

PUCRS

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA
E SAÚDE DA CRIANÇA
DOUTORADO EM MEDICINA/PEDIATRIA

FÁTIMA CLEONICE DE SOUZA

**OM-85BV NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RECORRENTES DE VIAS AÉREAS:
UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, PLACEBO CONTROLADO.**

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL – PUCRS
ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**OM-85BV NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RECORRENTES DE VIAS AÉREAS:
UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, PLACEBO CONTROLADO.**

FÁTIMA CLEONICE DE SOUZA

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre

2017

Ficha Catalográfica

S729 Souza, Fátima Cleonice de

OM-85BV na prevenção de infecções recorrentes de vias aéreas
: um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado / Fátima
Cleonice de Souza . – 2017.

052 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto.

1. Lisado bacteriano. 2. OM-85 BV. 3. doenças do trato respiratório.
I. Pinto, Leonardo Araújo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

A meus amigos e colegas que não tiveram a alegria de concluir esta jornada por terem tido a vida abreviada de forma abrupta e inesperada

João Mário Mazzola

Juliene Iepsen

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, responsáveis pela minha base sólida, sempre presentes apoiando minhas escolhas.

À minha filha Clara Valentina, por quem vivo cada minuto, com quem aprendo a cada hora, com quem me surpreendo a cada dia.

Ao meu esposo Claus Dieter Dummer, pelo amor de todas as horas, fonte de inspiração, principal incentivador nesta minha jornada.

Ao meu orientador, Dr. Leonardo Araújo Pinto, pelo profissionalismo e incentivo em todos os passos deste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, pelo conhecimento e experiência transmitidos.

À secretária do PPG, Carla Rothmann, por sua eficiência, por sua disponibilidade e simpatia.

Às crianças e pais, funcionários e Diretores da EMEI Margarida Aurora de Santa Cruz do Sul que acreditaram no meu trabalho.

À Farmacêutica Gabrielei Olbermann e Farmácia Dermatologe pelo preparo das medicações.

À UNISC e a meus alunos pela oportunidade e confiança.

À aluna Jéssica Chaves que auxiliou no recrutamento das crianças.

Às minhas amigas e colegas Clarissa Roza e Cristina Dornelles pelo estímulo e parceria nestes anos de estudo e viagens.

À minha irmã Clarice, prestativa e disponível em todos os momentos.

Aos meus sobrinhos e colegas que vibram com minhas conquistas.

Ao amor que me move, à paixão pela vida, pelos meus, pelo conhecimento, pelo trabalho, pelas crianças.

Aqueles que passam por nós não vão sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

OM-85BV na prevenção de infecções recorrentes de vias aéreas: um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado.

Introdução: As infecções agudas do trato respiratório estão entre as causas mais importantes de mortalidade na faixa etária abaixo dos 5 anos, sendo, em países desenvolvidos, responsáveis por 20% das consultas nas emergências e 75% das prescrições de antibióticos. Crianças que frequentam creche são mais propensas à recorrência das infecções respiratórias. Os imunostimulantes bacterianos, resultantes da lise química de microrganismos associados com a maioria das infecções respiratórias, têm sido propagados como intervenção possivelmente útil para a prevenção das infecções respiratórias recorrentes (IRR).

Objetivo: Analisar a eficácia do OM-85 Broncho Vaxom (OM-85 BV) na prevenção de infecções respiratórias do trato respiratório superior em crianças híginas que frequentam pré-escola, durante o período de 6 meses.

Métodos: Desenvolveu-se um estudo randomizado duplo cego placebo controlado em 54 crianças previamente híginas, com idade entre 6 meses e 5 anos, que frequentavam a Escola de Educação Infantil entre os meses de abril e setembro. Usado OM-85 BV por 3 meses e observado por mais 3 meses os seguintes desfechos: presença de infecção do trato respiratório superior, broncopneumonia, outras infecções, uso de antibióticos, consultas na emergência, necessidade de internação hospitalar, dias de ausência à creche e efeitos colaterais da medicação.

Resultados: Das 54 crianças incluídas, 57% eram do sexo masculino. Todos completaram o estudo e não houve diferenças significativas entre os grupos. Dos 27 pacientes do grupo OM-85 BV, 19 (70,4%), frequentavam a creche em turno integral e dos 27 pacientes do grupo controle, 16 (64,8%). O aleitamento materno, foi exclusivo até o 6º mês em 6 (22,2%) pacientes do grupo OM-85 BV em 7 (25,9%) pacientes do grupo controle. Quanto à história familiar de fumo, foi positiva em 11 (40,7%) pacientes do grupo OM-85 BV e em 13 (48,1%) pacientes do grupo controle. Em relação ao número de infecções respiratórias, a média no grupo OM-85 BV nos primeiros 3 meses foi $0,92 \pm 0,87$ e no grupo placebo foi $0,74 \pm 1,02$ e nos 6 meses foi $1,62 \pm 1,47$ e $1,03 \pm 1,34$, respectivamente. Antibiótico foi usado em 10 (37%) crianças do grupo OM-85BV nos 3 meses de tratamento e em 13 (48,1%) do grupo placebo, já nos 6 meses de acompanhamento o uso foi de 48,1% nos dois grupos. A média de internações foi muito baixa no período estudado. A média de consultas na emergência nos primeiros 3 meses foi de $0,81 \pm 1,21$ no grupo OM-85 BV e $1,29 \pm 1,48$ no grupo placebo e nos 6 meses foi de $1,77 \pm 1,80$ no grupo OM-85 BV e $2,03 \pm 1,76$ no grupo placebo.

Conclusões: OM-85 BV não foi eficaz como intervenção em crianças que frequentam creche, sem história de IRR. Não houve diferença estatisticamente significativa no uso de antibióticos, consultas na emergência e internações hospitalares.

Descritores: Lisado bacteriano, OM-85 BV, doenças do trato respiratório.

ABSTRACT

OM-85BV in the prevention of recurrent respiratory tract infections: a randomized, double blind, placebo controlled study.

Introduction: Acute respiratory tract infections (ARTI) are one of the most important causes of mortality in children under 5 years old. In developed countries ARTI account for 20% of emergency consultations and 75% of antibiotic prescriptions. Children in attending day care are more prone to recurrence of respiratory infections. Bacterial immunostimulants, resulting from the chemical lysis of microorganisms associated with most respiratory tract infections, have been propagated as possibly useful intervention for prevention of recurrent respiratory infections.

Objective: To analyze the effectiveness of OM-85 Broncho-vaxom (OM-85 BV) on the prevention of upper respiratory tract infections in healthy children attending preschool during the 6-month period.

Methods: A randomized, double-blind, placebo controlled study was conducted in 54 healthy children aged between 6 months to 5 years attending in the School for Early Childhood Education between the months of April and September. Use of OM-85 BV for 3 months and observed for a further 3 months the following outcomes: upper respiratory tract infection, bronchopneumonia, other infections, use of antibiotics, emergency consultations, need for hospital stay, side effects of the medication.

Results: Of the 54 children included, 57% were male. All completed the study and there were no significant differences between the groups. Of the 27 patients in group OM-85 BV, 19 (70,4%), attending daycare full-time and 16 (64,85%) half period, morning or evening. Breastfeeding was exclusive until 6 months in 6 patients (22,2%) on the OM-85 BV group and in 7 (25,9%) patients in the control group. Family history of smoking was positive in 11 (40,7%) patients in the OM-85 BV group and in 13 (48,1%) patients in the control group. Regarding the number of respiratory infections, the mean in the OM-85 BV group in the first 3 months was $0,92 \pm 0,87$ and in the placebo group was $0,74 \pm 1,02$ and in the 6 months was $1,62 \pm 1,47$ and $1,03 \pm 1,34$, respectively. Antibiotic was used in 10 (37%) children of the OM-85BV group in the 3 months of treatment and in 13 (48,1%) of the placebo group, and in the 6 months of follow-up the use was 48,1% in both groups. The mean number of hospitalizations was very low in the period of the study. The mean number of emergency visits during the first 3 months was $0,81 \pm 1,21$ in the OM-85 BV group and $1,29 \pm 1,48$ in the placebo group and at 6 months was $1,77 \pm 1,80$ in the OM-85 BV group and $2,03 \pm 1,76$ in the placebo group.

Conclusions: OM-85 BV was not effective as an intervention in daycare children with no history of IRR. No statistically significant difference was observed between the groups in the use of antibiotics, emergency consultations and hospitalizations.

Key words: “bacterial lysate” OR “OM-85 BV” AND “respiratory tract diseases”

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do mecanismo de ação do OM-85 BV..... 13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos sujeitos	47
Tabela 2. Resultados principais da pesquisa	48

LISTA DE ABREVIATURAS

BCP	Broncopneumonia
ECAC	Ensaio clínico aleatório e controlado
IFN-γ	Interferon γ
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgG4	Imunoglobulina G4
IL1	Interleucina 1
IL2	Interleucina 2
IL6	Interleucina 6
IL8	Interleucina 8
IRR	Infecção respiratória recorrente
ITR	Infecções do trato respiratório
OM-85 BV	OM-85 Broncho vaxom
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
Th1	Linfócitos T <i>helper</i> 1
Th2	Linfócitos T <i>helper</i> 2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3 OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GERAL	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4 HIPÓTESES	21
5 MÉTODOS.....	22
6 CONCLUSÕES.....	24
7 REFERÊNCIAS	25
ANEXOS	30
ANEXO 1 - APROVAÇÃO CEP	31
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	34
ANEXO 3 - FORMULÁRIO DE PESQUISA	36
APÊNDICE	39
APÊNDICE 1 - ARTIGO ORIGINAL.....	40

1 INTRODUÇÃO

As infecções do trato respiratório (ITR) são responsáveis por 19% da taxa de mortalidade em crianças menores de 5 anos, principalmente em países de baixa renda como África, Ásia e América Latina, sendo consideradas pela Organização Mundial de Saúde como uma pandemia esquecida (1). Em países desenvolvidos, ITR estão entre as doenças mais frequentes, representando 20% das consultas médicas, 30% das causas de falta ao trabalho e 75% das prescrições de antibióticos (2). Os fatores de risco para ITR na infância incluem o atendimento em creches com superlotação, ausência ou período curto de aleitamento materno (3, 4) contato com irmãos mais velhos e familiares fumantes (5, 6).

