



Vacina antipneumocócica conjugada e polissacarídea

Prezado Editor,

Em consideração ao artigo publicado por Di Nuzzo & Fonseca¹, gostaríamos de esclarecer que as informações publicadas referentes às imunizações contra doenças pneumocócicas necessitam retificações, conforme exposto a seguir.

No referido artigo, são apresentadas quatro vacinas pneumocócicas conjugadas. Entretanto, no Brasil, existe apenas uma apresentação de vacina pneumocócica conjugada, a saber, a vacina 7-valente conjugada com o toxóide diftérico CRM197 (sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), estando indicada para administração a partir dos 2 meses de idade (e não apenas entre 2 meses e 2 anos), podendo ser aplicada até os 5 anos de idade. Crianças que iniciam a vacinação com a vacina 7-valente podem receber posteriormente uma dose da vacina 23-valente como complementação em casos especiais (alto risco)^{2,3}.

Crianças imunodeprimidas acima de 2 anos de idade devem receber duas doses da vacina 7-valente (com 2 meses de intervalo) e uma dose da vacina 23-valente (2 meses após a última dose da 7-valente).

Estudos recentes sobre a eficácia e a imunogenicidade da vacina para pacientes prematuros, assim como para crianças maiores necessitando proteção contra doenças não-invasivas (exemplo: otite média aguda), têm servido de referência para ampliar as indicações e a população-alvo dessa vacina⁴⁻⁷.

Quanto à vacina 23-valente, deve-se classificá-la entre as vacinas polissacarídeas, compostas de antígenos de polissacarídeo capsular purificado de 23 sorotipos, estando disponível em nosso meio somente para administração a partir de 2 anos de idade.

As vacinas conjugadas 9 e 11-valente ainda não estão disponíveis para comercialização, encontrando-se em fase final de pesquisa.

Roberto Valdez

Diretor Técnico da Previne Centro de Vacinação, Porto Alegre, RS

Everton Sukster

Diretor Técnico da Imune Clínica de Vacinação, Porto Alegre, RS

Referências

1. Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:347-54.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2000;49(No. RR-9).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood and adolescent immunization schedule-United States, July-December 2004. *MMWR*. 2004;53:Q1-3.
4. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
5. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-9.
6. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:182-6.
7. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737-46.

Espaçadores: deposição pulmonar, eficácia e efetividade clínicas

Senhor Editor,

Foi com grande interesse que analisamos o artigo de Rocha Filho et al.¹, e sobre ele gostaríamos de tecer os seguintes comentários e indagações:

- 1) Nos espaçadores de grande volume, as partículas respiráveis permanecem por maior tempo em suspensão antes de serem inaladas ou decantarem no dispositivo; sendo assim, para um melhor aproveitamento da droga, é recomendável que o período de inalação seja necessariamente superior àquele dos seus congêneres de pequeno volume, em geral 30 segundos, e não 10 segundos, como mencionado no artigo.
- 2) Como pré-escolares de 3 anos têm uma dinâmica respiratória distinta de escolares de 7 anos, parece-nos mais adequado fazer análises de deposição igualmente distintas, por faixa etária, e não incluí-los na mesma análise; qual teria sido a média de idade desses dois grupos?

