

Eficácia da Imunoterapia Bacteriana na Prevenção de Infecções Respiratórias Recorrentes na Idade Pediátrica: Uma Revisão Sistemática

The Efficacy of Bacterial Immunotherapy in Preventing Recurrent Respiratory Infections in Pediatrics: A Systematic Review

Rosana Gontalves Senra Martins¹, Marco Rafael Lopes da Cunha²,
Ângela Raquel Files Pinto³

Autor Correspondente/Corresponding Author

Marco Rafael Lopes da Cunha [marco.r.cunha@arsnorte.min-saude.pt]

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2014-2228>

Medicina Geral e Familiar, Unidade Local de Saúde de Braga, Unidade de Saúde Familiar São Lourenço, Braga, Portugal
Av. 17 de Dezembro, 1, Celeirós, 4705-409 Braga

DOI: <https://doi.org/10.29315/gm. 978>

RESUMO

Introdução: As infeções do trato respiratório (ITR) são muito frequentes em idade pediátrica, sendo motivo importante de absentismo laboral e escolar. A evicção dos fatores ambientais que predispõem ao risco de ITR é praticamente impossível, como tal, foram desenvolvidas nos últimos anos formas de imunoestimulação, como os lisados bacterianos. Em Portugal, apenas estão autorizados e comercializados o OM-85, o Lantigen B e o LW50020.

O nosso objetivo foi avaliar a eficácia da imunoterapia bacteriana na prevenção de ITR recorrentes na idade pediátrica, pela frequência de ITR.

Métodos: Revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia da imunoterapia bacteriana isolada na prevenção de ITR recorrentes na idade pediátrica, com lisados bacterianos comercializados em Portugal, publicados em qualquer data.

Resultados: Sete estudos cumpriram os critérios de inclusão e compreenderam 1097 crianças, das quais 606 receberam tratamento profilático. Destes, quatro foram classificados como de qualidade moderada e três de qualidade alta. Seis estudos avaliaram a eficácia de OM-85 e todos verificaram menos ITR no grupo de intervenção ($p < 0,05$). Quatro estudos que avaliaram a prescrição de antibioterapia, verificaram menos antibioterapia no grupo intervenção com OM-85 e um estudo no grupo com LW50020 ($p < 0,05$). Dois estudos que avaliaram o absentismo escolar, verificaram menor absentismo no grupo com OM-85 ($p < 0,05$). Seis estudos descreveram os efeitos adversos, sendo estes reduzidos e sobretudo sintomas gastrointestinais.

1. Medicina Geral e Familiar, Unidade Local de Saúde de Barcelos/Esposende, Unidade de Saúde Familiar Santo António, Barcelos, Portugal. 2. Medicina Geral e Familiar, Unidade Local de Saúde de Braga, Unidade de Saúde Familiar São Lourenço, Braga, Portugal. 3. Medicina Geral e Familiar, Unidade Local de Saúde de Braga, Unidade de Saúde Familiar do Minho, Braga, Portugal

Recebido/Received: 2024-10-04. Aceite/Accepted: 2025-11-06. Publicado online/Published online: 2026-05-29.

© Gazeta Médica 2026. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Gazeta Médica 2026. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial

Conclusão: O OM-85 demonstrou eficácia na diminuição de ITR recorrentes, em crianças, com um bom perfil de segurança. No entanto, são necessários mais estudos que incluam e comparem os diferentes lisados disponíveis.

PALAVRAS-CHAVE: Broncho-Vaxom; Criança; Imunoterapia; Infecções Respiratórias/prevenção e controlo; Lisados Bacterianos

ABSTRACT

Introduction: Respiratory tract infections (RTI) are very common in pediatrics, being an important reason for work and school absenteeism. Avoidance of environmental factors that predispose to the risk of RTI is virtually impossible, as such forms of immunostimulation such as bacterial lysates, have been developed in recent years. In Portugal, only the OM-85, the Lantigen B, and the LW50020 are authorized and sold.

We aimed to evaluate the effectiveness of bacterial immunotherapy in preventing recurrent RTIs in pediatric patients, based on the frequency of RTIs.

Methods: Systematic literature review of randomized clinical trials evaluating the efficacy of isolated bacterial immunotherapy in preventing recurrent RTI in pediatric age, with bacterial lysates marketed in Brazil, published on any date.

Results: Seven studies met the inclusion criteria and comprised 1097 children, of which 606 underwent the intervention. Of these, four were classified as moderate quality and three as high quality. Six studies evaluated the effectiveness of OM-85 and all found less RTI in the intervention group ($p < 0.05$). Four studies that evaluated the prescription of antibiotic therapy found less antibiotic therapy in the OM-85 intervention group and one study in the LW50020 group ($p < 0.05$). Two studies that evaluated school absenteeism found lower absenteeism in the group with OM-85 ($p < 0.05$). Six studies described adverse effects, which were reduced and mainly gastrointestinal symptoms.

Conclusion: OM-85 demonstrated efficacy in reducing recurrent RTIs in children, with a good safety profile. However, more studies are needed that include and compare the different available lysates.

