

Antígenos bacterianos de uso sublingual versus placebo em pacientes com amigdalites de repetição: estudo duplo-cego

Artigo Original

Artigo recebido em 20/12/2001 e aprovado em 20/02/2002.

Sublingual bacterial antigens versus placebo for the treatment of recurrent tonsillitis

Flávio Serafini¹, André Girardi Vieira², Flavio S. Ferreira Leite², Rodrigo Cabral².

¹ Professor Assistente da Disciplina de Otorrinolaringologia do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté - UNITAU, Mestre em Otorrinolaringologia e Pós-graduando da UNIFESP-EPM.

² Graduandos do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté - UNITAU

Instituição Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté - São Paulo - Brasil

Correspondência: Rua Machado Bittencourt, 299 - conj. 410 - CEP 04404-000 - São Paulo - Brasil

RESUMO

Objetivo: Observar se o uso de antígenos sublinguais diminui os sintomas da amigdalite. **Método:** Estudo controlado, randomizado, duplo-cego com 54 pacientes que apresentavam amigdalites de repetição. Antígenos bacterianos com lisozima na apresentação de comprimidos sublinguais foram utilizados em jejum por três meses por 27 pacientes. O placebo foi utilizado na mesma posologia. Ao final de cada mês e três meses após o final do tratamento os pacientes responderam a um questionário indicando a presença ou ausência dos sintomas e sinais encontrados nos episódios de amigdalites. **Resultados:** Tanto os pacientes que utilizaram os antígenos como os placebos relataram uma diminuição na frequência das amigdalites e uma melhora na intensidade dos sintomas, permitindo a realização de atividades diárias mesmo durante a doença. A frequência da dor, hipertrofia de tonsilas e halitose foi estatisticamente menor aos 90 dias de uso de antígenos. Nenhum paciente apresentou efeitos colaterais ao uso do placebo ou antígenos. **Conclusão:** Para pacientes com contra-indicação cirúrgica ou que recusem o tratamento cirúrgico, o uso deste preparado de antígenos com lisozima pode diminuir o incômodo causado pela dor, hipertrofia ou halitose, sintomas típicos da amigdalite de repetição. O efeito da medicação ocorreu no terceiro mês de uso e não perdurou depois de três meses após a suspensão da mesma.

ABSTRACT

Purpose: Observe if sublingual use of antigens can promote a decrease in the intensity of the tonsillitis symptoms. **Method:** This study was a double-blinded, randomized, placebo-controlled analysis of the use of antigens in recurrent tonsillitis. During three months, 27 patients took a sublingual presentation of bacterial antigens with lysozyme every morning before breakfast. A same number of patients followed the same procedure with a placebo. At the end of each month and three months after the use of the medication, all patients were questioned on the presence or absence of signs or symptoms found in tonsillitis. **Results:** Both groups of patients presented a decrease in the intensity of symptoms. The frequency of pain, tonsillar hypertrophy and halitosis was statistically smaller 90 days after the use of antigens. Side effects were not seen in either group. **Conclusion:** This presentation of sublingual bacterial antigens can be used in recurrent tonsillitis patients who suffer from the pain, hypertrophy and halitosis typical to this disease and do not wish or are not allowed a surgical treatment.

Descritores: Amigdalite / terapia, Imunoterapia, Adjuvantes imunológicos, Método duplo-cego, Administração sublingual, Recidiva, Placebos

keywords: Tonsillitis / therapy, Immunotherapy, Immunologic adjuvants, Double-blind method, Sublingual administration, Recurrence, Placebos

INTRODUÇÃO

A amigdalectomia é o tratamento de escolha quando os episódios de amigdalites tornam-se freqüentes e limitantes. A recidiva, dois meses após o uso de antibióticos, pode ocorrer em até 25% dos casos tratados (1). Esperar a regressão espontânea ou insistir no tratamento clínico pode permitir o surgimento de complicações (2). Entretanto, existem casos nos quais a amigdalectomia é contra-indicada (3) ou proibida pelos familiares.

