

# ARTIGO COMENTADO

---

*Efeito da administração profilática de paracetamol no momento da vacinação nas reações febris e na resposta de anticorpos em crianças: dois estudos abertos, randomizados e controlados*

---

Apoio Institucional:

**TYLENOL**<sup>®</sup>  
paracetamol

## **Marco Aurélio P. Sáfadi**

---

Professor Assistente de Pediatria da FCM da Santa Casa de São Paulo.

Membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Coordenador da Infectologia Pediátrica do Hospital São Luiz.

## Efeito da administração profilática de paracetamol no momento da vacinação nas reações febris e na resposta de anticorpos em crianças: dois estudos abertos, randomizados e controlados.

Roman Prymula, Claire-Anne Siegrist, Roman Chlibek, Helena Zemlickova, Marie Vackova, Jan Smetana, Patricia Lommel, Eva Kaliskova, Dorota Borys, Lode Schuerman

Artigo comentado por Marco Aurélio P. Sáfyadi

Lancet 2009; 374: 1339–50

### Introdução

A febre é parte da resposta inflamatória normal e, frequentemente, ocorre em resposta às infecções. A febre é definida como uma elevação na temperatura central corpórea, traduzindo uma resposta fisiológica do organismo a um insulto, em decorrência da elevação do ponto de regulação térmica (termostato). Em condições normais, a temperatura corpórea apresenta um ritmo circadiano, com variações de 0,5°C a 1°C, sendo os menores valores medidos na madrugada e os maiores valores no final da tarde, com um valor médio de 36,5°C. Utilizamos como parâmetro para a definição de febre, quando a temperatura é mensurada na região axilar; valores acima de 37,5°C. Temperaturas mensuradas no reto ou na boca são, em geral, aproximadamente 0,5°C mais altas que a temperatura axilar e refletem de maneira mais fidedigna a temperatura central corpórea, pois estão menos sujeitas às variações determinadas pelas condições ambientais.

A febre pode ser desencadeada por substâncias pirogênicas endógenas e exógenas. Os agentes infecciosos (vírus, bactérias, fungos, etc.), assim como as endotoxinas e exotoxinas por eles produzidas, são exemplos de pirógenos exógenos. Existem, ainda, pirógenos exógenos não infecciosos como certas drogas, antígenos resultantes de destruição celular e complexos antígeno-anticorpo. As células do sistema imune (macrófagos, principalmente e em menor proporção os linfócitos) reagem a estes pirógenos exógenos produzindo citocinas (fator de necrose tumoral, interleucinas, linfocinas, interferon, etc.) que se comportam como pirógenos endógenos.

Entre os potenciais efeitos benéficos da febre estaria a capacidade de melhorar, em temperaturas elevadas, o desempenho da resposta imune (aumentar a produção de neutrófilos, a proliferação de células T e auxiliar as reações de fase aguda) do indivíduo, além do potencial efeito de retardar o crescimento e a replicação de

vários microrganismos virais e bacterianos. Assim sendo, podemos considerar a febre como uma resposta adaptativa, que deve ser tratada apenas em determinadas circunstâncias.

Apesar da febre após a vacinação ser, de maneira geral, benigna e auto-limitada, ela causa preocupação frequente em pais e profissionais de saúde, especialmente pela chance da ocorrência de crises convulsivas desencadeadas pela elevação da temperatura e pela impressão de que tal evento traz graves consequências à criança. Essas percepções acarretam visitas médicas, realização de exames laboratoriais desnecessários e, muitas vezes, levam à recusa em receber futuras doses de vacinas, colocando estas crianças em potencial risco de desenvolver doenças passíveis de prevenção.

Desta maneira, a administração profilática de drogas antipiréticas no momento da vacinação acabou se tornando, em muitos locais, uma prática comum, quando da aplicação de algumas vacinas ou em crianças que apresentam histórico prévio de crises convulsivas febris. Entretanto, faz-se importante salientar que não há na literatura evidências que suportem tais recomendações.

Os antitérmicos são eficientes agentes antipiréticos, amplamente utilizados e geralmente de venda livre. Em sua maioria eles agem diminuindo a produção de prostaglandinas (PGE2) no hipotálamo, através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Entre os antipiréticos mais utilizados em crianças no nosso meio, podemos destacar o paracetamol, a dipirona e o ibuprofeno.

Neste estudo, realizado na República Checa e que teve o Dr. Roman Prymula como principal investigador, os autores se propuseram a avaliar o efeito da administração profilática de paracetamol no momento da vacinação nas taxas de reações febris e na resposta imune às vacinas.