KEYWORDS: Bacterial Lysates; Broncho-Vaxom; Child; Immunotherapy; Respiratory Tract Infections/prevention & control

INTRODUÇÃO

As infeções do trato respiratório (ITR) são frequentes em idade pediátrica nos países desenvolvidos e motivo importante de absentismo laboral dos cuidadores com impacto relevante a nível económico.¹ Apesar da maioria das ITR superiores terem causa vírica, esta pode promover alterações que culminam em infeções bacterianas secundárias. A crescente problemática da resistência aos antimicrobianos ao longo dos últimos anos tem levado à procura de alternativas, sobretudo na profilaxia de ITR recorrentes.² O diagnóstico de ITR recorrentes pode ser realizado se estiver presente um dos seguintes critérios: ≥ 6 ITR por ano; ≥ 1 ITR superior por mês, de setembro a abril ou ≥ 3 ITR inferiores.³

O risco de ITR recorrentes aumenta devido a fatores ambientais como o ingresso no jardim de infância e a exposição a poluentes, mas também devido à imaturidade imunológica nos primeiros anos de vida.⁴ A evicção dos fatores ambientais é praticamente impossível, e as diversas vacinas existentes conferem uma proteção apenas parcial, como tal, foram desenvolvidas ao longo dos últimos anos formas de imunoestimulação.⁵

Desde o desenvolvimento da imunoestimulação nos anos 70, foram desenvolvidos imunomoduladores de 1ª geração, que consistem em preparações com bactérias ou lisados bacterianos, e de 2ª geração, que contêm apenas alguns componentes bacterianos, como é o caso dos ribossomas.⁶ Os lisados bacterianos, antígenos das estirpes bacterianas mais frequentemente associadas a ITR, foram introduzidos como medida profilática há várias décadas, contudo, o seu mecanismo de modulação da resposta imune inata e adaptativa apenas foi conhecido nos últimos 10 anos, ocorrendo através das células apresentadoras de antígenos no sistema digestivo. Vários lisados bacterianos já demonstraram alguma eficácia, dos quais são exemplo o OM-85 (Broncho-Vaxom[®]), o *polivalent mechanical bacterial lysate* (PMBL) e Lantigen B.⁶⁻⁸ No que diz respeito aos imunomoduladores de 2ª geração, estes habitualmente possuem um efeito preventivo e potência menor que os de 1ª geração, sendo o melhor exemplo o *ribosome component immune modulator* (RCIM).⁹

Em Portugal estão autorizados e comercializados os medicamentos OM-85 (Broncho-Vaxom[®]), o Lan-

tigen B e LW 50020 (Paspac[®]).¹⁰ O OM-85 (Broncho-Vaxom[®]) é um lisado alcalino de 21 estirpes de bactérias inativadas (*Haemophilus influenzae*; *Klebsiella pneumoniae* e *ozaenae*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*, *pyogenes* e *viridans*; *Moraxella catarrhalis*), recomendado a partir dos 6 meses até aos 12 anos, na seguinte posologia: 3,5 mg por dia durante 10 dias consecutivos por mês, por 3 meses.¹¹ O LW 50020 (Paspac[®]) é um lisado bacteriano de 7 estirpes (*Staphylococcus aureus*; *Streptococcus mitis*, *pyogenes* e *pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*; *Haemophilus influenzae*), recomendado a partir dos 4 anos, na seguinte posologia: 3 mg em jejum, por dia, em dois períodos de 28 dias cada, com um intervalo sem tratamento, igualmente de 28 dias.¹² O Lantigen B é um lisado bacteriano de 6 estirpes (*Streptococcus pneumoniae* e *pyogenes*; *Moraxella catarrhalis*; *Staphylococcus aureus*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella pneumoniae*), recomendado a partir dos 3 meses, na seguinte posologia: 7 a 8 gotas, 2 vezes ao dia, ou 15 gotas/dia, 1 frasco no início do outono seguido de uma pausa de 2 a 3 semanas e toma de outro frasco.¹³ Os principais efeitos adversos reportados são ligeiros e sobretudo gastrointestinais e cutâneos.

Além disso, esta abordagem profilática tem ganho relevância pelo seu impacto económico, tendo sido demonstrado que o custo durante o período de tratamento era significativamente inferior.¹⁴

Esta revisão avalia a evidência disponível acerca da eficácia do uso de imunomoduladores na prevenção de ITR recorrentes em idade pediátrica.

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a eficácia da imunoterapia bacteriana na prevenção de ITR recorrentes na idade pediátrica, avaliada pela frequência de infeções respiratórias. Como objetivos secundários, pretendeu comparar a prescrição de antibioterapia; o absentismo escolar, em número médio de dias; e a segurança da imunoterapia, pelos efeitos adversos reportados.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Este estudo consistiu numa revisão sistemática da literatura.

PESQUISA DA LITERATURA

A pesquisa da literatura foi efetuada nas bases de dados PubMed e Embase, em abril de 2024, por publicações de ensaios clínicos randomizados (RCTs) que

avaliam a eficácia da imunoterapia bacteriana na prevenção de ITR recorrentes na idade pediátrica. Nesta pesquisa foram utilizadas palavras-chave específicas e filtros da base de dados (Anexo 1).

SELEÇÃO DE ESTUDOS

Apenas foram incluídos RCTs que avaliam a imunoterapia bacteriana isolada como grupo de intervenção e a sua eficácia na prevenção de ITR recorrentes, em termos de impacto na ocorrência de ITR; em idade pediátrica (0-18 anos); com lisados bacterianos comercializados em Portugal (OM-85 - Broncho-Vaxom[®]; Lantigen B; LW 50020 - Paspac[®]); publicados em qualquer data. Foram excluídos os estudos que: avaliam outras patologias como asma, sibilância recorrente, tuberculose ou outras infeções que não são respiratórias; incluem populações sem antecedentes de ITR recorrentes; em que o texto completo esteja indisponível; indisponíveis em inglês, espanhol ou português.

A pesquisa da literatura identificou 42 artigos. Após excluídos os duplicados, 33 artigos foram triados. Destes, 14 foram excluídos por não serem ensaios clínicos randomizados (RCT) ou por não se enquadrarem no tema, e sete por indisponibilidade do texto completo. Os 12 artigos restantes foram analisados na íntegra, tendo sido excluídos três por não serem RCT, dois por não avaliarem população pediátrica e dois por não avaliarem pacientes com antecedentes de ITR recorrentes. Portanto, sete artigos foram incluídos na análise.¹⁵⁻²¹ O processo de inclusão dos estudos foi unânime entre os dois investigadores.

