

LISADOS BACTERIANOS NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES NO ADULTO – QUAL A EVIDÊNCIA?

BACTERIAL LYSATES IN THE PREVENTION OF RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN ADULTS - WHAT IS THE EVIDENCE?

Autores:

Diana Viana¹, Rosa Maria Araújo²

RESUMO

Introdução: As infecções do trato respiratório são frequentes e representam uma importante causa de morbimortalidade, assim como de consumo de recursos de saúde. São, igualmente, a principal causa de utilização inadvertida de antibióticos na comunidade. Importa, por isso, identificar estratégias que previnam a recorrência de infecções respiratórias. Uma das estratégias passa pela estimulação da resposta imune, através do uso de fragmentos imunoestimulantes, de que são exemplo os lisados bacterianos (LB). Contudo, persistem dúvidas acerca da sua eficácia. É objetivo deste trabalho rever a evidência disponível sobre o papel dos LB na prevenção de infecções respiratórias (IR) recorrentes em adultos.

Métodos: Pesquisa de meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados e controlado (ECAC) nas bases de dados MEDLINE, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, TRIP Database, The Cochrane Library, DARE e Bandolier utilizando o termo MeSH: "respiratory tract infections" e o termo não-MeSH "bacterial lysate", publicados desde 1 de março de 2011 até 1 março de 2021, em inglês, espanhol e português. Utilizou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* para atribuir os níveis de evidência (NE) e a força de recomendação (FR).

Resultados: Foram encontrados 35 artigos, sendo que quatro cumpriram os critérios de inclusão: uma meta-análise e três ECAC. Todos os artigos demonstraram que os LB reduzem as IR recorrentes em adultos (NE 2). Demonstra-se, ainda, uma diminuição significativa da duração das IR. O uso de LB parece associar-se a menor número de exacerbações em indivíduos com bronquite crónica e doença pulmonar obstrutiva crónica.

Discussão: No futuro, são necessários mais ECAC, de maior dimensão, com metodologia homogénea (critérios de inclusão, dose, tipo de formulação e duração do tratamento) e de elevada qualidade, que sustentem com maior robustez esta recomendação.

Conclusão: Existe evidência sobre a eficácia do uso de LB na prevenção das IR recorrentes em adultos, com uma FR B.

Palavras-chave: lisados bacterianos; infecções respiratórias; adulto

ABSTRACT

Introduction: Respiratory tract infections are frequent and represent an important cause of morbidity and mortality, as well as consumption of health resources. They are also the main cause of inadvertent use of antibiotics in the community. Therefore, it is important to identify strategies that prevent the recurrence of respiratory infections. One of the strategies involves stimulating the immune response, through the use of immunostimulating fragments, such as bacterial lysates (BL). However, doubts remain about its effectiveness. The aim of this paper is to review the available evidence on the role of BL in preventing recurrent respiratory infections (RI) in adults.

Methods: Search for meta-analyses, systematic reviews and randomized controlled clinical trials (RCCT) in the MEDLINE, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, TRIP Database, The Cochrane Library, DARE and Bandolier databases using the term MeSH: "Respiratory tract infections" and the non-MeSH term "bacterial lysate", published from March 1, 2011 to March 1, 2021, in english, spanish and portuguese. The Strength of Recommendation Taxonomy scale was used to assign the levels of evidence (LE) and the recommendation force (RF).

Results: 35 articles were found, four of which met the inclusion criteria: one meta-analysis and three ECAC. All articles demonstrated that BL reduces recurrent RI in adults (LE 2). There is also a significant decrease in the duration of the IR. The use of LB appears to be associated with fewer exacerbations in individuals with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease.

Discussion: In the future, more RCCT, larger in size, with homogeneous methodology (inclusion criteria, dose, type of formulation and duration of treatment) and with high quality, are needed to support this recommendation more robustly.

Conclusion: There is evidence on the effectiveness of the use of BL in preventing recurrent RI in adults, with an RF B.