## Métodos

Em dois estudos consecutivos (realizados na imunização primária e na dose de reforço), randomizados, controlados e abertos, 459 lactentes saudáveis foram incluídos em dez diferentes centros da República Checa. Os lactentes foram aleatoriamente divididos em dois grupos (razão de 1:1), através de um programa de computador, para receber paracetamol profilático, a cada 6 a 8 horas, nas primeiras 24 h (n=226), ou não receber paracetamol profilático (n=223), após cada vacinação com a vacina pneumocócica decavalente conjugada com a proteína D do *Haemophilus influenzae* (PHiD-CV) co-administrada com a vacina combinada hexavalente difteria-tétano-pertussis acelular de 3 componentes-hepatite B-pólio vírus 1, 2 e 3 inativados - *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV-HBV/Hib) e a vacina oral monovalente de rotavírus humano. O uso profilático antipirético consistia em três doses de paracetamol administradas na forma de supositórios, sendo a primeira dose realizada imediatamente após a vacinação. A segunda e a terceira dose eram realizadas em casa, a cada 6-8 horas. A dose de paracetamol era baseada no peso da criança: 80 mg por dose para os lactentes com 4,5 a 7 Kg e 125 mg para os com mais de 7 Kg. Na dose de reforço, esta mesma dose era administrada para os lactentes com peso entre 7 e menos de 9 Kg. Para aqueles que pesavam 9 Kg, ou mais, eram administradas quatro doses de 125 mg, nas primeiras 24h após a vacinação. O uso terapêutico de antipiréticos era permitido, de acordo com o discernimento dos pais ou do médico assistente, para as crianças de ambos os grupos, porém o uso do paracetamol só era permitido com pelo menos 6 horas de intervalo após a última dose prescrita, de acordo com o protocolo, no grupo recebendo paracetamol profilático. Reatogenicidade e dados de segurança eram coletados após a administração de cada dose das vacinas. Temperatura retal era coletada nos primeiros três dias após cada vacinação. Reações locais e sistêmicas eram coletadas ativamente e, após a vacina de rotavírus, eram também anotados episódios de vômitos e diarreia. Reações adversas não solicitadas eram anotadas nos primeiros 31 dias após cada dose e eventos adversos graves até 6 meses após o término da imunização primária e um mês após a dose de reforço. A intensidade dos eventos adversos era graduada por uma escala de 0 (ausência) até 3.

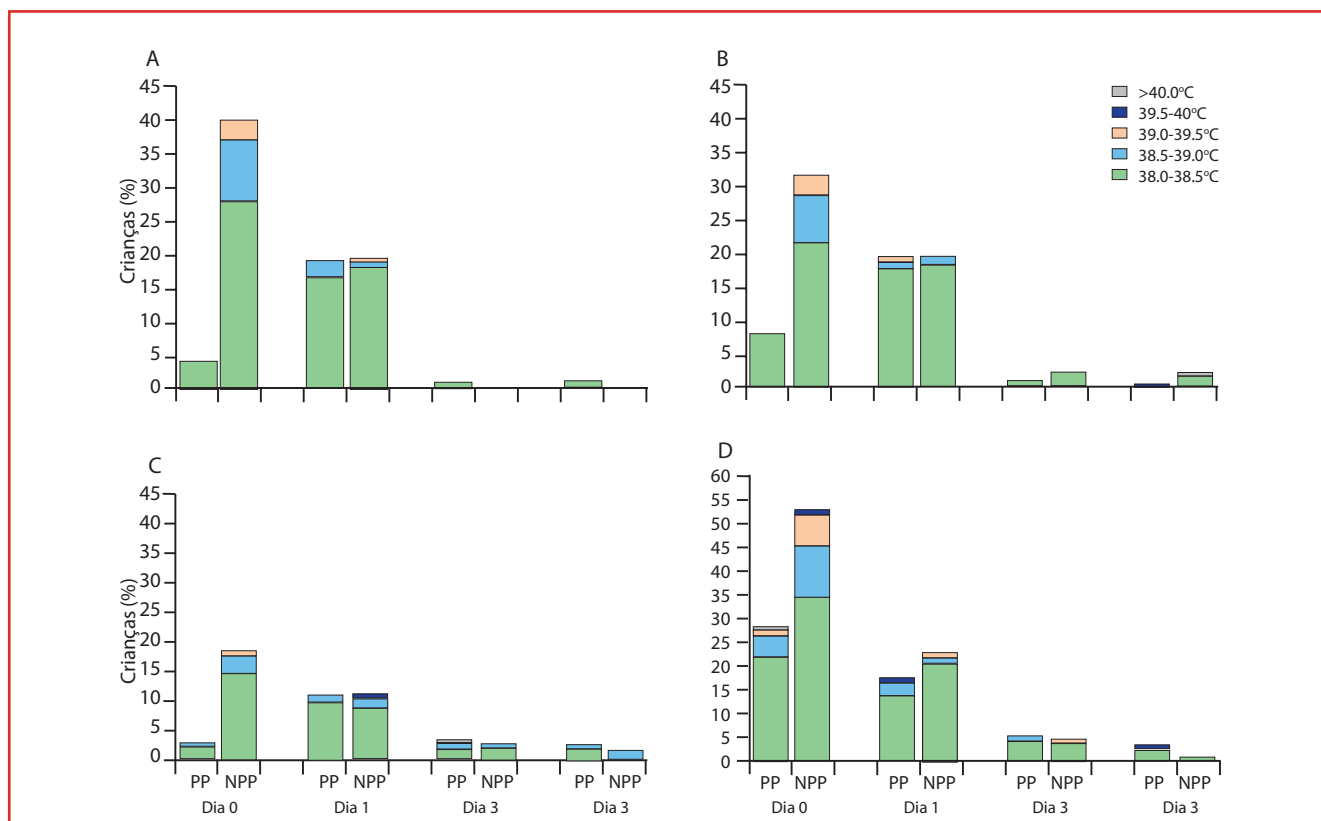
Amostras de sangue para realização de sorologias dos vários antígenos vacinais administrados eram coletadas antes da primeira dose e um mês após a imunização primária, e antes e um mês após a dose de reforço. Concentrações de anticorpos IgG anti-pneumocócicos foram medidas por método de ELISA com inibição de 22F, sendo o valor de 0,2 µg/mL correspondente ao valor