A qualidade dos estudos foi também avaliada, através da aplicação da *checklist Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para RCT,²² de modo a classificar os sete artigos nas três seguintes categorias: qualidade elevada, moderada e baixa.

O potencial para viés em cada estudo foi avaliado, considerando o viés de seleção (método de randomização e desconhecimento da alocação), viés de performance (ocultação dos pacientes e intervenientes), viés de deteção (ocultação da avaliação do resultado), viés de atrito (resultados incompletos), viés de resultados (resultados seletivos) e outros possíveis vieses.

RECOLHA DE DADOS

Dados contínuos (como a idade) foram extraídos na forma de média e desvio padrão (quando disponível). Dados como o sexo, a exposição a tabagismo passivo, frequência de creche/escola são apresentados em percentagem. Adicionalmente foram extraídos os seguintes dados sobre os RCT: tipo de imunoterapia

bacteriana utilizada, autores e data da publicação, país em que foi efetuado, critérios de inclusão e exclusão, definição de ITR utilizada, protocolo terapêutico e duração do tratamento, número de pacientes iniciais e finais, impacto nas ITR recorrentes, prescrição de antibioterapia, absentismo escolar e efeitos adversos.

O resultado primário recolhido foi a eficácia da imunoterapia, avaliada pelo impacto nas ITR, e os resultados secundários foram a prescrição de antibioterapia, o absentismo escolar e a segurança do fármaco. Os resultados foram descritos em texto dado a variabilidade de apresentações entre os estudos e quando estatisticamente significativos são apresentados com respetivo valor de *p* (se disponível). Os dados dos estudos incluídos foram extraídos independentemente por dois investigadores e agrupados num documento Excel (*Microsoft Office 365*).

SELEÇÃO DOS ESTUDOS E QUALIDADE

Um total de sete ensaios clínicos randomizados cumpriram os critérios de inclusão e foram, portanto, ana-

lisados nesta revisão sistemática¹⁵⁻²¹ (Fig. 1). Após a avaliação da qualidade, quatro estudos foram classificados como tendo qualidade moderada e três estudos como de qualidade alta^{4,6,8} (Anexo 2).

AVALIAÇÃO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado nos sete artigos incluídos.¹⁵⁻²¹ O processo de randomização e a ocultação da alocação foram descritos de forma clara em cinco artigos^{15,17-20} e os restantes quatro não explicitaram o processo. Na randomização, dois estudos usaram a atribuição aleatória de um número^{17,18} e três usaram uma sequência randomizada gerada por *software* informático,^{15,19,20} os restantes não explicitaram. Todos os estudos descreveram que houve ocultação dos participantes para a intervenção. Seis estudos referem ocultação dos resultados e apenas um não a explicitou.¹⁶

Dos sete estudos, quatro apresentaram resultados incompletos.^{15,18,19,21} Relativamente a conflitos de interesse, nenhum explicitou a sua existência. Adicionalmente, não foram identificados outros tipos de vieses.