Keywords: bacterial lysates; respiratory infections; adult

1. Médica Interna de Formação Específica em MGF, USF Pró-Saúde, ACeS Cáravo II - Gerês/Cabreira

2. Médica Interna de Formação Específica em MGF, USF São Lourenço, ACeS Cáravo I - Braga

INTRODUÇÃO

As infecções do trato respiratório são frequentes e representam uma importante causa de morbimortalidade, assim como de consumos de recursos de saúde. São, igualmente, a principal causa de utilização inadvertida de antibióticos na comunidade.¹ Importa, por isso, identificar estratégias que previnam a recorrência de infecções respiratórias (IR). Sabe-se que o aleitamento materno^{1,2}, a vacinação, evitar ambientes com aglomerados, ambientes poluentes e o fumo do tabaco são estratégias com evidência científica comprovada.¹ Uma das estratégias passa pela estimulação da resposta imunitária, através do uso de fragmentos imunoestimulantes, de que são exemplo os lisados bacterianos (LB).

Os LB constituem uma mescla de抗énios bacterianos obtidos por liofilização e lise química ou mecânica de bactérias cultivadas in vitro: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozenae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophylous influenzae*. A sua farmacocinética passa pela absorção, pela mucosa intestinal, dos fragmentos bacterianos com posterior apresentação dos mesmos ao sistema linfático nas placas de Peyer. Ocorre ativação da imunidade humoral, que induz a síntese de imunoglobulinas, especialmente IgA secretora, bem como o aumento dos níveis séricos de IgG, IgM e IgA; ao nível da imunidade celular. Os LB induzem uma resposta Th1 com aumento da produção do IFN- γ , importante mecanismo na defesa contra as infecções víricas.³

Apesar de largamente usados desde os anos 70, persistem dúvidas acerca da eficácia clínica dos LB na prevenção de IR. É, por isso, objetivo deste trabalho rever a evidência disponível sobre o papel dos LB na prevenção de IR recorrentes em adultos.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, TRIP Database, The Cochrane Library, DARE e Bandolier, de meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), publicados entre 1 de março de 2011 e 1 de março de 2021, em inglês, espanhol e português, utilizando o termo MeSH “respiratory tract infections” e o termo não-MeSH “bacterial lysate”.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram: (P) indivíduos com IR recorrentes

(\geq duas por ano) e idade \geq 18 anos, cuja (I) intervenção tivesse sido a administração de LB para a prevenção de IR, em (C) comparação com placebo ou ausência de intervenção. O objetivo foi avaliar (O) o número e a duração de IR.

Foram excluídos os ECAC incluídos nas revisões sistemáticas ou meta-análises, os artigos duplicados e que fossem discordantes com o objetivo da revisão.

Para avaliar a qualidade dos estudos foi utilizada a escala de *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*, para atribuição dos níveis de evidência (NE) e a força de recomendação (FR).

RESULTADOS

Na pesquisa bibliográfica inicial obtiveram-se 35 artigos (Figura 1), dos quais quatro cumpriram os critérios de inclusão: uma meta-análise e três ECAC (Quadro I).

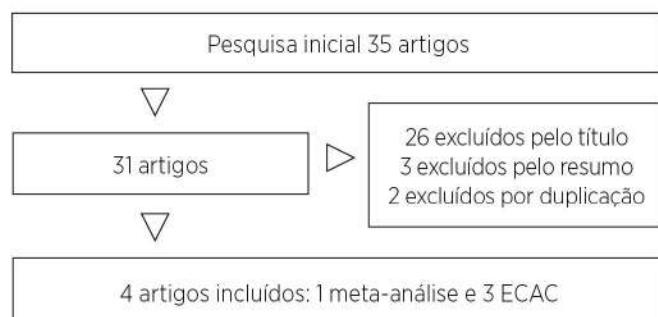


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.
Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado.

A metanálise de Cazzola et al.,⁴ publicada em 2012, incluiu 12 ECAC com populações adultas heterogêneas ($n = 2232$), que analisaram a eficácia de IE liofilizados mecânicos na prevenção de infecções do trato respiratório, comparativamente a placebo, ou nenhum tratamento. Apesar de serem ensaios com diferentes desfechos (redução da frequência e duração de exacerbações, diminuição do consumo de antibióticos, redução do tempo de internamento e tendência para a redução de necessidade de corticóides orais e taxa de hospitalizações), a maioria demonstrou eficácia estatisticamente significativa dos IE liofilizados mecânicos ($RR - 0,513$; IC 95% – 0,722 – 0,303; $p = 0,00$). A análise do subgrupo de ensaios que estudou o impacto de IE na prevenção de IR em adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou bronquite crónica [três ECAC ($n = 640$)] sugere uma tendência de benefício, embora sem alcançar significância estatística devido ao baixo número de doentes e pequeno número de estudos na DPOC (NE 2).

