Residência Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ARTIGO DE REVISÃO

Imunoestimulantes na prevenção de infecções respiratórias em idade pediátrica

Immunostimulants in the prevention of respiratory infections in children

Marcos Roberto Martins Sanches[1], Alexandra Beatriz Antunes Coelho[1], José Manuel Onofre[1]

Palavras-chave:
adjuvantes imunológicos, infecções respiratórias, criança.

Resumo

Objetivos: Apesar da controvérsia existente acerca da eficácia clínica e desconhecimento sobre a segurança dos imunoestimulantes, estes são frequentemente utilizados na prevenção das infecções respiratórias em crianças. O objetivo dos autores é rever a evidência disponível sobre a eficácia e segurança dos imunoestimulantes na prevenção de infecções respiratórias em crianças. **Métodos de Revisão:** Pesquisa de revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados, usando os termos MeSH: *respiratory tract infection, prevention* e *bacterial lysate*. Para avaliação dos níveis de evidência e atribuição de forças de recomendação, foi utilizada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians*. **Resultados:** Foram encontrados 29 artigos, dos quais quatro cumpriram os critérios de inclusão: duas metanálises e duas revisões sistemáticas. Todos os artigos demonstraram que os imunoestimulantes em geral (nível de evidência 2) e, em particular, o OM-85 BV (Broncho-Vaxom®) (nível de evidência 1) reduzem a incidência de infecções respiratórias em crianças com história de infecções respiratórias recorrentes com segurança. **Conclusões:** A evidência disponível suporta a eficácia dos imunoestimulantes na prevenção secundária de infecções respiratórias em crianças (SORT B) e em particular o OM-85 BV (SORT A). São fármacos seguros em crianças (SORT B). No futuro serão necessários mais ensaios clínicos aleatorizados controlados com maior seguimento e que clarifiquem outras questões como o papel dos imunoestimulantes na prevenção primária de infecções respiratórias ou da sua eficácia de acordo com o tipo de infeção respiratória.

Keywords:
adjuvants, immunologic, cough, respiratory tract infections, child.

Abstract

Objectives: In spite of the controversy surrounding clinical efficacy and the lack of knowledge about the safety of immunostimulants, they are frequently used in respiratory infections prevention. The authors' goal is to review the evidence available about the efficacy and safety of immunostimulants in respiratory infections prevention in children. **Review methods:** Databases were searched for systematic reviews, metanalysis and RCTs between January 2003 and December 2013, using respiratory tract infection, prevention and bacterial lysate as MeSH terms. To evaluate the level of evidence and the strength of recommendations, the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) of the American Academy of Family Physicians was used. **Results:** Of the 29 articles found, 4 met the inclusion criteria: 2 meta-analyses and 2 systematic reviews. All the articles showed that immunostimulants in general (level of evidence 2) and OM-85 BV (Broncho-Vaxom®) in particular (level of evidence 1) safely reduce the incidence of respiratory infections in children with a history of recurrent respiratory infections. **Conclusions:** The evidence available supports the efficacy of immunostimulants in the secondary prevention of respiratory infections in children (SORT B) and particularly OM-85 BV (SORT A). They are safe drugs for children (SORT B). In the future, more RCTs will be needed, with more follow-up, to clarify other issues such as the role of immunostimulants in the primary prevention of respiratory infections and its efficacy according to type of respiratory infections.

[1] Hospital Distrital de Santarém, EPE, Portugal Unidade de Saúde Familiar Condestável, ACES Pinhal Litoral.

Endereço para correspondência:
Marcos Roberto Martins Sanches.
Hospital Distrital de Santarém, EPE, Portugal Unidade de Saúde Familiar Condestável, ACES Pinhal Litoral.
Estrada Nossa Senhora da Ortiga, nº 155, 2549-551, Fátima, Portugal.

Residência Pediátrica 2015;5(3):128-131

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias (IR) são a principal causa de morbilidade nos países desenvolvidos, sendo responsáveis por 20% das consultas médicas e 75% das prescrições de antibióticos em idade pediátrica[1].

Não existe consenso na definição de recorrência das IR. O que existem são diferentes definições de acordo com diferentes autores e tipo de IR. Considera-se otite média aguda recorrente quando a criança apresenta três episódios num período de seis meses ou de quatro episódios em 12 meses[2,3]. A rinite[2,4] e a faringoamigdalite[3,5] recorrente definem-se como mais de cinco e três episódios por ano, respectivamente. A pneumonia recorrente define-se como dois ou mais episódios em seis meses, ou três ou mais num ano[6].

A maioria das infecções respiratórias recorrentes (IRR) ocorrem num subgrupo de crianças saudáveis, imunocompetentes e caracterizam-se por serem autolimitadas, de curta duração e com resposta rápida ao tratamento sintomático ou etiológico. A predisposição destas crianças a IRR deve-se à imaturidade do sistema imune da criança, que está inserida num contexto ambiental caracterizado pela exposição repetida e crônica de agentes infeciosos, como acontece nas creches ou infantários[7].