O trato respiratório é o sítio mais comum de infecção em crianças que frequentam creches (7-9). Wald e colaboradores, em um estudo de coorte prospectivo em crianças em Allegheny County, Pennsylvania (USA), relataram que 89% dos episódios de doença entre as crianças atendidas em creches tinham como foco o trato respiratório (10). Geralmente a maioria das infecções respiratórias são auto limitadas e associadas a baixa morbidade, entretanto tem forte impacto na criança, na família e na sociedade. O estudo constatou que as crianças atendidas em creche eram mais propensas a ter pelo menos seis ITR até os 18 meses de vida, mais de 60 dias de doença e mais de quatro infecções graves. Embora nenhuma criança tenha sido hospitalizada por causa de infecções agudas durante o primeiro ano de estudo, hospitalização por miringotomia e colocação de tubo de timpanostomia ocorreu em 21% das crianças em creches e em 3% das crianças que não frequentavam a creche.

É amplamente aceito que infecção respiratória recorrente (IRR) na infância aumenta a predisposição a problemas respiratórios futuros. Repetidas ITR inferior nos primeiros três anos de vida tem associação positiva com sibilância até a idade de sete anos (11). Entretanto, o conceito de recorrência em relação às ITR, apresenta alguns problemas por não haver um consenso geral. Alguns autores definem a recorrência da infecção por apresentação clínica, por exemplo, três episódios de otite em seis meses ou dois episódios de sinusite e/ou recorrentes broncopneumonias em seis meses ou quatro episódios de rinofaringite em seis meses (12). Dados epidemiológicos e observações clínicas favorecem o conceito de que o termo

Introdução

"recorrente" deva ser reservado para os casos de várias ITR significativas por temporada outono-inverno, por exemplo, três ou mais (13, 14).

Além das medidas preventivas já comprovadas na diminuição das IRR como incentivo ao aleitamento materno, vacinação adequada das crianças, vacinação das gestantes (1), medidas de higiene e acomodações nas creches e ambientes livres de tabaco, sabe-se que desde 1970 os imunomoduladores bacterianos tem sido propostos como tratamento suplementar das IRR (15). Dentre os mais usados e estudados, temos o OM-85 BV (Broncho Vaxom® OM-Pharma e Paxoral® Farmasa) que é o produto da lise química de microorganismos Gram + e Gram – associados com a maioria das infecções respiratórias: *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria catarrhalis* (16, 17).

O mecanismo de ação do OM-85 BV foi recentemente revisado por Rozy et al., representado na Figura 1 (15). Esta medicação induz à maturação terminal das células dendríticas humanas com aumento da capacidade *in vitro* das células T estimuladoras (18). O lavado bronco alveolar de adultos tratados com OM-85 BV mostrou aumento dos linfócitos T *help supressores*, estimulação da atividade dos macrófagos alveolares, aumento da concentração de interferon- γ (IFN- γ) (19) e aumento dos níveis de IgA secretora (20).

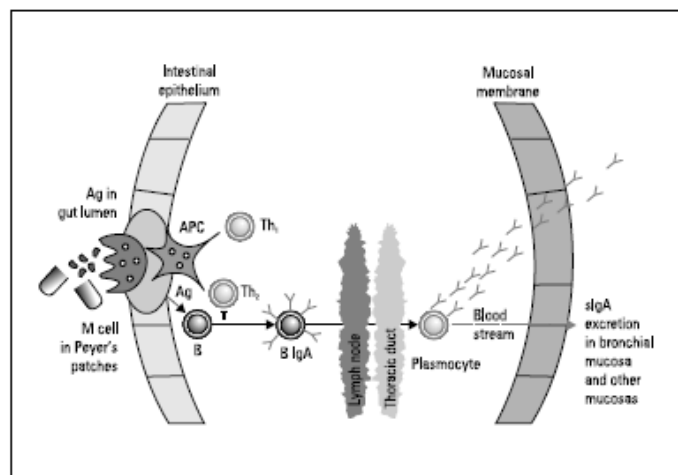


Figura 1. Representação esquemática do mecanismo de ação do OM-85 BV (referência 15).

Extraída de Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2008;76(5):355. Epub 2008/11/13.

Em 1993, Collet et al. conduziram um estudo duplo cego placebo controlado com o imunostimulante Imocur (extrato obtido de oito bactérias), em 423 crianças atendidas em creches, com idade variando de 6 a 36 meses e observaram que houve 48% de redução no risco

Introdução

de apresentar ≥ 3 episódios de infecção respiratória de via aérea superior nos 3 meses do período de tratamento no grupo tratado. Analisando o risco de ter ≥ 4 episódios de infecção até o final do acompanhamento (3 meses com tratamento e 4,5 meses sem tratamento), não houve diferença significativa nos dois grupos (21).

Em recente metanálise (22) que teve por objetivo fornecer uma estimativa mais precisa dos efeitos do tratamento com OM-85 BV do ponto de vista clínico, observaram que em oito ensaios clínicos, as crianças tratadas com OM-85 BV tiveram significativamente menos casos de ITR (32% nos pacientes com OM-85 BV vs. 58,2% no grupo placebo). Os dados sugerem que o efeito é maior nos pacientes com risco aumentado de IRR.

Os imunoestimulantes bacterianos tem comprovada sua eficácia na prevenção de IRR em crianças suscetíveis, mas limitações metodológicas deixam incertezas quanto ao âmbito de sua utilização na prática clínica.

Considerando a falta de estudos sobre a eficácia dos imunoestimulantes na prevenção primária, principalmente em crianças menores de 5 anos onde a incidência de ITR é maior, realizamos um estudo duplo cego placebo controlado em uma escola de educação infantil, para constatar se o OM-85 BV atuará como fator de proteção na prevenção primária de IRR.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A alta incidência de ITR em lactentes e pré-escolares é explicada pelo aumento da exposição a patógenos respiratórios por irmãos e cuidadores, por fatores ambientais e por defeitos do sistema imune (23). Condições de superlotação, como a encontrada em algumas creches, favorecem a colonização e a propagação dos patógenos causando ITR (24). Está bem documentada a influência de fatores de risco ambientais como fumo passivo, exposição a poluentes e ausência de aleitamento materno (13).

Transtornos no sistema imune são bem conhecidos por estarem associados com frequentes ITR. Tem sido demonstrado que 57% das crianças com IRR, isto é, no mínimo três episódios por ano, tem deficiências transitórias em uma das subclasses de imunoglobulinas, mais especificamente IgG, e que 17% tem deficiência de IgA (25). Deficiência de subclasses de IgG é bastante proeminente em lactentes, mas raro em crianças mais velhas, sugerindo uma imaturidade transitória do sistema imune como possível fator patogênico. Defeitos do sistema imune tal como imunodeficiência variável comum e a mais frequente, deficiência seletiva de IgA, são sabidamente associadas com frequentes infecções de vias aéreas por bactérias e vírus (26).

Desde 1966 estudos sobre infecções entre crianças que frequentam creches têm sido conduzidos em uma coorte em Frank Porter Graham Center, na Universidade da Carolina do Norte. Observaram que crianças abaixo de 1 ano tem cerca de 9 ITR por ano, sendo 46% associadas com otite média e 13% com manifestações do trato respiratório inferior (7). A média de ITR diminuiu progressivamente com a idade. Crianças entre 4 e 5 anos tem 3,3 infecções por ano das quais apenas 9% tem complicações como otite média e 9% tem envolvimento do trato respiratório inferior (7).

No México, em um estudo sobre a incidência de ITR em creches, foram acompanhadas crianças por 1 ano, admitidas com idade entre 43 dias e 4 meses. O estudo mostrou que as crianças apresentaram 6 ITR por ano com uma média de 40 dias de doença no ano (27). Os vírus são os agentes etiológicos mais frequentes, estando entre os mais isolados rinovírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza e adenovírus (8). As ITR inferior são frequentemente associadas com infecções virais, mas agentes bacterianos foram encontrados em 4,5 a 40% dos

casos (28). Os danos causados pelos vírus nas células epiteliais do trato respiratório podem aumentar a aderência das bactérias e provocar uma superinfecção bacteriana (29).

Os imunomoduladores bacterianos, desde 1970, tem sido proposto como intervenção possivelmente eficaz para prevenção das IRR (15). Dentre os mais usados e estudados, temos o OM-85 BV, que é o produto da lise química de microorganismos Gram + e Gram – associados com a maioria das infecções respiratórias: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria catarrhalis* (16, 17).