Quadro I. Descrição resumida dos estudos incluídos na revisão.

Referência (ano)	População/ Intervenção	Resultados	Conclusões	NE
Meta-análise				
Cazzola M et al., (2012) ⁴	<p>Meta-análise de 15 ECAC (12 ECAC com indivíduos adultos ($n = 2232$)).</p> <p>7 ECAC em indivíduos sem bronquite crônica, DPOC ou tuberculose ($n = 950$).</p> <p>3 ECAC em indivíduos com bronquite crônica ou DPOC ($n = 640$).</p> <p>2 ECAC em indivíduos com tuberculose ($n = 660$).</p> <p>Intervenção: IE liofilizado mecânico vs placebo, outros LB ou sem intervenção.</p> <p><i>Outcome:</i> frequência e duração das exacerbações ou IR aguda, consumo de antibióticos e/ou corticoides orais, taxa e duração de hospitalização.</p>	<p>A utilização de IE liofilizado mecânico reduziu significativamente o número total de IR, em indivíduos sem bronquite crônica, DPOC ou tuberculose ($RR = 0,502$; IC 95% - 0,824 - - 0,181; $p = 0,002$).</p> <p>O uso de IE esteve associado a menor número de exacerbações em indivíduos com bronquite crônica ou DPOC ($RR = 0,404$; IC 95% - 0,864 - 0,057), embora sem significado estatístico relativamente ao placebo ($p = 0,086$).</p> <p>Nos indivíduos com tuberculose, o uso de IE liofilizado mecânico esteve associado ao menor número de IR, de forma significativamente estatística ($RR = 0,502$; IC 95% - 0,890 - 0,114; $p = 0,011$).</p>	<p>O uso de IE liofilizado mecânico é eficaz na prevenção de infecções do trato respiratório em adultos.</p> <p>Há uma tendência de benefício na utilização de IE liofilizado mecânico na prevenção de IR em indivíduos com bronquite crônica ou DPOC.</p>	2
Estudos experimentais				
Braido F et al., (2014) ⁵	<p>ECAC multicêntrico, duplamente cego. $n = 117$</p> <p>Casos: 58 indivíduos com idades entre 18-65 anos, com ≥ 2 IR no último ano, sem necessidade de internamento, e sem DRGE, doença auto-imune, fibrose cística, defeitos da alfa 1-antitripsina ou discinesia ciliar, IMC percentil < 3 ou tratamento com imunomoduladores.</p> <p>Controlos: 59 indivíduos de características semelhantes aos casos, tratados com placebo.</p> <p>Intervenção: 15 gotas de Lantigen B® (Medinfar), 2 vezes por dia, durante dois ciclos de 4 semanas com intervalo de 2 semanas e seguido de período observação de 6 semanas.</p> <p><i>Outcome:</i> frequência de IR recorrentes (≥ 2/ano); secundário: necessidade de terapêutica adjuvante.</p> <p><i>Follow up:</i> 8 meses.</p>	<p>Verificou-se uma redução no número de IR no grupo tratado (de 3,54 para 0,86/8meses) e no grupo placebo (de 3,78 para 1,43/8meses) com diferença significativa entre os grupos; $p = 0,036$</p> <p>Não foi demonstrada significância estatística na redução do uso de antibióticos ($p = 0,421$), AINE's ($p = 0,134$), broncodilatadores ($p = 0,667$), anti-histamínicos ($p = 0,283$) e corticoides tópicos ($p = 0,519$) entre os grupos, embora se tenha identificado uma tendência clara para a redução do uso destes fármacos no grupo tratado com Lantigen B® (Medinfar).</p>	<p>A administração do LB Lantigen B® (Medinfar) foi eficaz na prevenção de episódios infeciosos em doentes com IR recorrentes.</p>	2
Carbone S et al., (2014) ⁶	<p>ECAC multicêntrico, duplamente cego. $n = 170$</p> <p>Casos: 90 indivíduos com idades entre 18 e 65 anos, que no ano anterior tiveram 2 a 6 IR, sem necessidade de internamento, e sem DRGE, doença auto-imune, tratamento com imunomoduladores, gravidez ou amamentação.</p> <p>Controlos: 88 indivíduos de características semelhantes aos casos, tratados com placebo.</p> <p>Intervenção: 4 ciclos de 30 dias (1cp no dia 1, 2cp no dia 2 e 4cp no dia 3)</p> <p><i>Outcome:</i> frequência e duração do episódio de IR; necessidade do uso de terapêutica adjuvante e segurança do LB.</p> <p><i>Follow-up:</i> 6 meses.</p>	<p>Foi observada uma redução significativa do número de dias com IR (6,57 dias no grupo tratado e 7,47 no grupo placebo).</p> <p>Esta redução não foi associada a uma redução do número de episódios nem a uma redução do uso de antibióticos e/ou anti-inflamatórios.</p> <p>Não foi registado nenhum efeito adverso relacionado com o tratamento.</p>	<p>A utilização do LB Buccalin® (Berna) é eficaz e seguro na redução da duração do episódio infecioso em doentes com IR de repetição.</p>	2
Ricci R et al., (2014) ⁷	<p>Estudo auxiliar de um ECAC multicêntrico, duplo cego. $n = 23$</p> <p>Casos: 12 indivíduos com idades entre 65 e 89 anos, com DPOC moderada a muito grave.</p> <p>Controlos: 11 indivíduos de características semelhantes aos casos, tratados com placebo.</p> <p>Intervenção: 1cp IE liofilizado mecânico vs 1cp placebo, nos primeiros 10 dias de cada mês, durante 3 meses. Reavaliação após 3 meses.</p> <p><i>Follow-up:</i> 6 meses.</p>	<p>Foi observado um número significativamente menor de episódios infeciosos agudos ($n = 3$) no grupo tratado com IE liofilizado mecânico, comparativamente ao grupo tratado com placebo ($n = 12$) ($p = 0,031$).</p>	<p>A administração de IE liofilizado mecânico em doentes idosos com DPOC moderada a muito grave associou-se a redução do número de episódios agudos.</p>	2