A procura por uma outra alternativa à amigdalectomia foi descrita por vários autores. Melatonina foi utilizada para melhorar a resposta do linfócito B tonsilar (4-5) e o uso de pidotimod (6-8) diminuiu o número de amigdalites e as faltas escolares dos pacientes que usaram a droga por três meses. Tintura de *Chelidonium majus* L. (9); extrato de ribossomo bacteriano (10); re-colonização da orofaringe com estreptococo alfa-hemolítico (11), injeções subcutâneas de antígenos bacterianos (12) e antígenos bacterianos em forma de comprimidos sublinguais (13) diminuíram o número de amigdalites dos pacientes que utilizaram os princípios ativos em diferentes pesquisas.

O objetivo deste estudo foi observar se o uso de antígenos bacterianos em forma de comprimidos sublinguais, utilizados uma vez ao dia, por três meses diminui os sintomas da amigdalite.

MÉTODO

O presente estudo prospectivo clínico, duplo-cego, randomizado, foi realizado no ambulatório do Hospital Universitário de Taubaté, no período de Setembro de 2000 a Março de 2001 com o conhecimento e consentimento por escrito de todos os pacientes participantes ou dos seus representantes legais. Cinquenta e quatro pacientes, 12 do sexo masculino e 42 do sexo feminino, com idades entre 4 a 77 anos (média de 26 anos) e diagnóstico clínico de amigdalite recorrente foram divididos em dois grupos de 27 pacientes a saber: pacientes que usaram 90 comprimidos de antígenos (experimental) e pacientes que usaram 90 comprimidos de placebo (controle). Todos os pacientes receberam um kit com três caixas contendo 30 comprimidos cada que deveriam ser diluídos de forma sublingual e em jejum por 90 dias. Os comprimidos de antígenos, denominados de vacina, continham *Staphylococcus aureus* 300 milhões, *Streptococcus pyogenes* beta-hemolítico 100 milhões, *Streptococcus viridans* 200 milhões, *Streptococcus D* Lancefield 150 milhões, *Moraxella catarrhalis* 200 milhões, *Corynebacterium diphtheriae* 100 milhões, *Diplococcus pneumoniae* 3 250 milhões, *Listeria monocytogenes* 100 milhões, *Klebsiella pneumoniae* 200 milhões, *Pseudomonas aeruginosa* 300 milhões, *Serratia marcescens* 100 milhões, *Haemophilus influenzae* 100 milhões, *Candida albicans* 100 Unidades Noon, *Penicillium* sp. 100 Unidades Noon, *Alternaria* sp. 100 Unidades Noon,

Rhodotorula muscilaginosa 100 Unidades Noon, *Mucor racemosus* 100 Unidades Noon, *Hormodendrum* 100 Unidades Noon, *Aspergillus niger* 100 Unidades Noon e cloridrato de lisozima 0,7 mg. (Munolan® Allergan-Frumtost). O placebo foi produzido pela mesma indústria e embalado no mesmo formato e cor que a vacina.

Somente foram incluídos pacientes com história de três ou mais episódios anuais de amigdalites nos últimos três anos nos quais pelo menos um dos seguintes sintomas estava presente: exudato sobre tonsilas, linfonodos cervicais aumentados ou dolorosos à palpação, febre durante odinofagia (3). Estes pacientes foram randomizados para o uso de vacina ou do placebo sublingual, em jejum por três meses, além de orientados a efetuar um gargarejo com solução salina após toda a refeição e recusar alimentos gelados. Os pacientes foram observados ou entrevistados por telefone ao final de 30, 60, 90 e 180 dias após o início do tratamento e questionados quanto a presença de novas infecções e os seguintes sintomas ou sinais: dor, impossibilitado de exercer as atividades diárias (ficar acamado), aumento das tonsilas (hipertrofia), febre acima de 38,5o C, otalgia, halitose e obstrução nasal. No momento da consulta ou entrevista telefônica foi averiguado se o paciente estava utilizando os comprimidos corretamente.

Foram excluídos deste trabalho pacientes que submeteram-se a qualquer outra forma de tratamento durante o uso da vacina, não completaram os 90 dias de tratamento ou desejaram suspender o tratamento por qualquer razão. Também foram excluídos pacientes com sinusites ou com febre de origem outra que não devido a amigdalites.