Provocam um impacto socioeconômico negativo com elevados gastos em recursos de saúde, maiores taxas de faltas escolares e laborais por parte dos pais e agravamento da qualidade de vida de pacientes e famílias envolvidas[8]. Importa, por isso, estabelecer estratégias preventivas que promovam a diminuição da recorrência das infecções respiratórias. Aleitamento materno, vacinação, evitar infantários, ambientes poluentes ou fumo de tabaco, são estratégias com evidência científica comprovada na prevenção de IR[2,9,10].

Desde 1970, os imunoestimulantes têm sido propostos como alternativa terapêutica na prevenção de IR. Constituem uma mescla de antígenos bacterianos obtidos por liofilização e lise química ou mecânica de bilhões de bactérias ou cadeias de referência bacteriana cultivadas *in vitro*: *Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozenae, Moraxella catarrhalis, Haemophylous influenzae*[11]. A sua atividade imunoestimulante é específica, pois induz à síntese de imunoglobulinas, especialmente Ig A, que é o principal mecanismo imunológico do aparelho respiratório. Outros mecanismos como o aumento da capacidade de adesão de células fagocitárias (aumento IFNγ e IL12)[12-15] e indução da atividade funcional de células apresentadoras de antígenos (aumento FNTα, IL8, IL6, MCP 1)[12,16] caracterizam igualmente a atividade imunoestimulante dos lisados bacterianos.

Apesar da evidência laboratorial de atividade imunoestimulante, persistem as dúvidas acerca da utilidade clínica destes preparados na prevenção de infecções respiratórias. Assim, o objetivo dos autores é rever a evidência disponível sobre a eficácia e segurança dos imunoestimulantes na prevenção de IR em crianças.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) nas bases de dados *Medline, National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, TRIP Database, The Cochrane Library, DARE* e *Bandolier,* publicados entre janeiro de 2003 e dezembro de 2013, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram utilizadas as palavras-chave (termos MeSH*): respiratory tract infection, prevention* e *bacterial lysate*.

Os critérios de inclusão foram: indivíduos com idade compreendida entre 6 meses e 18 anos, saudáveis, cuja intervenção tivesse sido a administração de imunoestimulantes para a prevenção de IR em comparação com placebo ou ausência de intervenção. O objetivo seria avaliar o risco de recorrência de infecções respiratórias e a incidência de efeitos adversos dos imunoestimulantes. Foram excluídos os ECAC incluídos nas revisões sistemáticas ou metanálises, os artigos duplicados e que fossem discordantes com o objetivo da revisão. Foi utilizada a escala SORT da *American Family Physician*[17], para avaliação dos estudos e atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação.

RESULTADOS

Foram encontrados 29 artigos, dos quais quatro cumpriram os critérios de inclusão: duas metanálises e duas revisões sistemáticas. A descrição dos artigos encontra-se resumida na Tabela 1.

A metanálise de Cazzola et al.[18], publicada em 2012, inclui 15 ECAC com populações heterogêneas. Foram incluídos três ECAC que analisaram a eficácia de imunoestimulantes liofilizados mecânicos em crianças com IRR (La Mantia*, 2007;* Rosachino, 2004; Aksic, 2005) num período de três meses, envolvendo um total de 345 crianças. Apesar de serem ensaios com diferentes desfechos (redução do número de episódios de IRA, do uso de terapêutica e do absentismo escolar), todos eles demonstraram eficácia estatisticamente significativa dos imunoestimulantes relativamente a placebo (RR -2.204; IC 95%: -3.260 -1.147). Não foi realizada qualquer análise relativa aos efeitos secundários.

A metanálise da Cochrane de 2012, de Del-Rio-Navarro et al.[19], procurou comparar o efeito de imunoestimulantes de qualquer tipo (sintéticos, extratos de plantas ou lizados bacterianos químicos ou mecânicos) com um placebo na prevenção das IR em crianças com história de IRR. Os autores verificaram que 24 dos 35 ECAC demonstraram que o uso de imunoestimulantes reduziria o número de IR, diminuindo a sua incidência em cerca de 39% nas crianças suscetíveis (RR -1,24; IC 95%: -1,54 a -0,94). A salientar a existência de uma elevada heterogeneidade na população e desfechos dos ECAC envolvidos. Outra das limitações apontadas pelos autores foi a qualidade dos estudos ser globalmente reduzida. Apenas seis dos 35 ECAC (17,1%) eram duplamente cegos *(*Cohen, 2004; Collet, 1993; Del-Rio-Navarro, 2003; Gutiérrez-Tarango, 2001;