de 0,35 µg/mL quando utilizado o ELISA sem inibição de 22F, do laboratório de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS). Atividade opsonofagocítica (OPA), definindo títulos de 8 como limiar de proteção, foi também realizada. Foram, ainda, medidos anticorpos séricos IgG contra a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável, anticorpos contra pólio 1, 2 e 3, anticorpos IgA contra rotavírus, anticorpos contra difteria, tétano, antígenos pertussis, *Haemophilus influenzae* b e hepatite B.

O objetivo primário em ambos os estudos era avaliar a redução de reações febris de 38°C ou mais na coorte total vacinada. O objetivo secundário era avaliação da imunogenicidade das vacinas administradas na coorte de crianças, de acordo com o protocolo.

## Resultados

459 lactentes foram incluídos no estudo de imunização primária e 414 no estudo de dose de reforço. A mediana de idade das crianças vacinadas no momento da primeira dose era de 12,3 semanas e a mediana de peso era de 5,9 Kg., 223/459 (49%) eram meninas e 458 da raça branca. No grupo de crianças que recebeu paracetamol profilático, foram utilizados medicamentos antipiréticos terapêuticos apenas após nove doses de imunização primária, comparado com 64 doses no grupo que não recebeu paracetamol profilático. Após a dose de reforço, medicamentos antipiréticos terapêuticos foram administrados para três crianças (1,7%) do grupo que recebeu paracetamol profilático na imunização primária e na dose de reforço, comparado com cinco (18,5%) do grupo que recebeu paracetamol profilático apenas na imunização primária e 22 (12,8%) do grupo que não recebeu paracetamol profilático. Febre acima de 39,5°C foi infrequente em ambos os grupos (após imunização primária: um em 226 participantes [ $<1\%$ ] no grupo de paracetamol profilático versus 3 em 223 participantes [ $1\%$ ] no grupo que não recebeu paracetamol profilático; após reforço: 3 em 178 [ $2\%$ ] versus 2 em 172 [ $1\%$ ]). O percentual de crianças com temperatura maior ou igual a 38°C, após pelo menos uma dose, foi significativamente menor no grupo do paracetamol profilático (94/226 [ $42\%$ ] após a vacinação primária e 64/178 [ $36\%$ ] após a dose de reforço) que em relação ao grupo que não recebeu paracetamol profilático (154/233 [ $66\%$ ] após vacinação primária e 100/172 [ $58\%$ ] após a dose de reforço). Para cada dose de vacina, o percentual de crianças com temperatura maior ou igual a 38°C foi 40% a 50% menor no grupo que recebeu paracetamol profilático que no grupo sem paracetamol profilático (figura 1). O efeito do paracetamol profilático foi maior após a primeira dose: 50 de 226 (22%) crianças do grupo que