O mecanismo de ação do OM-85 BV é parcialmente conhecido. Esta medicação produz efeito na imunidade inata influenciando macrófagos, atividade dos neutrófilos e produção de citocinas pró inflamatórias (principalmente IFN- γ , IL2, IL1, IL6, IL8 e TNF- α), assim como na resposta imune regulada por linfócitos e síntese de imunoglobulinas. Estudos *in vitro* demonstram supra regulação do metabolismo oxidativo, ânion superóxido e produção de óxido nítrico e liberação de macrófagos. *In vivo*, OM-85 BV destrói os patógenos pelo aumento da atividade dos macrófagos (fagocitose e apresentação de antígenos), migração das células *natural killer* e atividade e reconhecimento de antígenos (30-32). Estudos como o de Emmerich et al, na análise do lavado bronco alveolar de pacientes com bronquite crônica, relataram aumento da relação de linfócitos T *help/supressor*, melhora da atividade dos macrófagos alveolares e aumentos na concentração de IFN- γ . Não observaram alterações na IgA salivar, mas a concentração sérica de IgE aumentou, assim como a concentração urinária de IgA. Estes achados indicam que o OM-85 BV provoca alterações na imunidade local e sistêmica nos pacientes com bronquite crônica (19). Já em estudo mais recente, de Lusardi et al. (20) observaram no lavado bronco alveolar de pacientes com bronquite crônica tratados com OM-85 BV um aumento significativo dos níveis de IgA secretora, aumento da migração aleatória dos macrófagos e resposta quimiotática. Não observaram modificações na imunidade sistêmica. Del-Rio-Navarro et al, em estudo duplo cego placebo controlado com crianças entre 3 e 6 anos, com três ou mais ITR nos últimos 6 meses e níveis de subclasses de IgG baixos, constataram diminuição dos níveis de IgG4 no grupo tratado, mas sem mudanças significativas nas outras subclasses de IgG. Após 6 meses, os pacientes do grupo OM-85 BV tiveram 2.8 ± 1.4 ITR e o grupo placebo tiveram 5.2 ± 1.5 ITR ($p < 0,001$) (33). A produção de IgG4 tem sido associada com a produção de IgE e fazem parte de um mecanismo regulatório (34, 35). A presença de IgG4 nos alérgenos precede o desenvolvimento da resposta IgE nestes alérgenos iniciando a atopia e asma (36, 37). A diminuição da IgG4 pode ser atribuída a regulação

descendente da resposta Th2. Isto tem sido demonstrado na redução dos níveis de IgE (20) induzida pelo OM-85 BV e recentes estudos demonstram que este imunostimulante desloca as respostas Th2 para Th1(38). Entretanto, a redução das ITR induzida pelo OM-85BV pode ser explicada por outros mecanismos compensatórios como o aumento dos níveis de IgA secretora. Tem sido postulado que este aumento pode compensar a deficiência de subclasses de IgG (39). A maioria das metanálises e revisões sistemáticas consideram os imunomoduladores eficazes na prevenção das IRR em crianças, principalmente o OM-85 BV (2, 16, 22, 40), mas também chama a atenção para algumas limitações, principalmente a qualidade metodológica das publicações. A definição de recorrência não é consistente em todos os artigos, variando de acordo com o local da infecção, mas geralmente foram considerados três ou mais episódios de ITR no período de 6 meses. Apesar da heterogenicidade de algumas populações, amostras reduzidas e patrocínio por laboratórios farmacêuticos, verificou-se no grupo tratado, diminuição da recorrência de infecções respiratórias nas crianças suscetíveis, assim como diminuição do uso de antibióticos e efeitos colaterais mínimos, o que torna a medicação segura. Salienta-se que todas estas publicações avaliaram apenas a prevenção secundária, em criança com história prévia de IRR.

Aymard et al. investigaram os vírus presentes em crianças atendidas em creche através de swab nasal, durante 4 invernos (88/89, 89/90, 92/93, 93/94). Do total de 780 crianças, 29,5% tiveram cultura positiva para vírus, sendo o vírus sincicial respiratório o mais frequente. Durante o inverno de 1989/1990 foi realizado ao mesmo tempo, um estudo paralelo duplo cego placebo controlado para investigar a eficácia do OM-85 BV. Foi constatado efeito protetor do OM-85 BV na redução do risco de infecção recorrente de via aérea superior durante o período de tratamento. Em relação à cultura de vírus, vírus sincicial respiratório e influenza A foram isolados significativamente menos nas crianças do grupo tratado, o que corrobora com os achados clínicos (41).

Efeito protetor do OM-85 BV foi observado em crianças pré-escolares com sibilância recorrente, no ensaio clínico de Razi et al. (42) onde houve 37,8% de redução nos episódios de sibilância no grupo tratado em relação ao placebo ($p < 0,001$). A duração de cada episódio de sibilância foi 2 dias menos no grupo tratado em relação ao placebo ($p = 0,001$). As crianças foram acompanhadas pelo período de 1 ano.

Prevenção primária de ITR é citada no estudo de Jara-Perez et al. (43) em 200 meninas de um orfanato com idade entre 6 e 13 anos, mas incluíram crianças com três ou mais ITR no ano prévio. O estudo duplo cego placebo controlado mostrou que o número médio de ITR no

grupo tratado com OM-85 BV foi 1.0 (0.0, 3.0; 5th e 95th percentil) comparando com 3.0 (2.0, 4.0; 5th e 95th percentil) no grupo placebo. Houve redução também nos dias de falta à escola, uso de antibióticos e duração da doença ($p < 0,001$). Resultados semelhantes foram relatados no ensaio clínico de Gutiérrez-Tarango et al. (44), realizado em crianças suscetíveis de 1 a 12 anos, onde além da diminuição do número e duração das ITR no grupo tratado em relação ao placebo (média±SD: 5.04 ±1,9 vs 8.0±2,55 respectivamente), os autores observaram significativa redução do tempo de uso de antibióticos ($p < 0,001$ em ambos os casos).

Os imunostimulantes bacterianos tem comprovada sua eficácia na prevenção de IRR em crianças suscetíveis, mas limitações metodológicas deixam incertezas quanto ao âmbito de sua utilização na prática clínica. Na revisão sistemática de Steurer-Stey et al (40), somente quatro estudos dos 13 ensaios clínicos aleatórios e controlados (2, 14, 43, 44) apresentavam qualidade metodológica moderada. Importantes itens como descrição da randomização, alocação, número de crianças que abandonaram os estudos e detalhes sobre análise estatística foram raramente relatados. A maioria dos ensaios tinha amostra pequena e diferentes desfechos (45).

Schaad et al. analisando 8 ensaios clínicos randomizados duplo cegos, incluindo crianças com idade entre 1 e 12 anos, concluíram que a população tratada com OM-85 BV apresentou 26,2% menos IRR (22). Como limitação desta revisão, os autores apontam para o fato de alguns ensaios clínicos terem sido patrocinados pela indústria farmacêutica, embora não tenha sido identificada nenhuma influência direta desta possível limitação nos resultados obtidos (46). Benedetto et al. comentam que os resultados deste estudo foram muito heterogêneos provavelmente pela diversidade clínica e metodológica (17).

A metanálise de Cazzola et al., incluiu 3 ensaios clínicos que analisaram a eficácia de imunostimulantes liofilizados mecânicos em crianças (16). O método mecânico é particularmente eficiente promovendo a lise de 80-100% da bactéria, não alterando a estrutura do antígeno e assegurando que a preparação tenha excelentes propriedades antigênicas. Os ensaios clínicos tinham diferentes desfechos (redução do número de episódios de ITR, uso de terapêutica e absenteísmo escolar), mas todos demonstraram eficácia estatisticamente significativa dos imunostimulantes em relação ao placebo (RR -2.204; IC 95%:-3.260-1.147). Não foi realizada análise relativa aos efeitos secundários (46).

A metanálise da Cochrane, de Del-Rio-Navarro et al., procurou comparar o efeito de imunostimulantes de qualquer tipo (sintéticos, extratos de plantas ou lisados bacterianos químicos e mecânicos) com placebo em crianças com história de IRR (47). Observaram redução

do número de ITR com o uso do imunestimulante em 24 dos 35 ensaios clínicos, diminuindo a incidência em cerca de 39% das crianças suscetíveis (RR-1,24;IC 95%:-1,54 a -0,94). Em nove estudos foi usado o OM-85 BV com total de 852 participantes. A diferença de média em relação à redução do número total de ITR foi -1,20(95%CI-1,75 a 0,66). Os autores enumeram vários problemas nos estudos como a falta de dados das ITR para reproduzir testes paramétricos e não paramétricos, ausência de cálculo amostral, desconhecimento da incidência normal de ITR na população estudada e o número de infecções em crianças suscetíveis. Mudanças no desfecho não foram devidamente estabelecidas, assim como não foram identificadas as possíveis causas das IRR. Os patógenos causadores das ITR não foram isolados ou identificados. Além disso, o tamanho da amostra geralmente era pequeno, não incluíam a definição de ITR e outro desfecho e não validaram as escalas usadas. A análise estatística não era adequada, os artigos eram publicados em revistas de baixo impacto, os grupos eram heterogêneos (crianças, adolescentes), sem considerar a incidência de ITR em cada grupo e não houve controle ou relato sobre os fatores de confusão (idade dos grupos, asma ou alergia concomitante, número de irmãos, fumantes em casa, peso de nascimento, estação durante o estudo, tempo de permanência na creche ou escola). Os resultados indicam que houve redução na incidência de ITR, mas este efeito depende da média anterior e só pode ser noticiado quando o número de infecções reduzido for maior que a incidência normal em cada grupo, conforme a idade.