Tabela 1. Descrição resumida dos estudos incluídos na revisão

Referência	População/Intervenção	Resultados/Conclusões	NE
Cazzola et al., (2012)[18]	15 ECAC (3 ECAC crianças) n = 2557 (n = 345) IE liofilizado mecânico *vs*. placebo	Nos 3 ECAC que envolveram crianças, verificou-se que o uso de IE esteve associado a menor taxa de episódios de IR, uso de terapêutica e de absentismo escolar (RR -2.204; IC95% -3.260 -1.147)	2
Del Rio Navarro et al., (2012)[19]	35 ECAC (n = 4060) Qualquer tipo IE *vs*. placebo	• 24 dos 35 ECAC demonstraram que o uso de IE reduziria o número de IR, diminuindo a sua incidência em cerca de 39% em média nas crianças suscetíveis (RR -1,24; IC95% -1,54 a -0,94). • Sem diferenças estatisticamente significativas no aparecimento de efeitos secundários entre os 2 grupos.	2
Schaad UB (2010)[20]	8 ECAC (n = 851) OM 85 BV *vs.* Placebo	• O grupo tratado com OM-85 BV apresentou menos 26,2% de IR em comparação com o grupo placebo (RR: 0,56; IC 95% 0,48- 0,66). • Incidência de efeitos secundários semelhante nos dois grupos	1
Steuer-Stey et al., (2007)[21]	13 ECAC (n = 2721) IE liofilizado químico *vs*. Placebo ou ausência de intervenção	• Verificou-se diminuição do risco de recorrência de IR com o uso de IE e que estes eram seguros, uma vez que os efeitos adversos eram raros e semelhantes em ambos os grupos. • Devido a importantes limitações dos ECAC incluídos, a evidência da eficácia dos IE é fraca.	2

Legenda: ECAC - ensaio clínico aleatorizado e controlado; IE - imunoestimulantes; OM-85 BV - Broncho-Vaxom®; IR - infecções respiratórias; NE - nível de evidência

Jara-Perez, 2000; Taylor, 2003*).* Vinte ensaios proporcionaram dados sobre efeitos adversos dos imunoestimulantes. Os efeitos secundários mais frequentes foram gastrointestinais (náuseas, vómitos, dor abdominal e diarreia) e cutâneos (*rash*, urticária, prurido), sem diferenças estatisticamente significativas entre grupo de intervenção e placebo.

A revisão sistemática de Schaad et al.[20], de 2010, cujo objetivo foi avaliar a eficácia de um imunoestimulante, OM-25 BV relativamente a um placebo, incluiu um total de oito ECAC duplamente cegos, abrangendo um total de 851 crianças com IRR. Durante um período de seguimento de seis meses, avaliou-se a proporção de pacientes com IRR (≥ três infecções respiratórias). Concluiu-se que a população tratada com OM-85 BV apresentou menos 26,2% em comparação com o grupo placebo (RR: 0.56; IC 95%: 0.48- 0.66). Grupo caso e controle apresentaram, respectivamente, 27,3% e 11,1% de crianças sem qualquer IR, ou seja, houve mais 16,2% de crianças sem qualquer IR no grupo tratado com OM-85 BV do que no grupo tratado com placebo. Como limitação desta revisão, os autores apontam para o fato de alguns ECAC terem sido patrocinados pela indústria farmacêutica, embora refiram que não foi identificada nenhuma influência desta possível limitação nos resultados obtidos. A incidência de efeitos adversos dos ECAC foi de 17,7% para o grupo OM-25 BV e de 18,2% para o grupo controle, majoritariamente gastrointestinais e cutâneos.

A revisão sistemática de Steurer-Stey et al.[21], publicada em 2007, incluiu um total de 13 ECAC, abrangendo um total de 2721 crianças. Os autores desta revisão compararam o efeito do uso de imunoestimulantes liofilizados químicos com placebo ou ausência de intervenção em crianças com IRR. Diferentes desfechos resultaram numa análise estatística que não agrupou mais que três ECAC. Todos os subgrupos de análise demonstraram uma diminuição do risco de recorrência de IR com o uso de imunoestimulantes e que estes eram seguros, uma vez que os efeitos adversos eram raros e semelhantes nos dois grupos. No entanto, os autores concluíram que existe fraca evidência de que os imunoestimulantes liofilizados químicos previnam IR nas crianças devido a importantes limitações dos ECAC incluídos: heterogeneidade da população estudada, amostras reduzidas e patrocínio por laboratórios farmacêuticos em alguns dos ECAC. Somente quatro dos 13 ECAC (Del Rio Navarro et al.,2003; Schaad 2002; Gutiérrez-Tarango, 2001; Jara-Perez, 2000) apresentavam uma qualidade metodológica moderada, todos eles já incluídos em metanálises ou revisões sistemáticas supracitadas.

