



---

### **Vacina antipneumocócica conjugada e polissacarídea**

---

Prezado Editor,

Em consideração ao artigo publicado por Di Nuzzo & Fonseca<sup>1</sup>, 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)<sup>2,3</sup>.

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 vacina<sup>4-7</sup>.

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.<sup>1</sup>, 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 adultos<sup>2</sup>. 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 bibliográficas<sup>3</sup>, 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 2.141<sup>4</sup> e cerca de 700<sup>5</sup> 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 Anderson<sup>6</sup>, “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 A. M. Camargos

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

#### José Augusto Rubim de Moura

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.