



EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE PARACETAMOL PROFILÁTICO NAS REACÇÕES FEBRIS E NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA AQUANDO DA VACINAÇÃO EM CRIANÇAS

Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009 Oct 17; 374 (9698): 1339-50. Disponível em: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2809%2961208-3/abstract> [acedido a 01/12/2009].

Introdução

A febre pós-vacinal é um evento comum, benigno e auto-limitado, constituindo, no entanto, causa frequente de ansiedade para pais e profissionais de saúde, por recearem convulsões febris e por pensarem tratar-se de uma situação grave.

A administração profilática de antipiréticos é uma prática comum e, em alguns países, é mesmo recomendada na vacinação contra alguns agentes. Existe pouca

evidência a apoiar esta abordagem.

Assim, os autores pretenderam avaliar o efeito da administração profilática de paracetamol na taxa de reacções febris e na resposta vacinal de crianças após vacinação com a vacina conjugada decavalente pneumocócica (PHiD-CV) co-administrada com a vacina hexavalente difteria-tétano, pertussis acelular componente 3, poliovírus tipo 1, 2 e 3 inactivado, *H. influenza* tipo b (DTPa-HBV-IPV/Hib) e com a vacina oral contra o rotavírus (HRV).



Metodologia

Realizaram-se dois ensaios clínicos consecutivos, aleatorizados, controlados, não ocultos, patrocinados pela indústria farmacêutica, em dez centros na República Checa entre Setembro de 2006 e Abril de 2007 (primovacinação) e de Julho de 2007 a Abril de 2008 (dose de reforço).

Nestes estudos participaram crianças saudáveis com idade entre 9 e 16 semanas, na primovacinação, e 12 a 15 meses, na dose de reforço. Excluíram-se crianças que necessitavam de antipiréticos por motivos alheios ao estudo, com contra-indicações para a toma de paracetamol ou com imunização prévia para os agentes das vacinas em estudo.

As crianças foram divididas aleatoriamente em dois grupos, um dos quais recebeu paracetamol profilaticamente após a vacinação.

As três doses de primovacinação com a PHiD-CV e DTPa-HBV-IPV/Hib foram administradas aos 3, 4 e 5 meses de idade. A HRV foi administrada aos 3 e 4 meses. A revacinação decorreu entre os 12 e 15 meses de idade. As crianças mantiveram sempre o mesmo grupo quanto à profilaxia com paracetamol.

Alterou-se o protocolo do estudo após obtenção dos dados acerca da imunogenicidade, tendo-se suspenso a profilaxia com paracetamol. Assim, na segunda fase do estudo há três grupos de crianças: com profilaxia nas duas fases, com profilaxia na primeira fase e sem profilaxia. Excluíram-se crianças vacinadas que, após a alteração do protocolo, pertenciam ao grupo sem profilaxia.

O tratamento profilático da febre consistiu em três doses de paracetamol, por via rectal, a cada seis a oito horas, nas 24 horas que sucederam a vacinação. A dose foi calculada com base no peso (4,5 a 7 kg – 80 mg/dose, ≥ 7 kg – 125 mg/dose). Na revacinação as crianças com mais de 9 kg receberam quatro doses de 125 mg de paracetamol nas 24 horas. Permitiu-se o uso de fármacos anti-piréticos para tratamento de febre.

Os autores colheram dados acerca de reactogenicidade e perfil de segurança nos três dias após a vacinação. Sintomas locais (dor, rubor, edema) e gerais (temperatura, irritabilidade, sonolência, anorexia, diarreia e vômitos) foram pesquisados de forma activa. A temperatura foi medida por via rectal.

Registaram-se outros efeitos adversos até 31 dias

após a vacinação e efeitos adversos graves até seis meses após a primovacinação e um mês após a dose de reforço. Estes eventos foram avaliados numa escala de 0 (ausentes) a 3.

A colheita de sangue para o estudo da imunogenicidade fez-se antes e um mês após a primovacinação e a vacinação de reforço. Mediu-se IgG antipneumocócica, actividade opsonofagocítica, IgG anti proteína D do *H. influenza* não tipável, anticorpos antipolio e IgA antirrotavirus.

O objectivo primário em ambos os estudos foi a diminuição das reacções febris (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) na coorte com profilaxia, sendo o objectivo secundário a avaliação da imunogenicidade. A análise da segurança e reactogenicidade fez-se no total da coorte da vacinação.

Resultados

Na primovacinação participaram 549 crianças, com idade média de 12,3 semanas (DP 2,13), peso médio de 5,9 kg, das quais 49% eram do sexo feminino. Na revacinação participaram 414 crianças com idade média de 12,7 meses (DP 0,82) e peso médio de 10,0 kg.