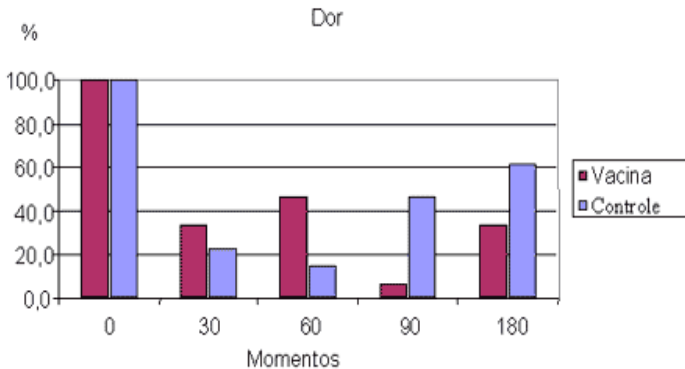
O escore foi baseado na ausência ou presença dos sintomas ou sinais questionados na entrevista. Para avaliar a evolução no tempo aplicamos teste de Cochran para cada grupo e entre os grupos aplicamos teste de Fisher para cada momento. O nível de significância utilizado foi de 5%. O teste não paramétrico de Cochran é indicado quando se deseja comparar três ou mais grupos de informações com nível de mensuração dicotômica e as amostras são pareadas. O teste de Fisher é indicado para verificar diferenças na distribuição de uma característica categorizada (2 categorias) em função de outra também categorizada (2 categorias), por meio de tabelas 2x2, mede o grau de relacionamento entre as duas características. É especialmente indicado em testes com poucos casos (14).

RESULTADOS

A análise estatística deste estudo incluiu 28 pacientes de um total de 54 com amigdalite de repetição. Estes pacientes foram divididos em dois grupos segundo o tratamento recebido durante 90 dias com vacina (grupo 1- experimental) ou com placebo (grupo 2- controle).

Tabela 1. Presença de dor nos dois grupos antes do tratamento e a evolução deste sintoma 30, 60, 90 e 180 dias após o uso de placebo ou da vacina.

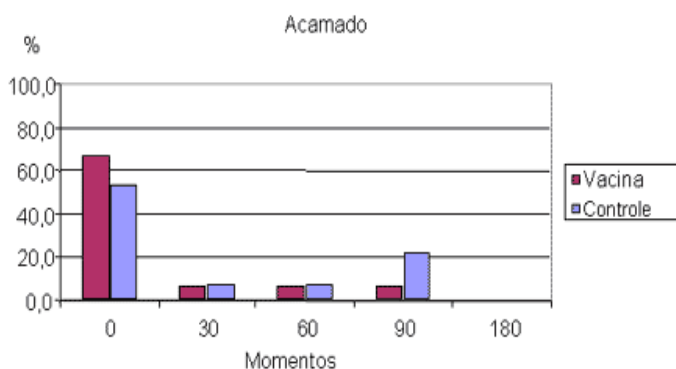
Grupo	Dor	N					%					Cochran (p)
		0	30	60	90	180	0	30	60	90	180	
(1) Vacina	Ausente	0	10	8	14	10	0,0	66,7	53,3	93,3	66,7	0,0836
	Presente	15	5	7	1	5	100,0	33,3	46,7	6,7	33,3	
Total		15	15	15	15	15	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
(2) Controle	Ausente	0	10	11	7	5	0,0	76,9	84,6	53,8	38,5	0,0680
	Presente	13	3	2	6	8	100,0	23,1	15,4	46,2	61,5	
Total		13	13	13	13	13	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	



Do ponto de vista estatístico, os resultados do teste de Cochran, tanto para o grupo controle como para a vacina, não indicaram diferenças significantes. Dos testes de Fisher para 30, 60, 90 e 180 dias, apenas para 90 dias foi possível verificar uma diferença significativa entre os grupos controle e experimental. No momento de avaliação dos 90 dias, o grupo controle apresentou significativamente maior presença de dor. Embora na evolução não tenha sido significativa, observou-se que o grupo experimental apresentou menor porcentagem de presença de dor aos 90 dias e o grupo controle apresentou maior porcentagem de presença de dor aos 90 e 180 dias.

Tabela 2. Presença do sintoma "acamado" nos dois grupos antes do tratamento e a evolução deste sintoma 30, 60, 90 e 180 dias após o uso de placebo ou de vacina.