CONCLUSÕES

A evidência disponível sobre a eficácia dos imunoestimulantes na prevenção de IR em crianças é muito consistente. Podemos afirmar que o uso de imunoestimulantes em geral (SORT B) e, em particular, o OM- 25 BV (SORT A) são eficazes na prevenção de infecções respiratórias em crianças com IRR. É importante salientar que nos ECAC apresentados apenas foram consideradas crianças com história de IRR; logo, apenas foi avaliada a eficácia destes manipulados na prevenção secundária de infecções respiratórias.

Por outra parte, os dados encontrados são a favor da segurança destes manipulados. Não se encontrou evidência científica que os imunoestimulantes estivessem associados a maior número ou a mais sérios efeitos adversos. Tendo em conta estes dados, os autores consideram que a relação risco-benefício é claramente a favor da sua utilização na prevenção secundária, pelo que recomendam a realização de imunoestimulantes em crianças com história de IRR durante o período endémico de infecções respiratórias.

No entanto, há a considerar algumas limitações que deverão ser tidas em conta em futuras investigações: heterogeneidade das amostras e desfechos ou patrocínio pela indústria farmacêutica com evidentes interesses sobre

a comercialização dos imunoestimulantes. Por outro lado, poderão estar presentes vieses, como o da publicação, uma vez que se admite que possa ter sido dado preferência à publicação de estudos apenas com resultados positivos.

Apesar da evidência de eficácia e segurança encontrados nestes estudos, existe um conjunto de desafios e questões ainda por responder no manejo dos imunoestimulantes. A eficácia e segurança a médio e largo prazo (os resultados apresentados são decorrentes de um seguimento máximo de seis meses), o papel dos imunoestimulantes na prevenção primária de IR ou a eficácia dos imunoestimulantes de acordo com o tipo de IR superior ou inferior são assuntos não contemplados nesta revisão sistemática e que deverão ser ponto de partida para outras revisões sistemáticas ou ECAC.

REFERÊNCIAS

1. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Bull World Health Organ. 1998;76(1):101-3.
2. Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, Bernardo L, Calcinai E, Marcassa S. Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children. Allergy Asthma Proc. 2009;30 Suppl 1:S21-31. DOI: http://dx.doi.org/10.2500/aap.2009.30.3248
3. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. J Infect Dis. 1989;160(1):83-94. PMID: 2732519 DOI: http://dx.doi.org/10.1093/infdis/160.1.83
4. Brook I, Gober AE. Dynamics of nasopharyngitis in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(5):696-700. PMID: 10793349
5. Graham NM. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. Epidemiol Rev. 1990;12:149-78.
6. Organización Mundial de la Salud. Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infância (AIEPI); 2011 [Acesso 10 Nov 2015]. Disponível em: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/imci/es/
7. Olmos C, Lozano MI, Quijano CL. Infecciones recurrentes y sospecha de inmunodeficiencias primarias. Precop CCAP. 2011;11:5-15.
8. Chang AB, Chang CC, O'Grady K, Torzillo PJ. Lower respiratory tract infections. Pediatr Clin North Am. 2009;56(6):1303-21. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2009.09.003
9. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children Pediatrics. 2006;117(2):425-32. PMID: 16452362. DOI: http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2283
10. Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. Tobacco smoke and risk of bacterial infection. Rev Mal Respir. 2004;21(3 Pt 1):539-47. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71358-3
11. Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2(3):335-45.
12. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants-mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. Pneumonol Alergol Pol. 2008;76(5):353-9. PMID: 19003766
13. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies. Respiration. 1994;61 Suppl 1:8-15. PMID: 7800969
14. Allard JB, Rinaldi L, Wargo MJ, Allen G, Akira S, Uematsu S, et al. Th2 allergic immune response to inhaled fungal antigens is modulated by TLR-4-independent bacterial products. Eur J Immunol. 2009;39(3):776-88. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/eji.200838932
15. Linnebacher M, Maletzki C, Emmrich J, Kreikemeyer B. Lysates of S. pyogenes serotype M49 induce pancreatic tumor growth delay by specific and unspecific antitumor immune responses. J Immunother. 2008;31(8):704-13. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181829f62
16. Mauel J, Van Pham T, Kreis B, Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. Int J Immunopharmacol. 1989;11(6):637-45. PMID: 2553625 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0192-0561(89)90149-5
17. 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 the medical literature. Am Fam Physician. 2004;69(3):548-56. PMID: 14971837 DOI: http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.17.1.59
18. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2012;25(1):62-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002
19. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Mongen JJL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Evid Based Child Health. 2012,7(2):629-717. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/ebch.1833
20. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. World J Pediatr. 2010;6(1):5-12. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s12519-010-0001-x
21. 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(4):365-76. PMID: 17115184 DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00431-006-0248-3