Relativamente ao objectivo primário do estudo, a percentagem de crianças com reacções febris após pelo menos uma dose de vacina foi significativamente inferior no grupo com paracetamol profilático (primovacinação: 42% no grupo com profilaxia *vs* 66% no grupo sem profilaxia; revacinação: 36% *vs* 58%). O efeito profilático do paracetamol foi superior na primeira dose de vacina e a prevalência da febre foi essencialmente reduzida nas 24 horas após administração. Febre superior a $39,5^{\circ}\text{C}$ foi incomum em ambos os grupos, sem diferença significativa entre os mesmos.

No grupo com profilaxia houve menor frequência de sintomas locais e gerais na primovacinação, com excepção de diarreia e vômitos, e de dor e irritabilidade, na revacinação. Eventos de grau 3 foram incomuns, sem diferença significativa entre grupos.

Não se verificou qualquer diferença na procura de aconselhamento médico por febre ou outros sintomas. Não se registaram episódios de convulsões.

A vacina PHiD-CV foi imunogénica para todos os serotipos do pneumococo, mas no grupo com profilaxia a concentração de anticorpos foi significativamente inferior para o serotipo 6B. No mesmo grupo foi também



significativamente inferior a concentração média geométrica de anticorpos (GMC) para todos os serotipos, para os anticorpos anti-proteína D, bem como a actividade opsonofagocítica dos serotipos 1, 5 e 6B e títulos opsonofagocíticos dos serotipos 1 e 5.

Após a primovacinação com DTPa-HBV-IPV/Hib, 96% das crianças eram seropositivas, mas havia menor taxa de seroprotecção para *H. influenza* tipo b. O GMC para anticorpos anti-difteria, tétano e pertactina era significativamente menor no grupo com profilaxia, sendo semelhante entre os grupos para anticorpos anti-rotavírus.

Assim, apesar de taxas adequadas de seropositividade para as vacinas, as respostas dos anticorpos na primovacinação foi mais fraca nas crianças que fizeram profilaxia com paracetamol.

Antes da revacinação registou-se menor GMC para os anticorpos de todos os serotipos das vacinas, menor actividade opsonofagocítica e menor taxa de seropositividade para a maioria dos serotipos no grupo de crianças que fez profilaxia.

O efeito do paracetamol profilático persistiu após a revacinação, sem qualquer indicação de que a sua não administração nesta fase em crianças que tinham recebido na primovacinação melhorasse a resposta dos anticorpos.

Uma análise estatística *post-hoc* do estudo concluiu que o efeito do paracetamol era semelhante em crianças com e sem registo de febre.

Discussão

O estudo mostra como a utilização de paracetamol de forma profilática reduz as reacções febris após a administração de vacinas em crianças.

No estudo não houve registo de crises convulsivas, mas a dimensão amostral não permite avaliar se aquelas podem ser prevenidas pelo uso de paracetamol profilático.

Relativamente ao efeito do paracetamol na imunogenicidade, houve uma redução substancial nas respostas de anticorpos para as vacinas utilizadas. Dois estudos anteriores obtiveram resultados diferentes, não revelando alteração das respostas imunológicas em crianças que fizeram apenas uma dose de paracetamol ou a quem é dado paracetamol apenas por febre nas 48 horas após 1 dose da vacina DPTw.

Com base nos resultados deste estudo, os autores postularam que o efeito de paracetamol na resposta imunológica se deva a uma interferência com as fases iniciais das respostas inata e adaptativa, apenas interferindo quando administrado antes dos sinais inflamatórios locais estarem estabelecidos. Para testar esta hipótese procederam a uma análise *post-hoc* de estudos prévios que sugeriram padrões semelhantes de resposta após vacinação com a vacina antipneumocócica heptavalente conjugada.

Assim, os autores concluem que a administração profilática de paracetamol na altura da vacinação não deve ser recomendada por rotina sem uma avaliação dos riscos e benefícios dessa prática.

Comentário

Com base neste estudo não parece ser aconselhada a administração de paracetamol profilático na imunização de crianças saudáveis, especialmente tendo em conta que reacções febris acima de 39°C e efeitos secundários ou adversos graves foram incomuns nas crianças sem profilaxia.

A diminuição da imunogenicidade verificada neste estudo poderá ter eventuais implicações a nível de saúde pública, ao sugerir que a vacinação possa não ser tão eficaz com a administração profilática de paracetamol. No entanto, há que ter em conta que uma

diminuição dos títulos de anticorpos não implica necessariamente uma diminuição na eficácia da vacina e que o uso de paracetamol na altura da vacinação é prática corrente, não havendo qualquer indicação de que incorra efectivamente nessa diminuição.

Assim, apesar deste estudo não ter avaliado o efeito da administração de paracetamol apenas como tratamento, esta atitude parece razoável em crianças sintomáticas.

Joana Melo Cabrita
USF Horizonte
CS de Matosinhos