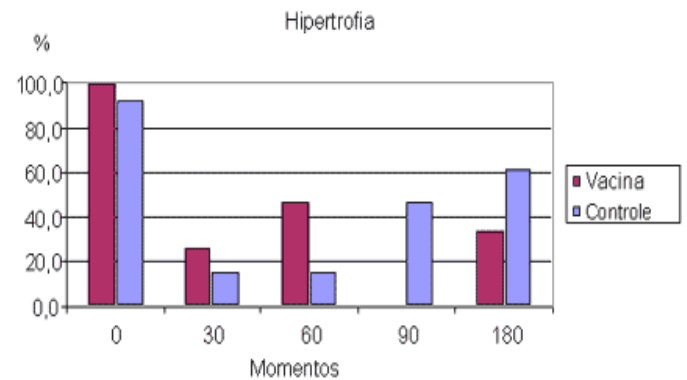
Grupo	Acamado	N					%					Cochran (p)
		0	30	60	90	180	0	30	60	90	180	
(1) Vacina	Ausente	5	14	14	14	15	33,3	93,3	93,3	93,3	100,0	0,8013
	Presente	10	1	1	1	0	66,7	6,7	6,7	6,7	0	
Total		15	15	15	15	15	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
(2) Controle	Ausente	6	12	12	10	13	46,2	92,3	92,3	76,9	100,0	0,2228
	Presente	7	1	1	3	0	53,8	7,7	7,7	23,1	0,0	
Total		13	13	13	13	13	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Fisher (p)		0,700	1,000	1,000	0,311							



Os resultados do teste de Cochran, tanto para o grupo controle como para vacina e os testes de Fisher para 30, 60, 90 e 180 dias, não apresentaram diferenças significantes. De forma geral ambos os grupos apresentaram baixa presença de "acamado" após o início do tratamento.

Tabela 3. Presença de hipertrofia nos dois grupos antes do tratamento e a evolução deste sintoma 30, 60, 90 e 180 dias após o uso de placebo ou de vacina.

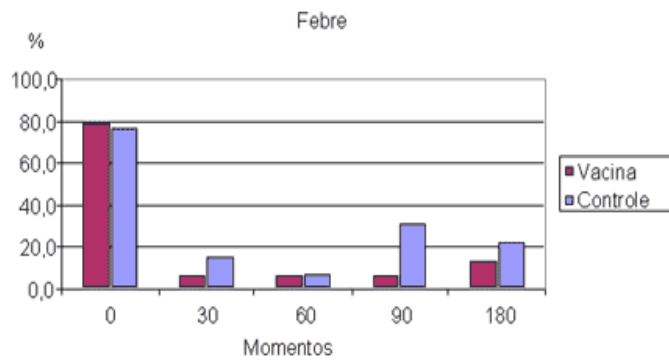
Grupo	Hipertrofia	N					%					Cochran (p)
		0	30	60	90	180	0	30	60	90	180	
(1) Vacina	Ausente	0	11	8	15	10	0,0	73,3	53,3	100,0	66,7	0,0503
	Presente	15	4	7	0	5	100,0	26,7	46,7	0,0	33,3	
Total		15	15	15	15	15	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
(2) Controle	Ausente	1	11	11	7	5	7,7	84,6	84,6	53,8	38,5	0,0523
	Presente	12	2	2	6	8	93,3	15,4	15,4	46,2	61,5	
Total		13	13	13	13	13	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Fisher (p)			0,655	0,114	0,005*	0,255						



Do ponto de vista estatístico, os resultados do teste de Cochran, tanto para o grupo controle como para experimental, não se observaram diferenças significantes. Dos testes de Fisher para 30, 60, 90 e 180 dias, apenas para 90 dias verificou-se diferença significativa entre os grupos controle e o experimental. No momento de avaliação dos 90 dias, o grupo controle apresentou significativamente maior presença de queixa de hipertrofia. Embora na evolução não tenha sido significativa, temos que o grupo experimental apresentou menor porcentagem de presença de hipertrofia aos 90 dias e o grupo controle apresentou maior porcentagem de presença de hipertrofia aos 90 e 180 dias.

Tabela 4. Presença de febre nos dois grupos antes do tratamento e a evolução deste sintoma 30, 60, 90 e 180 dias após o uso de placebo ou de vacina.