Subanálise de alguns estudos (33, 43, 44) mostram que os imunestimulantes não são efetivos na prevenção de uma ITR, mas são na prevenção de IRR (duas ou três) e os participantes não tinham história de incidência aumentada de ITR (47).

Em todas as metanálises é importante considerar a presença e o possível efeito do viés de publicação, ou seja, a publicação seletiva dos estudos com resultados positivos (47).

Em relação à asma, em recente estudo experimental, a administração precoce do OM-85 BV não inibiu o desenvolvimento de asma em camundongos (48).

Com base em todas estas considerações, acrescidas do fato dos estudos incluírem em sua maioria crianças com IRR, procuramos desenvolver um ensaio clínico em crianças saudáveis que frequentavam uma escola de educação infantil, para constatar se o OM-85 BV atuaria como intervenção eficaz na prevenção primária de ITR, em crianças sem histórico prévio de IRR.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a frequência de infecções recorrentes do trato respiratório superior em crianças que frequentam creche, tratadas com OM-85 BV e placebo durante os três meses de tratamento e três meses de observação.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar a frequência do uso de antibióticos em crianças tratadas com OM-85 BV e placebo durante os três meses de tratamento e três meses de observação.

Comparar a frequência de consultas em serviços de emergência em crianças tratadas com OM-85 BV e placebo durante os três meses de tratamento e três meses de observação.

Comparar a frequência de internações hospitalares em crianças tratadas com OM-85 BV e placebo durante os três meses e três meses de observação.

4 HIPÓTESES

Com a utilização do OM-85 BV, ocorre uma redução na frequência de infecções respiratórias em crianças previamente híidas expostas a creche/pré-escola.

5 MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo em crianças de uma escola de educação infantil.

Foram incluídas crianças que frequentavam a Escola Municipal de Educação Infantil do Bairro Margarida Aurora na cidade de Santa Cruz do Sul. Os critérios de inclusão foram idade entre 6 meses a 5 anos e serem previamente hígidas. Excluíram-se crianças portadoras de mucoviscidose ou outras doenças crônicas, desordens do sistema imune, prematuros, suspeita de má absorção, alergia conhecida ao extrato bacteriano OM-85 BV, que realizaram procedimentos cirúrgicos de grande porte até 3 meses antes do início do estudo, terapia imunossupressora com corticóide por mais de 7 dias ou que já vinham em uso de OM 85 BV ou demais imunostimulantes.

Randomização e intervenção foram feitos em conjunto com a farmácia de manipulação. Os frascos com placebo e princípio ativo foram separados e codificados de maneira a terem apresentação e sabor semelhantes. O recrutamento de todos os pacientes foi feito no período de 30 dias. No primeiro contato, os responsáveis assinavam o termo de consentimento informado e recebiam 3 frascos de medicação, sendo que cada frasco continha 10 cápsulas. Os familiares eram orientados de forma verbal e por escrito para administrarem 1 cápsula ao dia por 10 dias consecutivos, por 3 meses, sendo que as cápsulas deveriam ser diluídas em 5ml de líquido frio. A duração do estudo foi de 6 meses, sendo que a cada 30 dias foram realizadas entrevistas por telefone com os responsáveis entre os meses de abril e setembro, período de sazonalidade das viroses no hemisfério sul. Nas entrevistas questionava-se sobre presença de rouquidão, faringite, tosse, febre, otite, sinusite e BCP tratadas com antibiótico, outras infecções, número de consultas na emergência, dias de ausência à creche, necessidade de internação hospitalar e efeitos colaterais da medicação. Identificando-se alguma dificuldade, principalmente em relação à administração correta da medicação, visita presencial era realizada.

Infecção de vias aéreas superiores foi definida pela presença de otite e sinusite relatada com prescrição de antibióticos ou pela presença de dois dos seguintes sintomas: tosse, rouquidão, dor de garganta, rinofaringite e febre $\geq 38,5C$.

Métodos

O tamanho da amostra foi calculado para prover uma diminuição de 50% na média de IRR no grupo OM-85 comparado com grupo placebo para ser estatisticamente significativo. Assumindo a diferença média de infecções recorrentes do trato respiratório de aproximadamente 50% no grupo placebo, 28 pacientes seriam necessários em cada grupo, com significância de 5% e poder de 80% (<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>), (14).

As estatísticas descritivas são apresentadas como porcentagem para dados qualitativos e como média±DP para dados quantitativos. Foram empregados os testes do Qui quadrado (variáveis categóricas) e o teste t independente (variáveis contínuas) na comparação dos dois grupos. Para variáveis com distribuição assimétrica, foram utilizados os testes não paramétricos de Mann-Whitney. Os dados foram processados e analisados através do programa SPSS para *Windows*, versão 20.0. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

O OM-85 BV contém 3,5 mg por cápsula de um extrato liofilizado de oito bactérias associadas com ITR (*H. Influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *K. Penumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *S. Pyogenes*, *Streptococcus viridans* e *Moraxella catarrhalis*).

O estudo foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CAAE 12548613.3.0000.5336) e autorização do Secretário Municipal de Educação da cidade de Santa Cruz do Sul. No primeiro contato na Escola Municipal de Educação Infantil, os pais das crianças convidadas recebiam o termo de consentimento livre e esclarecido que era devidamente assinado.

6 CONCLUSÕES

OM-85 BV não foi eficaz na prevenção primária de infecções respiratórias de vias aéreas superiores, assim como não houve diferença estatisticamente significativa no uso de antibióticos, consultas na emergência e internações hospitalares. Não foi constatado nenhum episódio de infecção de vias aéreas inferiores.

Apesar da diversidade dos estudos, a maioria dos autores recomenda a utilização dos imunoestimulantes em crianças com história de IRR, durante o período endêmico de ITR. Permanecem questões ainda não esclarecidas sobre a indicação em médio e longo prazo e mais estudos são necessários para definir sua utilidade na prevenção de ITR em crianças saudáveis expostas a fatores de risco. O presente estudo sugere ausência de efeito relevante em crianças sem história prévia de IRR.

7 REFERÊNCIAS

1. Karper WB, Hopewell R. Exercise, immunity, acute respiratory infections, and homebound older adults. Home care provider. 1998;3(1):41-6. Epub 1998/06/30.
 2. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(4):CD004974. Epub 2006/10/21.
 3. 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. Epub 2006/02/03.
 4. Oddy WH, Sherriff JL. Breastfeeding, body mass index, asthma and atopy in children. Asia-Pacific journal of public health. 2003;15 Suppl:S15-7. Epub 2008/10/18.
 5. Jin C, Rossignol AM. Effects of passive smoking on respiratory illness from birth to age eighteen months, in Shanghai, People's Republic of China. The Journal of pediatrics. 1993;123(4):553-8. Epub 1993/10/01.
 6. Li JS, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. Pediatric pulmonology. 1999;27(1):5-13. Epub 1999/02/19.
 7. Schwartz B, Giebink GS, Henderson FW, Reichler MR, Jereb J, Collet JP. Respiratory infections in day care. Pediatrics. 1994;94(6 Pt 2):1018-20. Epub 1994/12/01.
 8. Denny FW, Collier AM, Henderson FW. Acute respiratory infections in day care. Reviews of infectious diseases. 1986;8(4):527-32. Epub 1986/07/01.
 9. Collet JP, Ducruet T, Floret D, Cogan-Collet J, Honneger D, Boissel JP. Daycare attendance and risk of first infectious disease. European journal of pediatrics. 1991;150(3):214-6. Epub 1991/01/01.
 10. Wald ER, Dashefsky B, Byers C, Guerra N, Taylor F. Frequency and severity of infections in day care. The Journal of pediatrics. 1988;112(4):540-6. Epub 1988/04/01.
 11. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. BMJ. 2001;322(7283):390-5. Epub 2001/02/17.
 12. Lopez-Yap A, Abdelnour A, Lomonte B, Porrás O. Serum antibody response to polysaccharides in children with recurrent respiratory tract infections. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2001;8(5):1012-4. Epub 2001/08/31.
-

Referências

13. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1996;22(6):1079-83. Epub 1996/06/01.
 14. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*. 2002;122(6):2042-9. Epub 2002/12/12.
 15. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2008;76(5):353-9. Epub 2008/11/13.
 16. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2012;25(1):62-8. Epub 2011/12/14.
 17. De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013;8(1):33. Epub 2013/05/23.
 18. Zelle-Rieser C, Ramoner R, Bartsch G, Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells. *Immunology letters*. 2001;76(1):63-7. Epub 2001/02/27.
 19. Emmerich B, Emslander HP, Pachmann K, Hallek M, Milatovic D, Busch R. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1990;57(2):90-9. Epub 1990/01/01.
 20. Lusuardi M, Capelli A, Carli S, Spada EL, Spinazzi A, Donner CF. Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis. *Chest*. 1993;103(6):1783-91. Epub 1993/06/01.
 21. Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, Haggerty J, Floret D, Chomel JJ, et al. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group. *The Pediatric infectious disease journal*. 1993;12(8):648-52. Epub 1993/08/01.
 22. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World journal of pediatrics : WJP*. 2010;6(1):5-12. Epub 2010/02/10.
 23. Schaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur Respir Rev*. 2005(14):74-7.
 24. Klein JO. Nonimmune strategies for prevention of otitis media. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(5 Suppl):S89-92. Epub 2000/05/23.
-