**Figura 1:** Prevalência diária de febre durante o período de 4 dias (dias 0-3) após cada vacinação (coorte total vacinada)<sup>11</sup> (A) Dose 1. (B) Dose 2. (C) Dose 3. (D) Dose de reforço. PP=paracetamol profilático. NPP=sem paracetamol profilático.

recebeu paracetamol profilático apresentaram temperatura maior que 38°C versus 117 de 223 (50%) no grupo que não recebeu paracetamol profilático (diferença de 28% entre os grupos IC 95% 19,52 – 36,27). Para todas as doses da imunização primária, assim como após a dose de reforço, uma redução na ocorrência de febre acima de 39°C foi observada no grupo que recebeu paracetamol profilático. A prevalência de febre foi reduzida principalmente nas primeiras 24h após cada dose (figura 1). O percentual de crianças com febre acima de 39,5°C, tanto após a imunização primária como após a dose de reforço, foi similar em ambos os grupos.

Observou-se uma menor frequência de cada um dos sintomas ativamente solicitados, exceto diarreia e vômitos, no grupo que recebeu paracetamol profilático. As reações adversas mais graves (grau 3) foram relatadas com pouca frequência em ambos os grupos, sendo também observadas em menor incidência no grupo que recebeu paracetamol profilático, apesar de não ter havido significância estatística.

O percentual de doses após as quais foi solicitada orientação médica em virtude de eventos adversos foi similar nos dois grupos. A procura por atendimento médico por febre foi infrequente em ambos os grupos. Nenhum caso de convulsão foi reportado durante o estudo.

Concentrações médias geométricas de anticorpos (GMCs) para todos os 10 sorotipos vacinais de pneumococo, assim como o percentual de crianças que atingiram concentrações de anticorpos acima de 0,2µg/mL para o sorotipo 6B, foram significativamente menores no grupo do paracetamol profilático que no grupo que não recebeu paracetamol profilático após a vacinação primária (tabela 1). Observaram-se menores títulos de atividade opsonofagocítica no grupo que recebeu paracetamol profilático para a maioria dos sorotipos, com significância estatística para os sorotipos 1 e 5 (tabela 2). O percentual de crianças que atingiram atividade opsonofagocítica maior ou igual a 8 foi também menor no grupo do paracetamol profilático para três dos sorotipos (1, 5 e 6B). Foram ainda observadas menores concentrações de anticorpos anti-proteína D, anticorpos contra *Haemophilus influenzae* b, anti-difteria, anti-tétano e anti-pertactina no grupo do paracetamol profilático (tabela 3). Não foram observadas diferenças nas concentrações de anticorpos IgA contra o rotavírus nos dois grupos.

Foi feita uma análise *post-hoc* para avaliar se as menores concentrações de anticorpos observadas no grupo do paracetamol profilático foram consequência de um efeito direto do paracetamol ou um efeito indireto devido à redução da febre. Em ambos os grupos a imunogenicidade foi avaliada de acordo com a ocorrência ou

não de febre (temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) após pelo menos uma dose da vacina. Constatou-se que a febre teve um impacto marginal nas respostas imunes às vacinas. Em contrapartida, o uso de paracetamol profilático teve impacto tanto nas crianças com febre, como naquelas sem febre.

Antes da dose de reforço, os mesmos achados se mantiveram, com menores concentrações de anticorpos e de atividade opsonofagocítica para os antígenos vacinais (exceto para o sorotipo 9V) no grupo que recebeu paracetamol profilático.

**Tabela 1: Respostas de anticorpos IgG antipneumocócicos 1 mês após a vacinação primária com PHiD-CV, DTPa-HBV-IPV/Hib, e vacina de rotavírus humano com ou sem administração de paracetamol profilático (coorte de imunogenicidade ATP).<sup>11</sup>**