Legenda: AINE – anti-inflamatórios não esteróides; cp – comprimido; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; DRGE – doença de refluxo gástrico; ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; IC – intervalo de confiança; IE – imunoestimulantes; IMC – índice de massa corporal; IR – infecções respiratórias; LB – lisados bacterianos; NE – nível de evidência; RR – risco relativo.

O ensaio clínico de *Braido et al.*,⁵ multicêntrico, prospetivo, duplamente cego, realizado numa população adulta (18-65 anos), procurou avaliar a eficácia do LB Lantigen B ® (Medinfar) na redução do número de episódios de IR. Foram incluídos doentes com história de infecções recorrentes (\geq duas) do trato respiratório, no ano anterior ao estudo, e que não possuíam distúrbio imunológico. Este ensaio demonstrou uma redução significativa do número de episódios infeciosos nos doentes tratados com LB (média de 3,54 para 0,86 episódios/8 meses) e no grupo placebo (de 3,78 para 1,43/8 meses); com significativa diferença entre os grupos ($p = 0,036$). Para explicar estas diferenças, foi realizado um estudo epidemiológico adicional que demonstrou que, no ano anterior, se verificaram idênticas prevalências de vírus *influenza*, rinovírus, adenovírus e vírus sincicial respiratório, deitando por terra a hipótese de que diferentes ambientes “infeciosos” causaram um número diferente de infecções do trato respiratório na população do estudo. Por outro lado, a redução no número de IR verificada no grupo do placebo poderia estar relacionada com o conhecido efeito *Hawthorne*, que sugere que o comportamento dos indivíduos possa ter sido influenciado pela sua consciência de que são objeto de estudo. Secundariamente, não foi demonstrada significância estatística na redução de uso de antibióticos ($p = 0,421$), anti-inflamatórios não esteróides ($p = 0,134$), broncodilatadores ($p = 0,667$), anti-histamínicos ($p = 0,283$) e corticóides tópicos ($p = 0,519$) entre os grupos, embora se tenha identificado uma tendência clara para a redução do uso destes fármacos no grupo tratado com Lantigen B ® (Medinfar). Como limitação deste estudo, os autores declaram terem sido patrocinados pela indústria farmacêutica, embora refiram que não foi identificada nenhuma influência desta possível limitação nos resultados obtidos. Referem que as diferenças observadas foram aleatorizadas e homogeneamente distribuídas nas duas coortes, o que constitui uma força do estudo. Concluindo, estes resultados apoiam a utilização do LB Lantigen B ®(Medinfar) na profilaxia de episódios infeciosos nos doentes com infecções recorrentes do trato respiratório (NE 2).