Referências

25. DeBaets F, Kint J, Pauwels R, Leroy J. IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. *European journal of pediatrics*. 1992;151(4):274-8. Epub 1992/04/01.
 26. David JRR, F.S. Deficiencies in immunoglobulins and cell-mediated immunity (CD-Rom) Chapter IX. *Scientific American Medicine* (New York NY). 2000.
 27. Flores-Hernandez S, Trejo y Perez JA, Reyes-Morales H, Perez-Cuevas R, Loera-Romo G, Juarez Diaz-Gonzalez N, et al. [Design and applicability of a clinical guide for appropriate attention in acute respiratory infections]. *Gaceta medica de Mexico*. 1999;135(2):121-37. Epub 1999/05/18. *Diseno y aplicabilidad de una guia clinica para la atencion apropiada en las infecciones respiratorias agudas*.
 28. Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. *Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. Reviews of infectious diseases*. 1990;12 Suppl 8:S870-88. Epub 1990/11/01.
 29. Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS immunology and medical microbiology*. 1999;26(3-4):189-95. Epub 1999/11/27.
 30. Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D, Stankiewicz W. [Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2005;19(113):625-9. Epub 2006/02/28. *Skuteczność Broncho-Vaxomu w zapobieganiu nawracającym zakażeniom górnych dróg oddechowych u dzieci*.
 31. Mierzejewska-Zawisza MJ, Jahnz-Rozyk K, Rabczuk J. [The use of broncho-vaxom preparation in clinical practice]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2003;14(83):457-8. Epub 2003/08/28. *Zastosowanie preparatu Broncho-Vaxom w praktyce klinicznej*.
 32. Bottex C CB, Corazza JL. Effect of two bacterial extracts, OM-89 and Broncho-Vaxom, on IL-1 release and metabolic activity of murine macrophage cell-line. *Int J Immunotherapy*. 1988;4:203-12.
 33. Del-Rio-Navarro BE, Luis Sienna-Monge JJ, Berber A, Torres-Alcantara S, Avila-Castanon L, Gomez-Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergologia et immunopathologia*. 2003;31(1):7-13. Epub 2003/02/08.
 34. Jeannin P, Delneste Y, Lecoanet-Henchoz S, Gretener D, Bonnefoy JY. Interleukin-7 (IL-7) enhances class switching to IgE and IgG4 in the presence of T cells via IL-9 and sCD23. *Blood*. 1998;91(4):1355-61. Epub 1998/03/07.
 35. Kimata H, Fujimoto M, Ishioka C, Yoshida A. Histamine selectively enhances human immunoglobulin E (IgE) and IgG4 production induced by anti-CD58 monoclonal antibody. *The Journal of experimental medicine*. 1996;184(2):357-64. Epub 1996/08/01.
-

36. Merrett J, Barnetson RS, Burr ML, Merrett TG. Total and specific IgG4 antibody levels in atopic eczema. *Clinical and experimental immunology*. 1984;56(3):645-52. Epub 1984/06/01.
 37. Calkhoven PG, Aalbers M, Koshte VL, Schilte PP, Yntema JL, Griffioen RW, et al. Relationship between IgG1 and IgG4 antibodies to foods and the development of IgE antibodies to inhalant allergens. II. Increased levels of IgG antibodies to foods in children who subsequently develop IgE antibodies to inhalant allergens. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1991;21(1):99-107. Epub 1991/01/01.
 38. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology*. 2000;100(2):217-24. Epub 2000/07/11.
 39. Robertson DM, Colgan T, Ferrante A, Jones C, Mermelstein N, Sennhauser F. IgG subclass concentrations in absolute, partial and transient IgA deficiency in childhood. *The Pediatric infectious disease journal*. 1990;9(8 Suppl):S41-5. Epub 1990/08/01.
 40. 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. *European journal of pediatrics*. 2007;166(4):365-76. Epub 2006/11/23.
 41. Aymard M, Chomel JJ, Allard JP, Thouvenot D, Honegger D, Floret D, et al. Epidemiology of viral infections and evaluation of the potential benefit of OM-85 BV on the virologic status of children attending day-care centers. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1994;61 Suppl 1:24-31. Epub 1994/01/01.
 42. Razi CH, Harmanci K, Abaci A, Ozdemir O, Hizli S, Renda R, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(4):763-9. Epub 2010/10/06.
 43. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clinical therapeutics*. 2000;22(6):748-59. Epub 2000/08/10.
 44. 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(6):1742-8. Epub 2001/06/16.
 45. Gil J Cj, Carneiro AV, Fernandes RM. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Acta Pediatr Port*. 2014;45:253-5.
 46. Sanches MRM CA, Onofre JM. Immunostimulants in the prevention of respiratory infections in children. *Residência Pediátrica*. 2015;5(3):128-31.
 47. Del-Rio-Navarro BE E-RF, Flenady V, Sienra-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). *Evid-Based Child Health*. 2012;7(2):629-717.
 48. Rodrigues A, Gualdi LP, de Souza RG, Vargas MH, Nunez NK, da Cunha AA, et al. Bacterial extract (OM-85) with human-equivalent doses does not inhibit the
-

Referências

development of asthma in a murine model. *Allergologia et immunopathologia*. 2016;44(6):504-11. Epub 2016/10/07.

ANEXOS

ANEXO 1 - APROVAÇÃO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: OM-85 BV na prevenção de infecções recorrentes de vias aéreas: um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado.

Pesquisador: Leonardo Araujo Pinto

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 2

CAAE: 12548613.3.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 463.818

Data da Relatoria: 17/09/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto que pretende testar o uso do fármaco OM-85 BV na prevenção de infecções recorrentes no aparelho respiratório em crianças que freqüentam creches. OM-85 BV (Broncho-Vaxom) é uma medicação imunostimulante usada na prevenção de recorrentes infecções do trato respiratório. O mecanismo de ação foi recentemente revisado por Rozy et al(1). OM-85 BV induz à maturação terminal das células dendríticas humanas com aumento da capacidade in vitro das células T estimuladoras.(2) O lavado broncoalveolar de adultos tratados com OM-85 BV mostrou aumento dos linfócitos Thelp supressores, estimulação da atividade dos macrófagos alveolares e aumento da concentração de interferon- γ . Alta incidência de infecções do trato respiratório em lactentes e pré escolares é explicado por: 1) aumento da exposição a patógenos respiratórios por irmãos e cuidadores; 2) fatores ambientais; 3) defeitos do sistema imune.(3) Condições de superlotação, como a encontrada em algumas creches, favorecem a colonização e a propagação dos patógenos causando infecções do trato respiratório.(4) Está bem documentado a influência de fatores de risco ambientais com o fumo passivo, exposição a poluentes e ausência de aleitamento materno.(5)

Endereço: Av. Piranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@puers.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 463.818

Predisposição familiar é um fator de risco para recorrência e doença severa. Esta predisposição genética parece associada com fatores anatômicos, fisiológicos e/ou imunológicos.(4) Defeitos no sistema imune são bem conhecidos por estarem associados com frequentes infecções do sistema respiratório.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Comparar a frequência de infecções recorrentes do trato respiratório superior em pacientes tratados com OM-85 e placebo durante 3 meses.

Objetivo Secundário

Comparar a frequência de infecções recorrentes do trato respiratório associadas à sibilância em pacientes tratados com OM-85 e placebo durante 3 meses. Comparar a frequência do uso de antibióticos em pacientes tratados com OM-85 e placebo durante 3 meses. Comparar a frequência de consultas em serviços de emergência em pacientes tratados com OM-85 e placebo durante 3 meses. Comparar a frequência de internações

hospitalares em pacientes tratados com OM-85 e placebo durante 3 meses.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há grandes riscos à saúde, pois embora o uso do placebo o eventual tratamento necessário será realizado.

Quanto aos benefícios, é esperada a diminuição dos episódios de infecção do trato respiratório no grupo OM-85 BV.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Como já observei no relatório anterior, o projeto, do ponto de vista de metodologia e cientificidade, está bem organizado, é claro e traz em seu bojo todos os elementos necessários, tendo sido aprovado, inclusive, pela Comissão Científica da FAMED.

As observações que levaram à pendência foram todas sanadas e corrigidas, à exceção de uma - o número de paciente sincluídos na pesquisa - cuja quantidade é devidamente explicada e justificada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de Consentimento foi feito, tanto no sentido de ser dirigido aos pais e responsáveis das crianças, e não às próprias, quanto em sua redação, o que atende ao solicitado.

Recomendações:

Não há mais.

Endereço: Av. Piranga, 6681
Bairro: CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puers.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 463.818

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 21 de Novembro de 2013

**Assinador por:
caio coelho marques
(Coordenador)**

Endereço: Av. Piranga, 6681
Bairro: CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)320--3346 Fax: (51)320--3346 E-mail: cep@puors.br

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: OM-85 BV NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RECORRENTES DE VIAS AÉREAS: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, PLACEBO CONTROLADO.

OM-85 (Broncho-Vaxom) na prevenção de infecções recorrente de vias aéreas: um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, Consentimento informado.

Você está sendo convidado a participar de um estudo científico. Este estudo que será conduzido por um grupo de pesquisadores da Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Tem como objetivo avaliar a frequência de infecções recorrentes do trato respiratório superior em pacientes tratados com uma medicação chamada OM-85 BV.

Seu filho está sendo convidado a participar deste projeto, por apresentar infecções recorrentes do trato respiratório e frequentar creche e/ou pré escola na área da Unidade de Saúde da Família da Vila Margarida Aurora ou residir na Vila Fátima em Porto Alegre.