	Paracetamol profilático			Sem paracetamol profilático		
	N	Crianças com concentração $\geq 0.2 \mu\text{g/mL}$ (n [%; 95%CI])	GMC ( $\mu\text{mL}$ ; 95%CI)	N	Crianças com concentração $\geq 0.2 \mu\text{g/mL}$ (n [%; 95%CI])	GMC ( $\mu\text{mL}$ ; 95%CI)
Sorotipo 1	207	202 (97.6%; 94.5-99.2)	0.92 (0.83-1.03)	226	224 (99.1%; 96.8-99.9)	1.45 (1.31-1.61)*
Sorotipo 4	206	205 (99.5%; 97.3-100)	1.33 (1.18-1.50)	226	225 (99.6%; 97.6-100)	2.13 (1.91-2.37)*
Sorotipo 5	207	206 (99.5%; 97.3-100)	1.42 (1.28-1.58)	227	226 (99.6%; 97.6-100)	2.04 (1.85-2.25)*
Sorotipo 6B	206	128 (62.1%; 55.1-68.8)	0.26 (0.22-0.31)	225	170 (75.6%; 69.4-81.0)*	0.46 (0.38-0.54)*
Sorotipo 7F	208	206 (99.0%; 96.6-99.9)	1.57 (1.43-1.72)	227	226 (99.6%; 97.6-100)	2.16 (1.96-2.37)*
Sorotipo 9V	204	200 (98.0%; 95.1-99.5)	1.03 (0.92-1.15)	225	222 (98.7%; 96.2-99.7)	1.48 (1.34-1.64)*
Sorotipo 14	207	206 (99.5%; 97.3-100)	2.30 (2.05-2.58)	225	224 (99.6%; 97.5-100)	3.57 (3.16-4.03)*
Sorotipo 18C	208	199 (95.7%; 91.9-98.0)	1.19 (1.03-1.38)	227	226 (99.6%; 97.6-100)	2.65 (2.37-2.98)*
Sorotipo 19F	208	203 (97.6%; 94.5-99.2)	3.46 (3.01-3.98)	227	227 (100%; 98.4-100)	5.59 (4.99-6.26)*
Sorotipo 23F	204	164 (80.4%; 74.3-85.6)	0.49 (0.42-0.59)	225	196 (87.1%; 82.0-91.2)	0.76 (0.64-0.90)*

N=Número de crianças com resultados disponíveis. GMC=Concentração média de anticorpos. PHiD-CV= vacina pneumocócica 10-valente conjugada com a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipificável. DTPa-HBV-IPV/Hib: Vacina hexa-valente, difteria, tétano-pertussis acelular de 3 componentes, hepatite B, poliovírus inativo tipo 1, 2 e 3, *H. influenzae* b. ATP=de acordo com o protocolo. \*Diferença significativa (não há sobreposição com IC de 95%) entre o grupo de paracetamol profilático e não profilático.

**Tabela 2: Respostas OPA 1 mês após a vacinação primária com PHiD-CV, DTPa-HBV-IPV/Hib, e a vacina de rotavírus humano, com ou sem a administração de paracetamol profilático (coorte de imunogenicidade ATP).<sup>11</sup>**

	Paracetamol profilático			Sem paracetamol profilático		
	N	Crianças com média OPA $\geq 8$ (n [%; 95%CI])	GMT (95%CI)	N	Crianças com média OPA $\geq 8$ (n [%; 95%CI])	GMT (95%CI)
Sorotipo 1	164	57 (34.8%; 27.5-42.6)	10.3 (8.3-12.8)	176	97 (55.1%; 47.4-62.6)*	23.7 (18.2-31.0)*
Sorotipo 4	163	163 (100%; 97.8-100)	788.3 (691.8-898.4)	175	175 (100%; 97.9-100)	744.6 (649.2-854.2)
Sorotipo 5	159	127 (79.9%; 72.8-85.8)	32.2 (25.9-40.0)	171	159 (93.0%; 88.1-96.3)	72.5 (59.9-87.7)*
Sorotipo 6B	157	129 (82.2%; 75.3-87.8)	386.7 (270.0-554.0)	162	151 (93.2%; 88.2-96.6)*	684.8 (523.9-895.2)*
Sorotipo 7F	158	158 (100%; 97.7-100)	2458.2 (2096.0-2883.0)	170	169 (99.4%; 96.8-100)	2345.3 (1970.7-2791.2)
Sorotipo 9V	154	154 (100%; 97.6-100)	1658.1 (1438.3-1911.4)	169	168 (99.4%; 96.7-100)	1230.3 (1026.8-1474.0)
Sorotipo 14	160	158 (98.8%; 95.6-99.8)	897.6 (753.2-1069.6)	175	174 (99.4%; 96.9-100)	1161.6 (985.0-1369.8)
Sorotipo 18C	157	144 (91.7%; 86.3-95.5)	135.0 (106.6-171.0)	170	167 (98.2%; 94.9-99.6)	202.2 (170.4-240.0)
Sorotipo 19F	155	142 (91.6%; 86.1-95.5)	244.6 (187.4-319.4)	165	156 (94.5%; 89.9-97.5)	369.5 (295.6-461.9)
Sorotipo 23F	160	150 (93.8%; 88.8-97.0)	1163.6 (885.4-1529.2)	170	166 (97.6%; 94.1-99.4)	1497.2 (1215.0-1845.1)