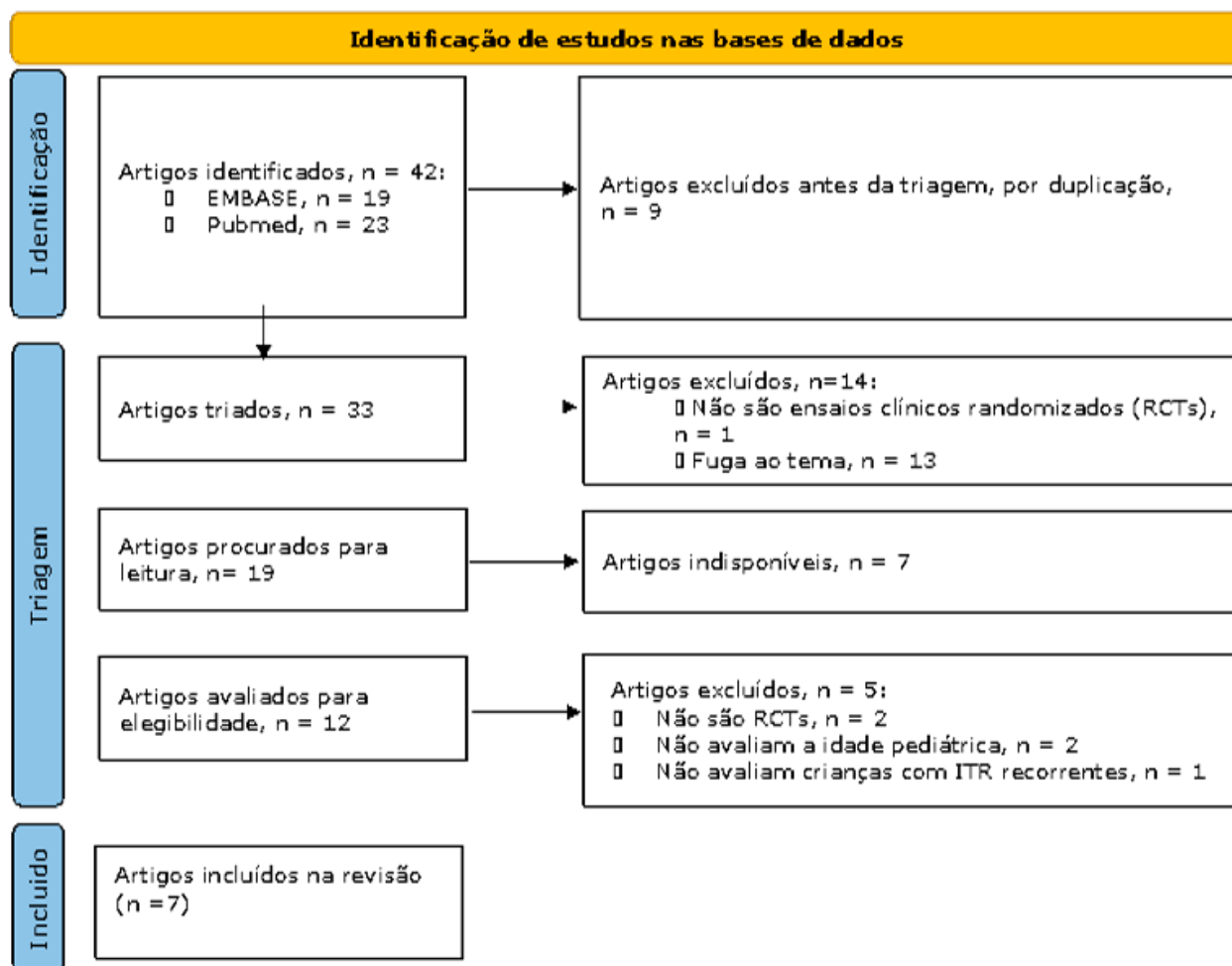


FIGURA 1. Fluxograma de seleção dos estudos

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

No total, estes sete estudos incluíram 1097 crianças, das quais 606 foram submetidas a intervenção.¹⁵⁻²¹ Os estudos foram publicados entre 1984¹⁵ e 2019²⁰ e realizados na Europa^{15,16,19-21} ou México.^{17,18} Os critérios de inclusão e exclusão, assim como as restantes características dos estudos incluídos estão descritos nos Anexo 3.

IMUNOTERAPIA BACTERIANA

Todos os estudos incluídos utilizaram imunoterapia bacteriana oral com imunomoduladores de 1ª geração.

Seis estudos¹⁵⁻²⁰ avaliaram o impacto do OM-85 BV, destes 5 estudos compararam-no com placebo nos seguintes esquemas:

- 30 tomas: 1 comprimido por dia em jejum, durante 10 dias consecutivos por mês, por 3 meses^{15-17,19};
- 60 tomas: 1 comprimido por dia em jejum, durante 30 dias, seguido de 1 mês de pausa, seguido de 1 comprimido por dia em jejum, durante 10 dias consecutivos por mês, por 3 meses¹⁹; 1 comprimido por dia em jejum, durante 10 dias por mês, durante 3 meses, repetindo ao final de 6 meses.¹⁸

Um estudo comparou as 30 tomas (3 meses de OM-85 BV, 10 dias por mês, seguidos por 3 meses de placebo, 10 dias por mês), as 60 tomas (6 meses de OM-85 BV, 10 dias por mês) e o placebo (6 meses de placebo, 10 dias por mês).²⁰

Um estudo avaliou o LW 50020 e comparou 4 ciclos de 4 semanas de LW 50020, interrompidos cada um por 4 semanas, com 2 ciclos de 4 semanas de LW 50020, interrompidos cada um por 4 semanas, seguidos de 2 ciclos de 4 semanas placebo, interrompidos cada um por 4 semanas.²¹

Após a pesquisa e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, não foram incluídos estudos sobre o Lantigen B.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS RANDOMIZADOS

Nenhum dos estudos demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Todos os estudos reportaram a idade média dos pacientes, que variou entre 3,6 +/- 1,6 anos²⁰ e 9,8 +/- 1,9 anos.¹⁷ Seis estudos¹⁶⁻²¹ reportaram o sexo dos doentes, sendo a maioria das crianças do sexo masculino. Um estudo incluiu apenas crianças do sexo feminino.¹⁷ Três estu-

dos^{18,20,21} avaliaram a exposição ao tabagismo passivo, que variou entre 19,2% e 39% e quatro estudos referiram a frequência de creche ou escola,^{17,18,20,21} que variou entre 61,5% e 100% (Anexo 4).

PRINCIPAIS RESULTADOS

EFICÁCIA

OM-85 BV

ESQUEMAS DE 30 TOMAS. Os quatro estudos que avaliaram a eficácia de 30 tomas de OM-85 BV, verificaram menos ITR no grupo de intervenção, com diferenças estatisticamente significativas.^{15-17,20} Os estudos reportaram uma diferença: na diminuição da frequência média de ITR de -34,0%¹⁵; na percentagem de pacientes com ITR até ao dia 180 de -23,0%¹⁶; no número médio de ITR de -2,0¹⁷; e de -32,1% na frequência de ITR.²⁰

ESQUEMAS DE 60 TOMAS. Os três estudos que avaliaram a eficácia de 60 tomas de OM-85 BV, verificaram menos ITR no grupo de intervenção com diferenças estatisticamente significativas.¹⁸⁻²⁰ Os estudos reportaram uma diferença: no número médio de ITR de -3,0¹⁸; na incidência média de ITR de 16,0%¹⁹; e de -35,4% na frequência de ITR.²⁰

ESQUEMAS DE 30 VS 60 TOMAS. Um estudo comparou as 30 tomas e as 60 tomas, e não verificou diferenças estatisticamente significativas na frequência de ITR.²⁰

LW 50020 - ESQUEMAS DE 56 VS 112 TOMAS. O estudo que avaliou o LW 50020 demonstrou uma redução estatisticamente significativa da taxa de ITR mensal em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.²¹

PRESCRIÇÃO DE ANTIBIOTERAPIA

OM-85 BV

ESQUEMAS DE 30 TOMAS. Três estudos verificaram menos antibioterapia no grupo intervenção, com diferenças estatisticamente significativas.^{16,17,20} Os estudos reportaram uma diferença: na percentagem de pacientes com antibioterapia até ao dia 180 de -20,5%¹⁶; no número médio de cursos de antibioterapia de -2,0¹⁷; e de -25,5% na prescrição de antibioterapia.²⁰

ESQUEMAS DE 60 TOMAS. Dos três estudos¹⁸⁻²⁰ que avaliaram a prescrição de antibioterapia, dois verificaram menos antibioterapia no grupo de intervenção, com diferenças estatisticamente significativas.^{18,20} Os estudos reportaram uma diferença: no número médio de cursos de antibioterapia de -2,5¹⁸; e de -23,5% na prescrição de antibioterapia.²⁰

TABELA 1. Impacto nas ITR recorrentes, organizado por tipo de lisado.