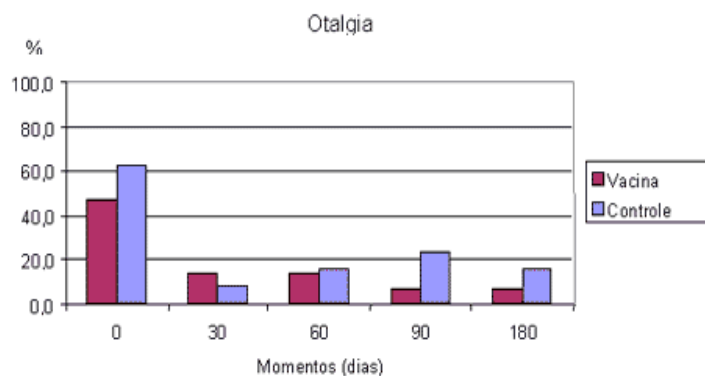
Grupo	Febre	N					%					Cochran (p)
		0	30	60	90	180	0	30	60	90	180	
(1) Vacina	Ausente	3	14	14	14	13	20	93,3	93,3	93,3	86,7	0,8750
	Presente	12	1	1	1	2	80,0	6,7	6,7	6,7	13,3	
Total		15	15	15	15	15	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
(2) Controle	Ausente	3	11	12	9	10	23,1	84,6	92,3	69,2	76,9	0,0511
	Presente	10	2	1	4	3	76,9	15,4	7,7	30,8	23,1	
Total		13	13	13	13	13	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Fisher (p)			0,583	1,000	0,153	0,639						



De forma geral ambos os grupos apresentaram baixa presença de febre após o início do tratamento. No entanto, a análise estatística, da evolução dos sintomas (teste de Cochran), tanto para o grupo controle como para o experimental, não comprovou diferenças significantes entre a presença da queixa aos 30 dias e 180 dias. Dos testes de Fisher para 30, 60, 90 e 180 dias, também não verificou-se diferenças significantes entre os grupos controle e experimental (Tabela 4.).

Tabela 5. Presença de otalgia nos dois grupos antes do tratamento e a evolução deste sintoma 30, 60, 90 e 180 dias após o uso de placebo ou de antígenos.

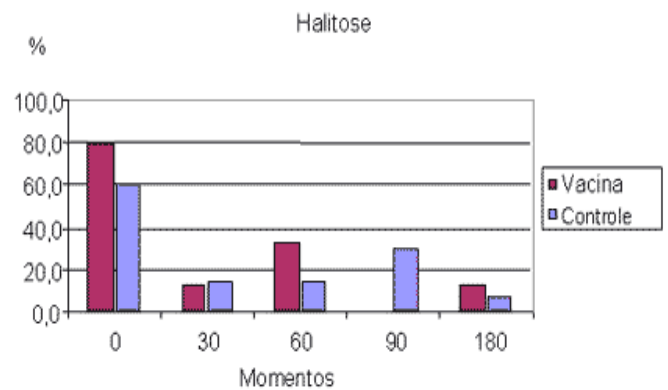
Grupo	Otalgia	N					%					Cochran (p)
		0	30	60	90	180	0	30	60	90	180	
(1) Vacina	Ausente	8	13	13	14	14	53,3	86,7	86,7	93,3	93,3	0,8614
	Presente	7	2	2	1	1	46,7	13,3	13,3	6,7	6,7	
	Total	15	15	15	15	15	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
(2) Controle	Ausente	5	12	11	10	11	38,5	92,3	84,6	73,9	84,6	0,07212
	Presente	8	1	2	3	2	61,5	7,7	15,4	23,1	15,4	
	Total	13	13	13	13	13	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Fisher (p)		1,000	1,000	0,311	0,583							



Apesar dos dois grupos apresentaram baixa presença de otalgia após o início do tratamento tanto com o uso da vacina como com o placebo, as diferenças não foram significantes entre os grupos controle e experimental (Tabela 5.).

Tabela 6. Presença de halitose nos dois grupos antes do tratamento e a evolução deste sintoma 30, 60, 90 e 180 dias após o uso de placebo ou da vacina.