O ensaio clínico aleatorizado de *Carbone et al.*,⁶ duplamente cego, teve como objetivo comparar a eficácia do LB Buccalin® (Berna) relativamente a um placebo, na prevenção de IR (duração do episódio, frequência, necessidade de uso de fármacos e segurança do LB), durante seis meses. Utilizou uma população de 170 doentes com idades compreendidas

entre os 18 e os 65 anos, que, no ano anterior tiveram duas a seis IR e que não têm doença de refluxo gástrico (DRGE), doença autoimune, tratamento com imunomoduladores, gravidez ou amamentação. Verificou-se uma redução significativa do número médio de dias com IR (6,57 dias no grupo tratado e 7,47 dias no grupo placebo). Esta redução não esteve associada a uma redução do número de episódios e também não foi claramente associada a uma redução do uso de antibióticos e/ou anti-inflamatórios não esteróides. Não foi registado nenhum evento adverso relacionado com o tratamento. Assim, concluiu-se que a utilização do LB Buccalin® (Berna) é eficaz na diminuição da duração do episódio infecioso em doentes com IR recorrentes (NE 2).

No estudo paralelo, de um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, conduzido por *Ricci R et al.*,⁷ foi avaliado o efeito do uso de IE liofilizados em 23 idosos (65-89 anos) com DPOC moderada a muito grave, durante seis meses. Foi observado um número significativamente menor de episódios infeciosos agudos ($n = 3$) no grupo tratado com IE liofilizados mecânicos comparativamente ao grupo tratado com placebo ($n = 12$) ($p = 0,031$). Ficou evidente que a administração de IE liofilizados mecânicos em doentes idosos com DPOC moderada a muito grave foi eficaz na redução do número de episódios infeciosos agudos (NE 2). Estes resultados apoiam a hipótese de que, mesmo em doentes idosos, os IE podem induzir uma resposta imune que está associada a *outcomes* clínicos favoráveis.

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão indicam que existe evidência da utilização de LB na prevenção de IR recorrentes em adultos (FR B).

Da análise, e atendendo aos critérios de exclusão apresentados nos estudos, parece essencial que, antes de se suplementar com qualquer IE, seja excluída a presença de doença ou défice imunológico que possa explicar as IR. Adicionalmente, há a considerar algumas limitações em futuras investigações: heterogeneidade das amostras e dos *outcomes* avaliados; heterogeneidade dos diferentes tipos de intervenção; o patrocínio pela indústria farmacêutica com interesses sobre a comercialização dos IE; além disso, 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.

No futuro, são necessários mais ECAC, de maior dimensão, com metodologia mais homogénea

(critérios de inclusão, dose, tipo de formulação e duração do tratamento) e de elevada qualidade que sustentem com maior robustez esta recomendação.

CONCLUSÃO

Existe evidência sobre a eficácia do uso de LB na prevenção das IR recorrentes em adultos, com uma FR B.



REFERÉNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffi edl, European Respiratory Society, 2017.
- 2- Tromp I, Kieft-de Jong J, Raat H, Jaddoe V, Franco O, Hofman A, et al. (2017) Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. PLOS ONE 12(2).
- 3- Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants-- mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. Pneumonol Alergol Pol. 2008;76(5):353-9.
- 4- 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.
- 5- Braido F, Melioli G, Candoli P, Cavalot A, Di Gioacchino M, Ferrero V, et al. The bacterial lysate Lantigen B reduces the number of acute episodes in patients with recurrent infections of the respiratory tract: The results of a double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial. Immunol Lett. 2014;162(2):185-93.
- 6- Carlone S, Minenna M, Morlino P, Mosca L, Pasqua F, Pela R, et al. Clinical efficacy and tolerability of an immunestimulant* constituted by inactivated bacterial bodies in the prophylaxis of infectious episodes of airways: A double blind, placebo-controlled, randomized, multicentre study. Multidiscip Respir Med. 2014;9(1):1-8.
- 7- Ricci R, Palmero C, Bazarro G, Riccio AM, Garelli V, Di Marco E, et al. The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes. Pulm Pharmacol Ther. 2014;27(1):109-13.

CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras não têm conflitos de interesse a declarar.

CORRESPONDÊNCIA:

Diana Manuela Araújo Viana
prosaude.dadiana@gmail.com

RECEBIDO: 28 de maio de 2021 | ACEITE: 20 de setembro de 2021