Lisado	Autores (referência)	Grupo	Pacientes (n)	ITR	p
OM-85	Losa, 1984. ¹⁵	OM-85 (30 tomas)	11	-78,3% (a)	<0,05
		C	9	- 44,3% (a)	
	Paupe, 1991. ¹⁶	OM-85 (30 tomas)	61	60,5% (b)	<0,01
		C	55	83,5% (b)	
	Jara-Pérez, 2000. ¹⁷	OM-85 (30 tomas)	99	1,0 (c)	<0,01
		C	100	3,0 (c)	
	Gutiérrez-Tarango, 2001. ¹⁸	OM-85 (60 tomas)	26	5,0 (c)	<0,01
		C	28	8,0 (c)	
	Schaad, 2002. ¹⁹	OM-85 (60 tomas)	118	16,0% (d)	<0,05
		C	99	NE	
	Esposito, 2019. ²⁰	OM-85 (30 tomas)	100	33,0% (e)	<0,01 (vs C)
		OM-85 (60 tomas)	37	29,7% (e)	NS (vs 30 tomas)
C		109	65,1% (e)	<0,01 (vs 60 tomas)	
LW 50020	Ruah, 2001. ²¹	LW 50020 (112 tomas)	73	Redução significativa da taxa de ITR mensal	NS
		LW 50020 (56 tomas)	81	Redução significativa da taxa de ITR mensal	

C – grupo controlo; NE – não especificado; NS – estatisticamente não significativo.

(a) Percentagem da diminuição da frequência média de ITR; (b) Percentagem de pacientes com ITR até ao dia 180; (c) Número médio de ITR; (d) Percentagem de redução na incidência média de ITR; (e) Percentagem de frequência de ITR

LW 50020 - ESQUEMAS DE 56 VS 112 TOMAS. O estudo demonstrou uma redução estatisticamente significativa da taxa de antibioterapia mensal em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.²¹

ABSENTISMO ESCOLAR

OM-85 BV

ESQUEMAS DE 30 TOMAS. Dois estudos^{17,20} verificaram menor absentismo escolar no grupo intervenção, com diferenças estatisticamente significativas, variando a diferença no número médio de dias de absentismo entre -0,6²⁰ e -3,0¹⁷ dias.

ESQUEMAS DE 60 TOMAS. Dos dois estudos que avaliaram o absentismo escolar,^{18,20} apenas um verificou menos absentismo no grupo de intervenção, com diferenças estatisticamente significativas.²⁰ Esposito *et al*²⁰ reportaram uma diferença de -0,8 dias. Já Gutiérrez-Tarango *et al*¹⁸ reportaram uma diferença de + 1,5 dias ($p > 0,05$).

ESQUEMAS DE 30 VS 60 TOMAS. O estudo não verificou diferenças estatisticamente significativas entre as 30 e 60 tomas.²⁰

SEGURANÇA. Seis estudos¹⁶⁻²¹ descreveram os efeitos adversos, sendo os sintomas gastrointestinais como dor abdominal e dejeções diarreicas, os mais descritos. A percentagem de casos com efeitos adversos nas crianças que receberam os lisados variou entre 0% e 19%.

DISCUSSÃO

A prevenção é amplamente reconhecida como a intervenção com maior impacto na redução da carga de doença associada a ITR recorrentes, em crianças. Visto que a eliminação dos fatores desencadeantes é inviável, a imunoterapia é considerada uma das estratégias preventivas mais eficazes.²³

Nesta revisão sistemática, apresentamos evidência de que os lisados bacterianos comercializados em Portugal, podem ser eficazes na prevenção de ITR recorrentes em idade pediátrica.

Paralelamente, observamos efeitos positivos no uso de antibioterapia e absentismo escolar. Vários dos ensaios analisados demonstraram uma redução estatisticamente significativa na prescrição de antibioterapia nos participantes que receberam o lisado OM-85 BV, o que reforça não apenas a eficácia da intervenção na prevenção de ITR, mas também o seu impacto potencial em termos de redução das resistências antimicrobianas e custos de saúde.

Importa ainda referir que, embora a percentagem de exposição ao tabagismo passivo e a frequência de infantário/escola tenha sido considerada em alguns dos estudos incluídos, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos expostos ao lisado bacteriano e os grupos controlo no que diz respeito a estes fatores. Desta forma, eliminam-se dois potenciais fatores confundidores que poderiam

TABELA 2. Impacto na prescrição de antibioterapia e absentismo escolar, e segurança, organizado por tipo de lisado.

Lisado	Autores (referência)	Grupo	Pacientes (n)	Prescrição de ATB	p	Absentismo Escolar (e)	p	Segurança	p
OM-85	Losa, 1984. ¹⁵	OM-85 (30 tomas)	11	NE		NE		NE	
		C	9						
	Paupe, 1991. ¹⁶	OM-85 (30 tomas)	61	56,0% (a)	<0,05	NE 2 EA (f)		1 EA (f)	NE
		C	55	76,5% (a)					
	Jara-Pérez, 2000. ¹⁷	OM-85 (30 tomas)	99	0,0 (b)	<0,001	0,0	<0,001	0 EA	NE
		C	100	2,0 (b)		3,0			
	Gutiérrez-Tarango, 2001. ¹⁸	OM-85 (60 tomas)	26	1,5 (b)	<0,001	3,5	NS	5 EA (g)	NE
		C	28	4,0 (b)		2,0		6 EA (h)	
	Schaad, 2002. ¹⁹	OM-85 (60 tomas)	118	15,0% (c)	NS	NE 1 EA (j)		6 EA (i)	NE
		C	99	14,2% (c)					
Esposito, 2019. ²⁰	OM-85 (30 tomas)	100	25,0% (d)	<0,001 (vs C)	4,5	0,007 (vs C)	2 EA (f)	<0,001 (vs C)	
	OM-85 (60 tomas)	37	27,0% (d)	NS (vs 30 tomas)	4,3	NS (vs 30 tomas)	1 EA (k)	NS (vs 30 tomas)	
	C	109	50,5% (d)	0,02 (vs 60 tomas)	5,1	0,003 (vs 60 tomas)	3 EA (f)	<0,001 (vs 60 tomas)	
LW 50020	Ruah, 2001. ²¹	LW 50020 (112 tomas)	73	Redução significativa da taxa de ATB mensal	NS	NE 1 EA	3 EA	NE	
		LW 50020 (56 tomas)	81	Redução significativa da taxa de ATB mensal					