N= Número de crianças com resultados disponíveis. OPA = atividade opsonofagocítica. GMT= média geométrica de anticorpos. PHiD-CV= vacina pneumocócica 10-valente conjugada com a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipificável. DTPa-HBV-IPV/Hib: Vacina hexa-valente, difteria, tétano-pertussis acelular de 3 componentes, hepatite B, poliovírus inativo tipo 1, 2 e 3, *H. influenzae* b. ATP=de acordo com o protocolo. \*Diferença significativa (não há sobreposição com IC de 95%) entre o grupo de paracetamol profilático e não profilático.

**Tabela 3: Respostas de anticorpos após a vacinação primária com PHiD-CV, DTPa-HBV-IPV/Hib, e vacina de rotavírus humano, com ou sem administração de paracetamol profilático (coorte de imunogenicidade ATP).<sup>11</sup>**

	Limiar de SP	Paracetamol profilático			Sem paracetamol profilático		
		N	SP/SC (n[ %; 95% CI])	GMC/T (95% CI)	N	SP/SC (n[ %; 95% CI])	GMC/T (95% CI)
Anti-PRP	≥ 0.15 µg/mL	207	199 (96.1%; 92.5-98.3)	2.278 (1.883-2.755)	224	224 (100%; 98.4-100)*	4.264 (3.673-4.951)*
Anti-PRP	≥ 1.0 µg/mL	207	153 (73.9%; 67.4-79.8)	-	224	205 (91.5%; 87.1-94.8)*	-
Anti difteria	≥ 0.1 IU/mL	206	206 (100%; 98.2-100)	2.670 (2.417-2.950)	225	225 (100%; 98.4-100)	3.561 (3.294-3.849)*
Anti tetânica	≥ 0.1 IU/mL	206	206 (100%; 98.2-100)	1.639 (1.474-1.822)	225	225 (100%; 98.4-100)	2.669 (2.434-2.927)*
Anti-PT	≥ 5 ELU/mL	205	205 (100%; 98.2-100)	39.3 (36.5-42.3)	224	224 (100%; 98.4-100)	42.3 (39.2-45.7)
Anti-FHA	≥ 5 ELU/mL	204	204 (100%; 98.2-100)	148.0 (134.5-162.8)	224	224 (100%; 98.4-100)	166.2 (151.9-181.8)
Antipertactina	≥ 5 ELU/mL	206	205 (99.5%; 97.3-100)	59.0 (52.1-66.8)	225	224 (99.6%; 97.5-100)	78.0 (70.5-86.2)*
Anti-HBs	≥ 10 mIU/mL	50	48 (96.0%; 86.3-99.5)	254.2 (171.6-376.6)	66	64 (97.0%; 89.5-99.6)	306.6 (218.6-430.1)
Antipólio 1	≥ 1:8	20	20 (100%; 83.2-100)	215.3 (135.4-342.1)	25	25 (100%; 86.3-100)	142.7 (78.7-258.8)
Antipólio 2	≥ 1:8	19	19 (100%; 82.4-100)	171.7 (91.1-323.7)	23	23 (100%; 85.2-100)	108.6 (59.8-197.3)
Antipólio 3	≥ 1:8	17	17 (100%; 80.5-100)	409.1 (222.2-753.4)	23	23 (100%; 85.2-100)	284.3 (165.9-487.1)
Anti rotavírus IgA	≥ 20 U/mL	176	142 (80.7%; 74.1-86.2)	156.3 (120.1-203.4)	193	163 (84.5%; 78.6-89.3)	184.1 (144.3-234.8)

N=Número de crianças com resultados disponíveis. GMC / T = Média geométrica de concentração/média. SP/SC = Crianças com concentrações de anticorpos soroprotetores/soropositivos, ou soroconversão para rotavírus anticorpos IgA (crianças inicialmente soronegativas que se tornaram soropositivas ≥ 20 U / mL após a vacinação). PRP = fosfato Ribitol polirribosil. PT = toxina pertussis. FHA = hemaglutinina filamentososa. HBs = antígenos de superfície da hepatite B. UEL / mL = unidades de ELISA por mL. PHiD-CV= vacina pneumocócica 10-valente conjugada com a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipificável. DTPa-HBV-IPV/Hib: Vacina hexa-valente, difteria, tétano- pertussis acelular de 3 componentes, hepatite B, polio-vírus inativo tipo 1, 2 e 3, *H. influenzae* b. ATP = de acordo com o protocolo. \*Diferença significativa (não há sobreposição com IC de 95%) entre o grupo de paracetamol profilático e o grupo sem paracetamol profilático.