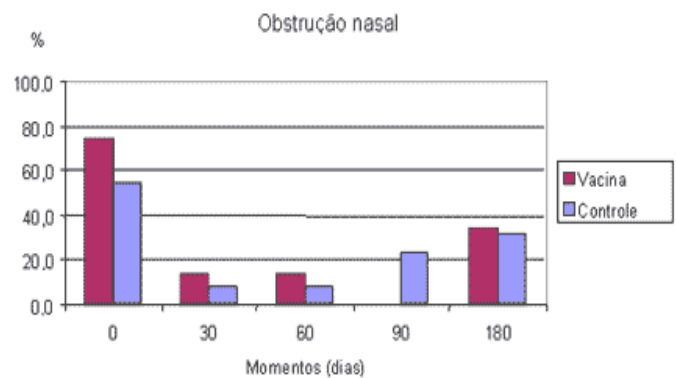
Grupo	Halitose	N					%					Cochran (p)
		0	30	60	90	180	0	30	60	90	180	
(1) Vacina	Ausente	3	13	10	15	13	20,0	86,7	66,7	100,0	86,7	0,0839
	Presente	12	2	5	0	2	80,0	13,3	33,3	0,0	13,3	
	Total	15	15	15	15	15	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
(2) Controle	Ausente	5	11	11	9	12	38,5	84,6	84,6	69,2	92,3	0,4792
	Presente	8	2	2	4	1	61,5	15,4	15,4	30,8	7,7	
	Total	13	13	13	13	13	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Fisher (p)		1,000	0,396	0,035*	1,00							



Dos testes de Fisher para 30, 60, 90 e 180 dias, verificou-se diferença significativa entre os grupos controle e vacina para 90 dias. No momento de avaliação dos 90 dias, o grupo controle apresentou significativamente maior presença de halitose. Embora na evolução não tenha sido significativa (teste de Cochran), foi possível observar que o grupo vacina apresentou menor porcentagem de presença de halitose aos 90 dias (Tabela 6.).

Tabela 7. Presença de obstrução nasal nos dois grupos antes do tratamento e a evolução deste sintoma 30, 60, 90 e 180 dias após o uso de placebo ou de vacina.

Grupo	Obst. Nasal	N					%					Cochran (p)
		0	30	60	90	180	0	30	60	90	180	
(1) Vacina	Ausente	4	13	13	15	10	26,7	86,7	86,7	100,0	66,7	0,1059
	Presente	11	2	2	0	5	73,3	13,3	13,3	0,0	33,3	
	Total	15	15	15	15	15	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
(2) Controle	Ausente	6	12	12	10	9	46,2	92,3	92,4	76,9	69,2	0,3180
	Presente	7	1	1	3	4	53,8	7,7	7,7	23,1	30,8	
	Total	13	13	13	13	13	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Fisher (p)		1,000	1,000	0,087	1,000							



ambos os grupos apresentaram baixa presença de obstrução nasal após o início do tratamento em ambos os grupos.

Do ponto de vista estatístico, os resultados do teste de Cochran, tanto para o grupo controle como para o experimental e os testes de Fisher entre os grupos controle e experimental para 30, 60, 90 e 180 dias, não demonstraram diferenças significantes (Tabela 7.).

Nenhum paciente parou a medicação devido à febre ou infecção. Alguns pacientes foram excluídos do estudo devido ao uso incorreto da medicação ou à impossibilidade de localização para uma das entrevistas.

DISCUSSÃO

Apesar da amigdalectomia ser o método aprovado por diversos autores e associações (2,3,15) no tratamento da amigdalite recorrente, existem pacientes que precisam ser submetidos a um método alternativo devido a algumas contra-indicações (15). A utilização destes métodos exige um estudo controlado duplo-cego para comprovar a sua eficácia e para posteriormente compará-los com a amigdalectomia, antes que ocorra a substituição do procedimento cirúrgico, que é comprovadamente eficaz (2,3,15) no tratamento da amigdalite recorrente.

Sem estabelecer comparações dos resultados com um grupo controle, bons resultados foram obtidos com o uso de uma vacina subcutânea (12) e com vacinas sublinguais (13).