ATB – antibioterapia; C – grupo controlo; EA – efeito adverso reportado; NE – não especificado; NS – estatisticamente não significativo.

(a) Percentagem de pacientes com ATB até ao dia 180; (b) Número médio de cursos de ATB; (c) Percentagem média mensal de pacientes com ATB; (d) Percentagem de prescrição de ATB; (e) Número médio de dias de absentismo escolar; (f) Diarreia; (g) Rash, broncoespasmo, herpes oral, conjuntivite; (h) Broncoespasmo, convulsão febril; (i) Diarreia, dor abdominal, fadiga, frequência urinária, exantema; (j) Reação alérgica; (k) Tosse.

enviesar os resultados, uma vez que ambos têm impacto na frequência de infeções respiratórias recorrentes em idade pediátrica.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, cujos lisados bacterianos em estudo foram OM-85 BV e LW 50020. Quando comparado com o placebo, o OM-85 demonstrou eficácia em termos de diminuição das ITR recorrentes.

Numa revisão sistemática, a qual incluiu oito ensaios clínicos (851 crianças), observou-se uma redução estatisticamente significativa de 26,2% da frequência de ITR recorrente com o OM-85 (32% vs 58,2%, $p < 0,001$).²⁴ Yin *et al*²⁵ realizaram uma revisão sistemática a qual corroborou a eficácia do OM-85 apresentando uma redução de -2,33 ITR em média no grupo intervenção versus controlo ($p < 0,00001$), bem como,

redução da duração do curso da antibioterapia e das infeções, nas crianças tratadas com OM-85. Estes resultados vão ao encontro dos dados encontrados na nossa revisão, onde o OM-85 foi o único lisado com evidência suficiente que permitiu uma comparação direta com o placebo. A consistência entre os resultados da nossa revisão e os das revisões previamente publicadas reforça a robustez da evidência quanto à eficácia do OM-85. Assim, na ausência de dados comparativos robustos para outros lisados bacterianos, e tendo em conta a evidência disponível, consideramos que o OM-85 se destaca como a opção mais recomendada para a prevenção de ITR recorrentes em idade pediátrica.

O esquema terapêutico ideal e a duração do tratamento ainda são alvo de discussão. Tendo em conta a ausência de diferenças estatisticamente significativas

entre os esquemas de 30 e 60 tomas, o esquema de 30 tomas parece-nos ser o mais adequado. Os estudos incluídos sobre este lisado incluem crianças desde os 6 meses até aos 19 anos e demonstraram um bom perfil de segurança, sendo que não foram reportados efeitos adversos de relevo. Portanto, a nossa recomendação de OM-85 BV, 30 tomas (1 comprimido/saqueta por dia em jejum, durante 10 dias por mês, durante 3 meses), em crianças a partir dos 6 meses em prevenção de ITR vai de encontro à posologia recomendada em Portugal.

Para além da eficácia demonstrada na prevenção das infeções respiratórias, a segurança dos lisados constitui um aspeto crucial, sobretudo na população pediátrica. A mesma foi avaliada, nomeadamente do OM-85 BV, na maioria dos estudos incluídos, sendo de destacar a baixa frequência e gravidade dos efeitos adversos reportados. Globalmente, os eventos adversos foram ligeiros a moderados, autolimitados e semelhantes entre os grupos de intervenção e controlo. Os efeitos mais comuns reportados incluíram queixas gastrointestinais (como dor abdominal, náuseas e diarreia) e manifestações cutâneas leves (como exantema ou prurido), sem evidência de reações alérgicas graves ou sistémicas. Este perfil de segurança é coerente com os resultados da revisão sistemática de Yin *et al*,²⁶ onde apesar de se ter verificado um ligeiro aumento na taxa de efeitos adversos no grupo de intervenção (RR 1,39; IC 95% 1,02–1,88; $p = 0,04$), não se verificou um aumento de efeitos adversos graves. Portanto, os dados disponíveis sustentam que o OM 85 BV, apresenta um perfil de segurança favorável, com boa tolerabilidade.

Decorrente do nosso estudo, surge uma crítica relativa à uniformização do período sazonal de intervenção. A duração da intervenção nos estudos incluídos foi de 3 meses, no entanto, nem todos os estudos especificaram a época exata do ano em que a intervenção se iniciou. Jara *et al*¹⁷ incluíram o período sazonal de maior frequência de ITR e programaram a administração de lisados bacterianos antes da época viral. A descrição do período sazonal no qual foi administrado o lisado bacteriano, para posterior comparação, poderá fornecer novas informações em estudos futuros.

Já quanto ao LW 50020, só podemos concluir que não se verificam diferenças entre as 56 e 112 tomas, recomendando assim apenas as 56 tomas (2 ciclos de 4 semanas de LW 50020, interrompidos cada um por 4 semanas).