A OM-85 BV é uma medicação imunoestimulante usada na prevenção de recorrentes infecções do trato respiratório. Portanto, nosso objetivo principal é saber se esta medicação pode diminuir o número de infecções e, conseqüentemente, o uso de antibióticos, necessidade de consultas em emergência e internações hospitalares.

Procedimento

O início desta pesquisa está previsto para março de 2013. A duração do estudo será de 6 meses com visitas planejadas a cada 30 dias totalizando sete visitas entre abril e setembro de 2013.

Serão utilizados dois grupos de pacientes (exemplo: grupo 1 e grupo 2) e dois tipos de diferentes de medicamentos, o OM-85 BV (medicamento A) e outras substâncias que não tem efeito medicamentoso nenhum chamado placebo (medicamento B). As crianças receberão 1 sachê ou placebo por dia por 10 dias consecutivos cada mês por 3 meses.

Nas visitas mensais serão coletados dados referentes sintomatologia apresentada pela criança naquele mês como tosse, rouquidão, quantificação da febre, dias de ausência à creche ou escola, uso de antibióticos, etc. Os dados serão catalogados mensalmente.

A distribuição dos grupos (1 e 2) e dos remédios (A e B) que cada grupo usará, será feita por grupos de 6 pacientes. Com isso, tanto os pacientes quanto a equipe de pesquisa, não saberão que tipo de remédio cada um estará usando, pois não será possível diferenciar os remédios entre si. Isso aumenta muito a confiabilidade dos dados que serão coletados na pesquisa.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do responsável

Riscos e Benefícios de estar neste estudo:

1. Este estudo não apresentará riscos.

2. Este estudo apresenta os seguintes benefícios:

2.1. A medicação OM-85 BV há algum tempo vem sendo usada com o objetivo de diminuir as infecções recorrentes do trato respiratório, mas não dispomos de estudos que quantifiquem a sua eficácia.

Confidencialidade:

Suas informações pessoais e os resultados dos exames obtidos nesta pesquisa serão mantidos em sigilo. Caso os resultados forem divulgados (exemplo: revistas, livros médicos) sua identidade segue preservada. Isso inclui a não divulgação de nome, iniciais, registros ou outras formas de cadastro.

Identificação dos Pesquisadores:

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Leonardo de Araújo Pinto

Telefone para contato: (51) 3320-3513 - Telefone celular: (51)93429611

Pesquisador associado: Fátima Cleonice de Souza

Telefone para contato: (51) 3711 1897 - Telefone celular: (51) 81266547

Comitê de ética e Pesquisa: (51) 3320 3006

É importante ressaltar que o senhor (a), não terá nenhum benefício direto ou auxílio financeiro pela participação no estudo.

Você pode fazer qualquer pergunta neste momento.

O esclarecimento de dúvidas poderá ser feito posteriormente pelos telefones acima indicados.

Você receberá uma cópia deste formulário para ser guardada.

Eu, _____, declaro que fui informado da finalidade do estudo, assim como dos procedimentos propostos e concordo em participar do mesmo. Estou ciente de que a qualquer momento posso mudar de opinião e abandonar esta pesquisa sem prejuízo algum.

_____ Local: _____ Data: ____/____/____

Participante

_____ Local: _____ Data: ____/____/____

Responsável

_____ Local: _____ Data: ____/____/____

Investigador

ANEXO 3 - FORMULÁRIO DE PESQUISA

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL**Programa de pós graduação em pediatria e saúde da criança**

1. Identificação

Nome: _____

Nome do responsável: _____

Data: _____

Idade de entrada na creche: _____

2. Endereço

Rua: _____ Nº: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefone: _____

3. Dados demográficosDN: ___/___/___ Idade: (anos) _____ Sexo: Masc.(1) Fem. (2)

Peso (Kg): _____ Altura: (cm) _____

Aleitamento materno exclusivo: () sim* () não

História familiar de fumantes (na residência): () sim () não

*1, menos de 1 mês; 2, exclusivo até 3 meses; 3, exclusivo até 6 meses

Anexos

Medicação (A/B):	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Obs
1. Data								
Nº infecções respiratórias								
2. Sintomas								
- Rinite								
- Rouquidão*								
- Faringite								
- Tosse								
- Febre**								
- Otite								
- Sinusite								
- BCP								
-Outra infecção								
3. Nº consultas emergência								
4. Dias de ausência escola/creche								
5. Necessidade de internação								
6. Uso de ATB								
7. Episódios de sibilância								

*0 = ausente, 1 = suave, 2 = severo

** 0 = ausente, 1 = 38,5 a 39,4, 2 = >39,5

APÊNDICE

APÊNDICE 1 – ARTIGO ORIGINAL**OM-85 BV na prevenção primária de infecções recorrentes de vias aéreas: um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado****RESUMO**

Objetivo: Comparar a frequência de infecções recorrentes do trato respiratório superior em crianças previamente híginas, tratados com OM-85 Bronco-Vaxom (OM-85 BV) ou placebo durante o período de tratamento de 3 meses e de observação de 3 meses.

Métodos: Realizou-se um estudo randomizado duplo cego, placebo controlado, com 54 crianças que frequentavam uma Escola de Educação Infantil, com idade entre 6 meses a 5 anos, previamente híginas. Os familiares foram orientados de forma verbal e por escrito para administrarem 1 cápsula ao dia por 10 dias consecutivos da medicação por 3 meses, que foi preparada e randomizada. Foram realizadas entrevistas por telefone com os responsáveis a cada 30 dias pelo período de 6 meses entre os meses de abril e setembro, sendo questionado sobre presença de rouquidão, faringite, tosse, febre, otite, sinusite e BCP tratadas com antibiótico, outras infecções, número de consultas na emergência, dias de ausência à creche, necessidade de internação hospitalar e efeitos colaterais da medicação. Identificando-se alguma dificuldade, principalmente em relação à administração correta da medicação, visita presencial era realizada.

Resultados: Não houve diferença significativa em relação ao número de infecções respiratórias nos dois grupos. A média no grupo OM-85 BV nos primeiros 3 meses foi $0,92 \pm 0,87$ e no grupo placebo foi $0,74 \pm 1,02$ e nos 6 meses foi $1,62 \pm 1,47$ e $1,03 \pm 1,34$, respectivamente. Também não encontramos alterações significativas em relação ao uso de antibióticos, consultas na emergência e internações hospitalares.

Conclusão: OM-85 BV não foi eficaz na prevenção primária de infecções respiratórias de vias aéreas superiores, isto é, em crianças sem história de IRR.

Descritores: lisado bacteriano, OM-85 BV e doenças do trato respiratório.

OM-85 BV in primary prevention of recurrent airway infections: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.

SUMMARY

Objective: To compare the frequency of recurrent infections of the upper respiratory tract (URTI) in children treated with OM-85 Bronco-Vaxom (OM-85 BV) or placebo during a period of 6 months.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted with 54 healthy children with 6 months to 5 year old in a Early Childhood Education School. Family members were instructed verbally and in a writing way to administer 1 capsule of the medication per day for 10 consecutive days for 3 months, which was prepared and randomized. Telephone interviews were conducted with the caregivers every 30 days for a period of 6 months between April and September, and the presence of hoarseness, pharyngitis, cough, fever, otitis, sinusitis and bronchopneumonia treated with antibiotics, other infections, number of emergency consultations, absence days at day care, need for hospitalization and side effects of medication. If some difficulty was identified, mainly in relation to the correct administration of the medication, home visit was performed.

Results: There was no significant difference in the number of respiratory infections between the two groups. The mean in the OM-85 BV group in the first 3 months was $0,92 \pm 0,87$ and in the placebo group was $0,74 \pm 1,02$ and in the 6 months was $1,62 \pm 1,47$ and $1,03 \pm 1,34$, respectively. We also didn't found significant difference in antibiotics use, emergency consultations and hospitalizations.

Conclusion: OM-85 BV was not effective in the primary prevention of URTI, this is, in children without a history of recurrent airway infections.

Key words: bacterial lysate” OR “OM-85 BV” AND “respiratory tract diseases

INTRODUÇÃO

O OM-85 BV (BronchoVaxom® OM-Pharma e Paxoral® Farmasa) é uma medicação imunostimulante usada na prevenção de infecções respiratórias recorrentes (IRR). O OM-85 BV contém um extrato liofilizado de frações de oito bactérias associadas com a maioria das infecções respiratórias: *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* e *Neisseria catarrhalis*.

O mecanismo de ação foi revisado por Rozy et al. (1), onde esta medicação induz à maturação terminal das células dendríticas humanas com aumento da capacidade *in vitro* das células T estimuladoras (2). O OM-85 BV produz efeito na imunidade inata influenciando macrófagos, atividade dos neutrófilos e produção de citocinas pró inflamatórias (principalmente IFN- γ , IL2, IL1, IL6, IL8 e TNF- α), assim como na resposta imune regulada por linfócitos e síntese de imunoglobulinas. Estudos *in vitro* demonstram supra regulação do metabolismo oxidativo, ânion superóxido e produção de óxido nítrico e liberação de macrófagos. *In vivo*, OM-85 BV destrói os patógenos pelo aumento da atividade dos macrófagos (fagocitose e apresentação de antígenos), migração das células *natural killer* e atividade e reconhecimento de antígenos (3, 4). O lavado bronco alveolar de adultos tratados com OM-85 BV mostrou aumento da relação de linfócitos *T help/supressor*, melhora da atividade dos macrófagos alveolares, aumentos na concentração de IFN- γ e aumento significativo dos níveis de IgA secretora (5). A concentração sérica de IgE diminuiu e houve aumento na concentração urinária de IgA (6). Estes achados indicam que o OM-85 BV provoca alterações na imunidade local e sistêmica.