No presente estudo, não foram comparados os resultados dos 30, 60, 90, e 180 dias com os sintomas referidos na primeira consulta, pois as queixas iniciais são devido referentes à somatória dos sintomas que o paciente apresentou durante todos os episódios de amigdalites e não necessaria-

mente relativos à última infecção. Esta comparação resultaria na falsa impressão de que todos os sintomas diminuiriam logo no primeiro mês de tratamento. A presença ou ausência dos sintomas foi utilizada para facilitar a obtenção dos dados e a aplicação dos testes estatísticos, uma vez que não foi possível examinar o paciente no momento exato que esteve doente.

A análise estatística dos resultados demonstrou o efeito benéfico do uso da vacina. Os pacientes apresentaram melhora dos sintomas dois meses após o início do tratamento com a vacina. Os sintomas voltaram a incomodar os pacientes três meses após o final do tratamento. É possível que um esquema terapêutico com a vacina por um tempo mais prolongado ou com doses decrescentes obtenha melhores resultados.

Nenhum paciente apresentou efeitos colaterais com o uso do placebo ou dos antígenos.

CONCLUSÕES

Para pacientes com contra-indicação ou que recusem a serem submetidos a um tratamento cirúrgico, o uso deste preparado de antígenos com lisozima pode diminuir o incômodo causado pela dor, hipertrofia ou halitose, sintomas típicos da amigdalite de repetição. O efeito favorável da medicação ocorreu no terceiro mês de uso, mas não foi mantido depois de três meses de sua suspensão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strömberg A, Schwan A, Cars O. Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxyl. *Scand J Infect Dis* 1988;20:37-46.
2. Paradise J L, Bluestone CD, Rogers KD, Taylor FH, Colborn DK, Bachman RZ, et al. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy tube placement: results of parallel randomized and nonrandomized trials. *JAMA* 1990;263:2066-73.
3. Paradise J L. Tonsillectomy and adenoidectomy. In: Sih T, Chinski A, Eavey R, editors. *II Manual of pediatric otorhinolaryngology*. São Paulo: Interamerican Association of Pediatric Otorhinolaryngology; 2001. p.122-6.
4. Lopez-Gonzalez MA, Guerrero JM, Sanchez B, Delgado F. Melatonin restores and enhances the human type B tonsillar lymphocyte subset in recurrent acute tonsillitis. *Neurosci Lett* 1998;247:131-4.
5. Lopez Gonzalez MA, Guerrero JM, Ceballos Pedraja JM, Delgado Moreno F. Melatonina en amígdalas palatinas de amigdalitis aguda recorrente e hipertrofia amigdalares. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998;49:625-8.
6. Careddu P. Role of immunomodulation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1506-11.
7. Passali D, Calearo C, Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1511-6.
8. Motta G, De Campora E, De Vita C, Esposito S, Galletti C, Incutti V, et al. Immunoactivity of pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in childhood. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1521-4.
9. Khmel'nitskaia NM, Vorobev KV, Kliachko LL, Ankhimova ES, Kosenko VA, Tyrnova EV, et al. A comparative study of conservative treatment schemes in chronic tonsillitis in children. *Vestn Otorinolaringol* 1998;4:39-42.
10. Maccario R, De Amici M, Montagna D, Benazzo M, Ascione A, Pozzo R, et al. Evaluation of immune response of Waldeyer's tissues after local stimulation with bacterial ribosomal extracts: B, T and NK lymphocyte phenotype and function. *Adv Otorhinolaryngol* 1992;47:332-7.
11. Roos K, Holm SE, Grahm E, Lind L. Alpha-Streptococci as supplementary treatment of recurrent streptococcal tonsillitis: a randomized placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis* 1993;25:31-5.
12. Nakatani M. On the treatment of recurrent tonsillitis by vaccination. *Curr Med Res Opin* 1998;14:111-6.
13. Nigro JFA, Nigro CEN. Imunomoduladores para o tratamento clínico das tonsilites recorrentes. *Revicience* 2000;2:10-2.
14. Siegel S. *Estatística não paramétrica: para as ciências do comportamento*. São Paulo: McGraw-Hill;1975.
15. Piltcher SL, Petrillo VF, Piltcher OB. *Patologias do anel linfático de Waldeyer*. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JAA, editores. *Otorrinolaringologia: princípios e prática*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1994. p.399-405.