Estudos recentes têm avaliado outra indicação preventiva dos lisados bacterianos, na prevenção de exacerbações de asma/sibilância em idade pediátrica. O

OM-85 demonstrou reduzir a duração e a incidência de exacerbações de sibilância/asma, em crianças com antecedentes de asma ou sibilância recorrente, bem como hospitalizações relacionadas com esta patologia. A redução das exacerbações parece estar relacionada com a diminuição da incidência de ITR, nos estudos incluídos.^{26,27}

Mais recentemente foram desenvolvidos outros lisados bacterianos, como o MV130. Trata-se de um lisado bacteriano sublingual composto por várias estirpes bacterianas inativadas. Os estudos demonstram a sua eficácia especialmente na prevenção de infeções respiratórias recorrentes e redução dos episódios de sibilância recorrente.^{28,29}

Acreditamos que as conclusões deste estudo serão úteis para os profissionais na prática clínica, uma vez que reforça a evidência da utilização de imunomoduladores em idade pediátrica, na prevenção de ITR recorrente, bem como na identificação do esquema terapêutico. Conclui-se que, são necessários mais estudos que incluam os diferentes lisados disponíveis e com descrição do período de intervenção, bem como, uma uniformização dos critérios clínicos das ITR.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

RM, MRC, AFP - Pesquisa, análise, redação e revisão do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

RM, MRC, AFP - Research, analysis, writing and revision of the manuscript.

All the authors approved the final version to be published.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

APOIO FINANCEIRO: Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer-reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2015;7(4). doi: 10.5812/pedinf.31039.
2. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;3(3):734-41. doi:0006454-201507000-00010
3. Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovci P. Recurrent Respiratory Infections in Children - Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. In: *Bronchitis* [Internet]. InTech; 2011. [accessed Jan 2025] Available from: <http://www.intechopen.com/books/bronchitis/recurrent-respiratory-infections-in-children-definition-diagnostic-approach-treatment-and-prevention>
4. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:13-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
5. Esposito S, Musio A. Immunostimulants and prevention of recurrent respiratory tract infections. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27:627-36.
6. Braidó 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;162:185-93.
7. Braidó F, Schenone G, Pallestrini E, Reggiardo G, Cangemi G, Canonica GW, et al. The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25:477-85.
8. Ricci R, Palmero C, Bazurro 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;27:109-13.
9. Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, Bernardo L, Calcinai E, Marcassa S. Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:21-31.
10. Circular informativa N.º111-CD/550.20.1,01-07-2019. [accessed Jan 2025] Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/3223790?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print
11. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Broncho-Vaxom Infantil. [accessed Jan 2025] Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?jsessionid=OseMV0_oMQMFdYN-V8XEUB8QbfTOXkJHc4yo8Q_n1.fo2
12. Resumo das Características do Medicamento - PAsPAT® Oral. Available from: https://www.daiichi-sankyo.pt/fileadmin/daiichi-sankyo-contents/DS_PT/Downloads/SmPC_Paspat.pdf
13. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Lantigen B. [accessed Jan 2025] Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
14. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25:62-8.
15. Maestroni GJM, Losa GA. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract. *Int J Immunopharmacol*. 1984;6:111-7.
16. Paupe J. Immunotherapy with an Oral Bacterial Extract (OM-85 BV) for Upper Respiratory Infections. *Respiration*. 1991;58:150-4.
17. Jara-Pérez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2000;22:748-59. doi: 10.1016/S0149-2918(00)90008-0.
18. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119:1742-8. doi: 10.1378/chest.119.6.1742.
19. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in Children with Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract. *Chest*. 2002;122:2042-9.
20. Esposito S, Bianchini S, Bosis S, Tagliabue C, Coro I, Argentieri A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J Transl Med*. 2019;17:284.
21. Ruah SB, Ruah C, van Aubel A, Abel S, Elsasser U. Efficacy of a polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections. *Adv Ther*. 2001;18:151-62.
22. Critical Appraisal Skills Programme. Critical Appraisal Skills Programme Randomised Controlled Trial Standard Checklist. [accessed Jan 2025] Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/randomised-controlled-trial-rct-checklist/>
23. Esposito S, Cassano M, Cutrera R, Menzella F, Varricchio A, Uberti M. Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: A Delphi study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18. doi: 10.1080/21645515.2022.2106720
24. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6:5-12.
25. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018 Jan;54:198-209.
26. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18:198-209.
27. de Boer GM, Żótkiewicz J, Strzelec KP, Ruszczyński M, Hendriks RW, Braunstahl GJ, et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29:158.
28. Nieto A, Mazón A, Nieto M, Calderón R, Calaforra S, Selva B, et al. Bacterial Mucosal Immunotherapy with MV130 Prevents Recurrent Wheezing in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:462-72. doi: 10.1164/rccm.202003-0520OC.Id
29. Nieto A, Mazón A, Nieto M, Calderón R, Calaforra S, Selva B, et al. Bacterial Mucosal Immunotherapy with MV130 Prevents Recurrent Wheezing in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:462-72. doi: 10.1164/rccm.202003-0520OC.

ANEXO 3. CARACTERÍSTICAS DOS RCTS INCLUÍDOS.