A alta incidência de infecções do trato respiratório (ITR) em lactentes e pré-escolares é explicada pelo aumento da exposição a patógenos respiratórios por irmãos e cuidadores, por fatores ambientais e por defeitos do sistema imune (7). Condições de superlotação, como a encontrada em algumas creches, favorecem a colonização e a propagação dos patógenos causando ITR (8). Está bem documentada a influência de fatores de risco ambientais como fumo passivo, exposição a poluentes e ausência de aleitamento materno (9-12).

Transtornos no sistema imune são bem conhecidos por estarem associados com frequentes ITR. Tem sido demonstrado que 57% das crianças com IRR, isto é, no mínimo três episódios por ano, tem deficiência transitória em uma das subclasses de imunoglobulinas, mais

especificamente IgG, e que 17% tem deficiência de IgA (13). Deficiência de subclasses de IgG é bastante proeminente em lactentes, mas raro em crianças mais velhas, sugerindo uma imaturidade transitória do sistema imune como possível fator patogênico. Defeitos do sistema imune tal como imunodeficiência variável comum e a mais frequente, deficiência seletiva de IgA, são sabidamente associadas com frequentes ITR por bactérias e vírus (14).

É amplamente aceito que IRR na infância aumenta a predisposição a problemas respiratórios futuros. Repetidas ITR inferior nos primeiros três anos de vida tem associação positiva com sibilância até a idade de sete anos (15). Entretanto, o conceito de recorrência em relação à infecção respiratória, apresenta alguns problemas por não haver um consenso. Pré-escolares podem contrair entre 4 a 6 ITR no curso de um ano, sem que isto represente um desvio da normalidade (16).

Em recente metanálise (17) que teve por objetivo fornecer uma estimativa mais precisa dos efeitos do tratamento com OM-85 BV do ponto de vista clínico, observaram que em oito ensaios clínicos, as crianças tratadas com OM-85 BV tiveram significativamente menos casos de IRR (32% nos pacientes com OM-85 BV vs. 58,2% no grupo placebo). Os dados sugerem que o efeito é maior nos pacientes com risco aumentado de IRR.

Os imunoestimulantes bacterianos tem comprovada sua eficácia na prevenção de IRR em crianças suscetíveis, mas limitações metodológicas deixam incertezas quanto ao âmbito de sua utilização na prática clínica.

A originalidade de nosso estudo é reforçada pela escassez de publicações sobre a eficácia dos imunoestimulantes na prevenção primária, principalmente em crianças menores de 5 anos onde a incidência de ITR é maior. Assim, realizamos um estudo duplo cego placebo controlado em uma escola de educação infantil, para avaliar o efeito do OM-85 BV na incidência de infecções de vias aéreas durante o tratamento e durante o período de observação.

SUJEITOS E MÉTODOS

Delineamento

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo em crianças de uma escola de educação infantil.

Sujeitos

Foram incluídas crianças que frequentavam a Escola de Educação Infantil do Bairro Margarida Aurora na cidade de Santa Cruz do Sul. Os critérios de inclusão foram idade entre 6 meses a 5 anos e serem previamente hígidas. Excluíram-se crianças portadoras de mucoviscidose ou outras doenças crônicas, prematuros, desordens do sistema imune, suspeita de má absorção, alergia conhecida ao extrato bacteriano OM-85 BV, que realizaram procedimentos cirúrgicos de grande até 3 meses antes do início do estudo, terapia imunossupressora com corticóide por mais de 7 dias ou que já vinham em uso de OM-85 BV ou demais imunostimulantes.

Randomização e intervenção

Randomização e intervenção foram feitos em conjunto com a farmácia de manipulação. Os frascos com placebo e princípio ativo foram separados e codificados de maneira a terem apresentação e sabor semelhantes. O recrutamento de todas as crianças ocorreu no período de 1 mês. No primeiro contato, os responsáveis assinavam o termo de consentimento informado e recebiam 3 frascos de medicação, sendo que cada frasco continha 10 cápsulas. Os familiares eram orientados de forma verbal e por escrito para administrarem 1 cápsula ao dia por 10 dias consecutivos, por 3 meses, sendo que as cápsulas deveriam ser diluídas em 5ml de líquido frio. A observação se deu do início do tratamento, estendendo-se por 6 meses, sendo que a cada 30 dias foram realizadas entrevistas por telefone com os responsáveis entre os meses de abril e setembro, período de maior sazonalidade. Nas entrevistas questionava-se sobre presença de rouquidão, faringite, tosse, febre, otite, sinusite e BCP tratadas com antibiótico, outras infecções, número de consultas na emergência, dias de ausência à creche, necessidade de internação hospitalar e efeitos colaterais da medicação. Identificando-se alguma dificuldade, principalmente em relação à administração correta da medicação, visita presencial era realizada.

Infecção de vias aéreas superiores foi definida pela presença de otite e sinusite relatada com prescrição de antibióticos ou pela presença de dois dos seguintes sintomas: tosse, rouquidão, dor de garganta, rinofaringite e febre $\geq 38,5C$.

Análise estatística

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado para prover uma diminuição de 50% na média de IRR no grupo OM-85 BV comparado com grupo placebo para ser estatisticamente significativo. Assumindo a diferença média de IRR de aproximadamente 50% no grupo placebo, 28 pacientes seriam necessários em cada grupo, com significância de 5% e poder de 80% (<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>), (18).

Testes estatísticos

As estatísticas descritivas são apresentadas como porcentagem para dados qualitativos e como média para dados quantitativos. Foram empregados os testes do Qui quadrado (variáveis categóricas) e o teste t independente (variáveis contínuas) na comparação dos dois grupos. Para variáveis com distribuição assimétrica, foram utilizados os testes não paramétricos de Mann-Whitney. Os dados foram processados e analisados através do programa SPSS para *Windows*, versão 20.0

O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Questões Éticas

O estudo foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul via Plataforma Brasil (CAAE 12548613.3.0000.5336) e autorização do Secretário Municipal de Educação da cidade de Santa Cruz do Sul. No primeiro contato na Escola Municipal de Educação Infantil, os pais das crianças convidadas recebiam o termo de consentimento livre e esclarecido que era devidamente assinado.

RESULTADOS

O estudo envolveu 54 crianças que frequentavam a creche. Vinte e sete pacientes eram do grupo OM-85 BV (casos) e 27 eram do grupo de controle. Todos os pacientes completaram o estudo. Não houve diferenças significativas entre as características dos sujeitos nos dois grupos. Cinquenta e sete por cento da amostra (31) era do sexo masculino, 12 (44,4%) no grupo OM-85 BV e 19 (70,4%) no grupo placebo.

As características da amostra são apresentadas na Tabela 1. No grupo OM-85 BV, a média de idade foi $3,6 \pm 1,3$ anos e no grupo controle foi $3,0 \pm 1,5$ anos. A idade de entrada na creche foi similar nos dois grupos, sendo no grupo OM-85 BV de $16,7 \pm 13,6$ meses e no grupo controle de $13,8 \pm 11,9$ meses.

Em relação ao aleitamento materno, foi exclusivo até o 6º mês em 6 (22,2%) pacientes do grupo OM-85 BV em 7 (25,9%) pacientes do grupo controle e foi exclusivo até o 3º mês em 16 pacientes do grupo OM-85 BV (59,3%) e em 13 (48,1%) pacientes do grupo controle. No grupo OM-85 BV, 5 (18,5%) pacientes receberam leite materno por menos de 1 mês e no grupo controle, 7 (25,9%) pacientes. Dos 27 pacientes do grupo OM-85 BV, 19 (70,4%), frequentavam a creche em turno integral, 4 (14,8%) apenas no turno da manhã e 4 (14,8%) no turno da tarde. Dos 27 pacientes do grupo controle, 16 (64,8%) frequentavam a creche em turno integral, 3 (11,1%) no turno da manhã e 8 (29,6%) no turno da tarde. Quanto à história familiar de fumo, foi positiva em 11 (40,7%) pacientes do grupo OM-85 BV e em 13 (48,1%) pacientes do grupo controle.

Não houve diferença entre os grupos nessas variáveis.

Tabela 1. Características dos sujeitos estudados

Variáveis	Grupo OM-85 BV (n=27)	Grupo controle (n=27)	P
Sexo masculino	12(44,4)*	19(70,4)	0,09
Idade na pesquisa (anos)	3,6±1,3#	3,04±1,5	0,15
Idade de entrada na creche (meses)	16,7±13,6	13,8±11,9	0,41
Aleitamento materno			0,76
Menos de 1 mês	5(18,5)	7(25,9)	
Exclusivo até 3 meses	16(59,3)	13(48,1)	
Exclusivo até 6 meses	6(22,2)	7(25,9)	
História familiar de tabagismo	11(40,7)	13(48,1)	0,78
Creche			0,44
Integral	19(70,4)	16(64,8)	
Manhã	4(14,8)	3(11,1)	
Tarde	4(14,8)	8(29,6)	

*n(%); #média±DP; P não significativo

Em relação ao número de infecções respiratórias, não encontramos diferença estatisticamente significativa. A média no grupo OM-85 BV nos primeiros 3 meses foi 0,92±0,87 e no grupo placebo foi 0,74±1,02 e nos 6 meses foi 1,62±1,47 e 1,03±1,34, respectivamente. A média do número de consultas na emergência, nos primeiros 3 meses foi de 0,81±1,21 no grupo OM-85 BV e 1,29±1,48 no grupo placebo e nos 6 meses foi de 1,77±1,80 no grupo OM-85 BV e 2,03±1,76 no grupo placebo (Tabela 2).