- 3) Já que se trata de um teste de hipóteses, deixa-se de incluir, nas referências que se faz ao tamanho amostral, o tipo e a quantidade da diferença que se quer testar; teriam sido diferenças entre médias ou proporções de deposição pulmonar? Que valores foram tomados? Em se tratando de diferença entre médias, qual foi o valor da variância *pooled* que fundamentou o cálculo amostral?
- 4) Na falta dessas premissas – indispensáveis para a análise do poder do estudo –, servimo-nos da fórmula matemática aplicável às diferenças entre médias e chegamos à aproximação do tamanho amostral necessário para se assegurar o *power* de 80% explicitado na metodologia; assim, para se detectar diferenças entre médias de deposição entre Inalair® e Flumax®, seriam necessários, idealmente, cerca de 20 crianças e em torno de 34 adultos². Sendo assim, cabe-se indagar: qual o verdadeiro poder do estudo?
- 5) É recomendável que o valor de *p* venha acompanhado dos limites superior e inferior do intervalo de confiança a 95%, permitindo, assim, a real compreensão da significância estatística e sua conseqüente interpretação do ponto de vista clínico; quais teriam sido esses valores? Como a análise da Figura 2 sugere superposição das variações de deposição pulmonar entre os espaçadores testados, esses resultados mereceriam maior aprofundamento na discussão? Qual seria a validade interna e externa da investigação? Os resultados obtidos permitem afirmar que “nosso estudo demonstra claramente que os espaçadores de pequeno volume são superiores aos de grande volume”?
- 6) Ademais, no ensaio clínico randomizado incluído nas referências bibliográficas³, o espaçador de grande volume testado foi uma garrafa de água mineral de 500 ml, que se mostrou tão eficaz quanto o nebulizador no tratamento da asma aguda, mesmo que 95,8% dos pacientes estudados tenham sido pré-escolares e escolares; espaçadores de grande volume são sempre menos eficazes nessas faixas etárias?
- 7) Como a imprecisão é indissociável de qualquer técnica semiquantitativa, a deposição de tecnécio fitato *per se* corresponderia à proporção efetivamente inalada de broncodilatadores e/ou corticóides cujas moléculas foram ou não marcadas com isótopos radioativos? Quais seriam as reais limitações dos estudos de deposição semiquantitativos realizados *in vivo*? Deveriam esses aspectos ser aprofundados na discussão?
- 8) Entendemos, ademais, que a noção de carga eletrostática dos espaçadores plásticos mereceria também maior detalhamento: diferentes tipos de plástico reúnem a mesma carga eletrostática? Flumax®, fabricado com PVC, comportar-se-ia da mesma forma que Aerochamber® e espaçadores feitos com policarbonato? Há métodos consagrados na literatura para reduzir essa carga eletrostática? Qual o papel dos detergentes caseiros nesse caso? As diferenças de deposição entre espaçadores de metal e plástico reduzem ou aumentam quando estes últimos são enxaguados com aqueles produtos? Seria metodologicamente recomendável enxaguar os espaçadores de plástico testados antes de se analisar a deposição pulmonar?
- 9) Já que nosso estudo foi citado (referência número 10), vale também acrescentar que, como parte inseparável do estudo de deposição semiquantitativo que fizemos com o Flumax®, incluímos a avaliação clínica e, nela, obtivemos resultados favoráveis mesmo que a idade média das crianças estudadas tenha sido de 5,5 anos; como explicar essa resposta já que espaçadores de grande volume devem ser reservados a adolescentes e adultos? Esse achado deveria ou não ser incluído na discussão do artigo ora comentado?
- 10) O que interessa aos clínicos é aquilo que se passa na vida real, e isso pode ser analisado em estudos de efetividade; em dois diferentes estudos que avaliaram o programa de asma de Belo Horizonte, no qual as crianças usaram exclusivamente o espaçador de grande volume da marca Flumax®, foram avaliadas 2.141⁴ e cerca de 700⁵ crianças, das quais 75% eram menores de 5 anos de idade, obtendo-se, respectivamente, uma redução de 75,8 e 89% na taxa de hospitalização e de 85 e 91% nas visitas a serviços de pronto-atendimento; como, então, explicar esses resultados numa população constituída basicamente por pré-escolares?
- 11) Finalmente, de acordo com Anderson⁶, “there is no ‘best’ outcome or ‘gold standard’ in the assessment of inhaled drug delivery... We need more trials comparing *in vitro* with *in vivo* outcomes...; in the final analysis, however, there is no substitute for clinical trials in patients”. Caberia aprofundar a discussão desses aspectos no artigo?

Paulo Camargos

Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG

José Augusto Rubim

Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG

Referências

1. Rocha Filho W, Noronha VX, Senna SN, Simal CJ, Mendonça WB. Avaliação da influência da idade e do volume do espaçador na deposição pulmonar de aerossóis. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:387-90.
2. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Designing clinical research: an epidemiological approach*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
3. Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home-made non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Paediatr*. 2002;91:909-13.
4. Fischer GB, Camargos PA. Paediatric asthma management in developing countries. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:285-91.
5. Fontes MJ. Síndrome sibilante e asma brônquica: proposta de tratamento em crianças e adolescentes através da parceria SUS/UFMG [tese]. Belo Horizonte, MG: Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.
6. Anderson PJ. Assessment end points for inhaled drug delivery. *Respir Care*. 2000;45:737-55.