Autores (referência)	País	Crítérios de Inclusão	Definição de ITR recorrente	Crítérios de Exclusão	Protocolo de tratamento	Duração do tratamento
Losa, 1984. ¹⁵	Suíça	1 - 16 anos; AP de ITR superior recorrente.	NE	NE	OM-85 / Placebo - 1 comprimido/dia em jejum por 10 dias, durante 3 meses.	3 meses (30 tomas)
Paupe, 1991. ¹⁶	França	6 meses - 19 anos; AP de ITR recorrente.	≥3 ITR ou infeções de ORL no outono/inverno anterior ou últimos 6 meses.	Alergia ao lisado; corticoterapia; imunodeficiência ou doença sistémica severa; pouco provável cumprir o protocolo; sem critérios éticos.		
Jara-Pérez, 2000. ¹⁷	México	Sexo feminino; 6 - 13 anos; vivem no orfanato em estudo; AP de ITR recorrente.	≥3 ITR agudas nos últimos 6 meses.	História familiar de alergia; AP de sibilância ou prurido nasal sazonal ou relacionado com alimentos; prega nasal; alterações anatómicas do TR; doença respiratória crónica ou autoimunes; insuficiência hepática/renal; desnutrição; neoplasia; imunossupressão, imunoestimulação ou antiepiléticos nos últimos 6 meses.		
Gutiérrez-Tarango, 2001. ¹⁸	México	1 - 12 anos; AP de ITR recorrente.	≥3 ITR agudas no processo clínico nos últimos 6 meses.		OM-85 / Placebo - 1 comprimido/dia em jejum por 10 dias, durante 3 meses, repetido 6 meses após o início.	9 meses (60 tomas)
Schaad, 2002. ¹⁹	Suíça	36 - 96 meses; AP de ITR superior recorrente e que se apresentem com ITR superior à admissão hospitalar.	≥3 ITR no último ano.	Otite média e/ou sinusite e/ou ITR inferior e/ou infeção por <i>Streptococcus</i> grupo A no início do estudo; Asma alérgica; Fibrose Quística; Doença sistémica significativa ou autoimune; Ma absorção; Alergia ao lisado; Cirurgia major nos últimos 3 meses; Imunossupressão ou imunoestimulação recente.	OM-85 / Placebo - 1 comprimido/dia em jejum por 30 dias > 1 mês de pausa > 1 comprimido/dia por 10 dias, durante 3 meses.	5 meses (60 tomas)
Esposito, 2019. ²⁰	Itália	1 - 6 anos; AP de ITR recorrente ou sibilância associada a infeções víricas; seguidos em ambulatório pelo departamento de doenças respiratórias.	≥6 ITR no último ano.	Malformações cardiovasculares ou do TR; doença crónica pulmonar/renal/hepática; imunodeficiência; neoplasia; desnutrição; alergia severa como asma ou dermatite alérgica severa; sob ATB ou corticoterapia nas últimas 4 semanas; a participar ou a acabar de participar em outro estudo.	OM-85 + placebo - 1 comprimido/dias de lisado por 10 dias, durante 3 meses > 1 comprimido/dia de placebo por 10 dias, durante 3 meses. Placebo - 1 comprimido/dia por 10 dias, durante 6 meses. OM-85 - 1 comprimido/dia por 10 dias, durante 6 meses.	6 meses (60 tomas)
Ruah, 2001. ²¹	Portugal	4 - 12 anos; AP de ITR recorrente.	≥10 ITR no último ano (se 4 - 6 anos) <u>OU</u> ≥8 (se 7-12 anos) <u>OU</u> ≥4 ITR severas (duração >2 semanas) no último ano.	Infeções nas últimas 8 semanas que tenham duração >6 semanas; Infeções contínuas; Doença severa; Enterite aguda no início do estudo; Inflamação crónica do TGI; Neoplasia; Imunodeficiência; Alergia ao lisado; Tratamento com esteroides para doença respiratória no último ano; imunossupressão; imunoestimulação nos últimos meses.	LW 50020 - 4 ciclos de 4 semanas de 1 comprimido diário de lisado, interrompidos cada um por 4 semanas. LW50020 + Placebo - 2 ciclos de 4 semanas de 1 comprimido diário de lisado, interrompidos cada um por 4 semanas > 2 ciclos de 4 semanas de 1 comprimido diário de placebo, interrompidos cada um por 4 semanas	8 meses (112 tomas)

ANEXO 4. CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS DOS RCTS INCLUÍDOS.

Lisado	Autores (referência)	Grupo	Pacientes iniciais (n)	Pacientes finais (n)	Idade (anos) (a)	p	Sexo Masculino vs. Feminino (%)	p	Exposição a tabagismo passivo (%)	p	Frequenta creche/escola (%)	p
OM-85	Losa, 1984. ¹⁵	OM-85 (30 tomas)	11		8.3	NE	NE		NE		NE	
		C	9									
	Paupe, 1991. ¹⁶	OM-85 (30 tomas)	64	61	6,6 +/- 5,3	NS	60,7 vs 39,3		NE		NE	
		C	63	55	7,6 +/- 5,3							
	Jara-Pérez, 2000. ¹⁷	OM-85 (30 tomas)	100	99	9,8 +/- 1,9	NS	0,0 vs 100,0	NA	NE		100.0	NA
		C	100	100	9,6 +/- 1,9							
	Gutiérrez-Tarango, 2001. ¹⁸	OM-85 (60 tomas)	26	26	3,9 +/- 2,5	NS	50,0 vs 50,0		19.2	NS	61.5	NS
		C	28	28	4,5 +/- 2,8				39.3		64.3	
	Schaad, 2002. ¹⁹	OM-85 (60 tomas)	120	118	5,2 +/- 1,2	NS	57,5 vs 42,5		NE		NE	
		C	100	99	5,3 +/- 1,4							
	Esposito, 2019. ²⁰	OM-85 (30 tomas)	123	100	3,6 +/- 1,6	NS	58,5 vs 41,5		33.6	NS	85.4	NS
		OM-85 (60 tomas)	41	37	3,8 +/- 1,7				36.6		87.8	
		C	124	109	3,7 +/- 1,5				28.2		92.7	
	LW 50020	Ruah, 2001. ²¹	LW 50020 (112 tomas)	95	73	5,8	NS	61,6 vs 38,4		29		96
LW 50020 (56 tomas)			93	81	6,2	33						

C – grupo controle; NE – não especificado; NS – estatisticamente não significativo; NA – não aplicável
(a) Média, e quando disponível, +/- desvio padrão.