro será útil obter uma definição clínica de IATR mais padronizada; identificar previamente a incidência normal de IATR de forma a obter uma definição clara de IATR de repetição; realizar estudos mais controlados, com amostras maiores e mais homogéneas e de maior qualidade nesta área; incluir crianças saudáveis (não susceptíveis) nos ensaios clínicos, para estudo da prevenção primária; bem como realizar estudos dirigidos especificamente às IATR superior e inferior separadamente.

Referências

1. WHO. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. *Bull World Health Organ* 1998;76(1):101-3.
2. Haskins R, Kotch J. Day care and illness: evidence, costs, and public policy. *Pediatrics* 1986;77(6 Pt 2):951-82.
3. Bell DM, Gleiber DW, Mercer AA, Phifer R, Guintier RH, Cohen AJ, et al. Illness associated with child day care: a study of incidence and cost. *Am J Public Health* 1989;79:479-84.
4. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:487-94.
5. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25:5086-96.
6. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112 Suppl 6A:4-12.
7. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V, MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:505-12.
8. Rovers MM, Balemans WA, Sanders EA, van der Ent CK, Zielhuis GA, Schilder AG. Persistence of upper respiratory tract infections in a cohort followed from childhood to adulthood. *FamPract* 2006;23:286-90.
9. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sierra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004974.
10. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260-4.
11. 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;119:1742-8.
12. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 BV in children with recurrent infections of upper respiratory tract. A double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002;122:2042-9.
13. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in medical literature. *Am FamPhys* 2004;69:548-56.
14. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr* 2010;6:5-12.
15. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, Steurer J, Bachmann LM. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr* 2007;166:365-76.