As variáveis apresentadas não tiveram diferença estatisticamente significativa.

Tabela 2. Desfechos clínicos entre os grupos

	OM-85 BV (n=27)	Placebo (n=27)	p
Número de infecções respiratórias			
Período avaliado 3 meses	0,92±0,87 [#]	0,74±1,02	0,26
Período avaliado 6 meses	1,62±1,47	1,03±1,34	0,94
Número de consultas na emergência			
Período avaliado 3 meses	0,81±1,21	1,29±1,48	0,17
Período avaliado 6 meses	1,77±1,80	2,03±1,76	0,58
Uso de antibiótico			
Período avaliado 3 meses	10(37,0)*	13(48,1)	0,58
Período avaliado 6 meses	13(48,1)	13(48,1)	1,00
Internações hospitalares			
Período avaliado 3 meses	0(0,0)	3(11,1)	0,23
Período avaliado 6 meses	1(3,7)	3(11,1)	0,61

[#]média±DP, *n(%)

Antibiótico foi usado em 10 (37%) crianças do grupo OM-85 BV nos 3 meses de tratamento e em 13 (48,1%) do grupo placebo, já nos 6 meses de acompanhamento o uso foi de 48,1% nos dois grupos. A média de internações foi muito baixa no período estudado, sem significância estatística, mas apenas 1 criança do grupo OM-85 BV foi internada no período de 6 meses e 3(11,1%) do grupo placebo (Tabela 2).

Foram realizadas subanálises e não encontramos nenhum resultado significativo.

Não houve constatação de efeitos colaterais na administração do OM-85 BV, evidenciando-se com isso o perfil de segurança da droga.

DISCUSSÃO

A alta incidência de infecções do trato respiratório (ITR) em lactentes e pré-escolares é explicada pelo aumento da exposição a patógenos respiratórios, por fatores ambientais e por defeitos do sistema imune ou imaturidade (7), bem como fatores de risco ambientais como fumo passivo, exposição a poluentes e ausência de aleitamento materno (9-12). Defeitos no sistema imune são bem conhecidos, mais especificamente a deficiência de IgG e IgA (13). Assim, o OM-85 BV (BronchoVaxom® OM-Pharma e Paxoral® Farmasa) é uma medicação imunostimulante que vem sendo utilizada na prevenção de infecções respiratórias recorrentes (IRR).

Neste estudo, com crianças previamente híginas, sem história de IRR, não foi observado efeito benéfico com a utilização do OM-85 BV, mesmo considerando o período do estudo nos meses de outono-inverno e a frequência à creche. Uma particularidade, considerando a área física da referida creche, são os espaços ao ar livre e o número limitado de crianças por sala, conforme a faixa etária e por cuidador, mesmo tratando-se de um bairro de classe média baixa. Os desfechos secundários foram semelhantes nos dois grupos. Foram realizados testes de normalidade, por isto apresentamos os resultados com média e DP.

A maioria dos estudos mostra que quanto mais infecções prévias, maior o tamanho do efeito, o que vem ao encontro de nossos resultados. Autores como Schaad et al. em estudo duplo cego, placebo controlado, constataram uma redução de 16% no número de ITR no grupo tratado, sendo a diferença entre OM-85 BV e placebo independente da idade. Contudo, esta diferença foi mais expressiva nos pacientes que tiveram mais ITR no ano prévio (19). A mesma constatação foi relatada em revisão sistemática de Schaad, onde em uma população de 851 crianças, 32% tiveram ITR no grupo tratado com OM-85 BV contra 58,2% no grupo que recebeu placebo ($p < 0.01$), sendo o efeito maior nos pacientes com risco aumentado de IRR (20).

A relevância clínica de nosso trabalho, é sua originalidade, considerando que existem poucos estudos publicados sobre prevenção primária de ITR com os imunostimulantes, principal objetivo deste estudo. Jara-Pérez et al. citam prevenção primária, em estudo duplo cego placebo controlado, realizado em um orfanato, mas incluíram crianças que tiveram 3 ou mais ITR no ano prévio. Observaram redução no número de ITR, na duração da doença, no

número de faltas à escola e no uso de antibióticos (19) no grupo que recebeu OM-85 BV ($p < 0,05$). Porém, diferentemente da nossa população, o grupo era composto por crianças com idade entre 6 e 13 anos. Estudos como o OM-85 BV em crianças saudáveis não foram avaliados na metanálise da Cochrane, de Del-Rio-Navarro et al. Nessa metanálise foi observado redução do número de ITR em 24 dos 35 ensaios clínicos, contudo somente seis eram duplo cego. Elevada heterogeneidade da população e limitada qualidade dos estudo foram limitações apresentadas (20).

Uma das limitações de nosso estudo pode ter sido o curto período de acompanhamento de 3 meses após o tratamento. Ainda, devemos considerar que não houve visita presencial em todos os pacientes, era feito o contato telefônico, que está sujeito a maiores dificuldades quanto ao entendimento da administração correta da medicação. A visita presencial era realizada quando não conseguido contato telefônico ou havendo dúvidas em relação ao uso da medicação. Não tivemos patrocínio da Indústria Farmacêutica.

Segundo a maioria dos autores a relação custo-benefício é claramente a favor da utilização do OM-85 BV na prevenção secundária das IRR, sendo recomendada sua utilização nas crianças com história de IRR, durante o período endêmico de infecções respiratórias. Apesar disso, ainda permanecem questionamentos quanto a eficácia e segurança dos imunoestimulantes a médio e longo prazo. Isto é, a eficácia de acordo com o tipo de ITR superior ou inferior e o papel dos imunoestimulantes na prevenção primária.

Concluindo, o OM-85 BV não foi eficaz como intervenção na prevenção primária de ITR superior de uma população de um País em desenvolvimento. Também não foi possível constatar diferença estatisticamente significativa no uso de antibióticos, consultas na emergência e internações hospitalares, quando comparado ao placebo.

REFERÊNCIAS

1. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2008;76(5):353-9. Epub 2008/11/13.
 2. Zelle-Rieser C, Ramoner R, Bartsch G, Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells. *Immunology letters*. 2001;76(1):63-7. Epub 2001/02/27.
 3. Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D, Stankiewicz W. [Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children]. *Polski merkurium lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2005;19(113):625-9. Epub 2006/02/28. Skuteczność Broncho-Vaxomu w zapobieganiu nawracającym zakażeniom górnych dróg oddechowych u dzieci.
 4. Mierzejewska-Zawisza MJ, Jahnz-Rozyk K, Rabczuk J. [The use of broncho-vaxom preparation in clinical practice]. *Polski merkurium lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2003;14(83):457-8. Epub 2003/08/28. Zastosowanie preparatu Broncho-Vaxom w praktyce klinicznej.
 5. Lusuardi M, Capelli A, Carli S, Spada EL, Spinazzi A, Donner CF. Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis. *Chest*. 1993;103(6):1783-91. Epub 1993/06/01.
 6. Emmerich B, Emslander HP, Pachmann K, Hallek M, Milatovic D, Busch R. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1990;57(2):90-9. Epub 1990/01/01.
 7. Schaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur Respir Rev*. 2005(14):74-7.
 8. Klein JO. Nonimmune strategies for prevention of otitis media. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(5 Suppl):S89-92. Epub 2000/05/23.
 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. Epub 2006/02/03.
 10. Oddy WH, Sherriff JL. Breastfeeding, body mass index, asthma and atopy in children. *Asia-Pacific journal of public health*. 2003;15 Suppl:S15-7. Epub 2008/10/18.
 11. Jin C, Rossignol AM. Effects of passive smoking on respiratory illness from birth to age eighteen months, in Shanghai, People's Republic of China. *The Journal of pediatrics*. 1993;123(4):553-8. Epub 1993/10/01.
-

12. Li JS, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatric pulmonology*. 1999;27(1):5-13. Epub 1999/02/19.
 13. DeBaets F, Kint J, Pauwels R, Leroy J. IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. *European journal of pediatrics*. 1992;151(4):274-8. Epub 1992/04/01.
 14. David JRR, F.S. Deficiencies in immunoglobulins and cell-mediated immunity (CD-Rom) Chapter IX. *Scientific American Medicine (New York NY)*. 2000.
 15. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001;322(7283):390-5. Epub 2001/02/17.
 16. Pavia-Ruz N, Lopez P, Santos JI. [Recurrent respiratory infection in children: its clinical and laboratory evaluation]. *Boletin medico del Hospital Infantil de Mexico*. 1991;48(6):385-97. Epub 1991/06/01. Infeccion respiratoria recurrente en el nino: evaluacion clinica y de laboratorio.
 17. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World journal of pediatrics : WJP*. 2010;6(1):5-12. Epub 2010/02/10.
 18. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*. 2002;122(6):2042-9. Epub 2002/12/12.
 19. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clinical therapeutics*. 2000;22(6):748-59. Epub 2000/08/10.
 20. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(4):CD004974. Epub 2006/10/21.
-