**Tabela 4: Respostas de anticorpos IgG Antipneumocócicos 1 mês após a vacinação de reforço com PHiD-CV e DTPa-HBV-IPV/HIB, com ou sem administração profilática de paracetamol (coorte de imunogenicidade ATP).<sup>11</sup>**

	Imunização primária e reforço com paracetamol profilático			Imunização primária com paracetamol profilático e reforço sem paracetamol profilático			Imunização primária e reforço sem paracetamol profilático		
	N	Crianças com concentração ≥ 0.2 µg/mL (n[%; 95% CI])	GMC (µg/mL; 95%CI)	N	Crianças com concentração ≥ 0.2 µg/mL (n[%; 95% CI])	GMC (µg/mL; 95%CI)	N	Crianças com concentração ≥ 0.2 µg/mL (n[%; 95% CI])	GMC (µg/mL; 95%CI)
Sorotipo 1	140	140 (100%; 97.4-100)	1.67 (1.47-1.90)	24	24 (100%; 85.8-100)	1.64 (1.08-2.47)	167	167 (100%; 97.8-100)	2.62 (2.30-2.99)*
Sorotipo 4	141	141 (100%; 97.4-100)	3.01 (2.69-3.36)	24	24 (100%; 85.8-100)	2.84 (1.98-4.08)	167	167 (100%; 97.8-100)	4.21 (3.72-4.76)*
Sorotipo 5	140	140 (100%; 97.4-100)	2.30 (2.04-2.60)	24	23 (95.8%; 78.9-99.9)	2.00 (1.31-3.06)	167	167 (100%; 97.8-100)	3.68 (3.26-4.15)*
Sorotipo 6B	140	134 (95.7%; 90.9-98.4)	1.35 (1.12-1.61)	24	21 (87.5%; 67.6-97.3)	0.89 (0.46-1.72)	167	166 (99.4%; 96.7-100)	2.45 (2.17-2.77)*
Sorotipo 7F	140	140 (100%; 97.4-100)	2.90 (2.59-3.25)	25	25 (100%; 86.3-100)	2.37 (1.86-3.03)	167	167 (100%; 97.8-100)	4.13 (3.69-4.63)*
Sorotipo 9V	141	141 (100%; 97.4-100)	2.86 (2.52-3.73)	25	24 (96.0%; 79.6-99.9)	2.57 (1.73-3.81)	167	167 (100%; 97.8-100)	4.39 (3.91-4.94)*
Sorotipo 14	140	140 (100%; 97.4-100)	4.58 (4.05-5.18)	24	24 (100%; 85.8-100)	4.37 (3.01-6.33)	167	166 (99.4%; 96.7-100)	5.95 (5.28-6.71)*
Sorotipo 18C	141	141 (100%; 97.4-100)	4.96 (4.40-5.60)	25	25 (100%; 86.3-100)	3.46 (2.35-5.09)	167	167 (100%; 97.8-100)	7.00 (6.28-7.79)*
Sorotipo 19F	141	138 (97.9%; 93.9-99.6)	6.00 (5.08-7.08)	25	25 (100%; 86.3-100)	4.84 (3.47-6.77)	167	165 (98.8%; 95.7-99.9)	7.55 (6.48-8.79)
Sorotipo 23F	140	135 (96.4%; 91.9-98.8)	1.99 (1.67-2.38)	24	21 (87.5%; 67.6-97.3)	1.33 (0.64-2.78)	167	163 (97.6%; 94.0-99.3)	2.92 (2.50-3.40)*

N=Número de crianças com resultados disponíveis. GMC = Concentrações médias geométrica de anticorpos. PHiD-CV= vacina pneumocócica 10-valente conjugada com a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipificável. DTPa-HBV-IPV/Hib: Vacina hexa-valente, difteria, tétano- pertussis acelular de 3 componentes, hepatite B, poliovírus inativo tipo 1, 2 e 3, *H. influenzae* b. ATP = de acordo com o protocolo. \*Diferença significativa (não há sobreposição com IC de 95%) entre o grupo de paracetamol profilático e o grupo sem paracetamol profilático.



**Table 5: Respostas OPA 1 mês após a vacinação de reforço com PHiD-CV e DTPa-HBV-IPV/Hib, com ou sem a administração de paracetamol profilático (coorte de imunogenicidade ATP)<sup>11</sup>**

	Imunização primária e reforço com paracetamol profilático			Imunização primária com paracetamol profilático e reforço sem paracetamol profilático			Imunização primária e reforço sem paracetamol profilático		
	N	Crianças com média OPA ≥8(n[%; 95% CI])	GMT (95% CI)	N	Crianças com média OPA ≥8(n[%; 95% CI])	GMT (95% CI)	N	Crianças com média OPA ≥8(n[%; 95% CI])	GMT (95% CI)
Sorotipo 1	130	118 (90.8%; 84.4-95.1)	144.6 (109.6-190.6)	23	21 (91.3%; 72.0-98.9)	193.4 (95.8-390.8)	156	153 (98.1%; 94.5-99.6)	417.0 (330.6-526.2)*
Sorotipo 4	130	130 (100%; 97.2-100)	1547.9 (1357.9-1764.4)	22	22 (100%; 84.6-100)	971.6 (615.8-1532.7)	158	158 (100%; 97.7-100)	2297.0 (2005.8-2630.4)*
Sorotipo 5	130	127 (97.7%; 93.4-99.5)	134.3 (109.8-164.2)	23	21 (91.3%; 72.0-98.9)	105.0 (55.9-196.9)	156	156 (100%; 97.7-100)	289.3 (243.5-343.7)*
Sorotipo 6B	130	117 (90.0%; 83.5-94.6)	496.7 (351.4-702.2)	22	16 (72.7%; 49.8-89.3)	148.3 (46.5-472.5)	157	155 (98.7%; 95.5-99.8)	985.7 (807.1-1203.9)*
Sorotipo 7F	130	130 (100%; 97.2-100)	4025.8 (3457.3-4687.9)	23	23 (100%; 85.2-100)	1749.0 (1144.2-2673.4)*	158	158 (100%; 97.7-100)	4674.7 (4102.2-5327.0)
Sorotipo 9V	129	129 (100%; 97.2-100)	2234.8 (1905.7-2620.7)	23	23 (100%; 85.2-100)	752.9 (476.9-1188.8)*	157	157 (100%; 97.7-100)	2403.7 (2092.3-2761.4)
Sorotipo 14	130	130 (100%; 97.2-100)	1581.7 (1381.1-1811.4)	22	22 (100%; 84.6-100)	1515.0 (911.2-2519.0)	154	154 (100%; 97.6-100)	1865.2 (1633.4-2129.9)*
Sorotipo 18C	128	128 (100%; 97.2-100)	652.9 (553.5-770.1)	22	20 (90.9%; 70.8-98.9)	269.7 (128.9-564.3)	154	154 (100%; 97.6-100)	737.8 (633.6-859.1)
Sorotipo 19F	130	125 (96.2%; 91.3-98.7)	629.4 (496.6-797.7)	23	22 (95.7%; 78.1-99.9)	372.9 (180.1-772.5)	156	154 (98.7%; 95.4-99.8)	1062.2 (871.8-1294.3)*
Sorotipo 23F	130	130 (100%; 97.2-100)	2335.7 (2016.2-2705.7)	23	23 (100%; 85.2-100)	1223.1 (910.6-1642.8)*	157	156 (99.4%; 96.5-100)	3154.0 (2658.0-3742.4)*

N= Número de Crianças com resultados disponíveis. OPA = atividade opsonofagocítica. GMT= média geométrica de anticorpos. PHiD-CV= vacina pneumocócica 10-valente conjugada com a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipificável. DTPa-HBV-IPV/Hib: Vacina hexa-valente, difteria, tétano- pertussis acelular de 3 componentes, hepatite B, poliovírus inativo tipo 1, 2 e 3, *H. influenzae* b. ATP = de acordo com o protocolo. \*Diferença significativa (não há sobreposição com IC de 95%) entre o grupo de paracetamol profilático e o grupo sem paracetamol profilático.

**Tabela 6: Respostas de anticorpos após a vacinação de reforço com PHiD-CV e DTPa-HBV/Hib, com ou sem administração de antipirético profilático (coorte de imunogenicidade ATP)<sup>11</sup>**

	Limiar de SP	Imunização primária e reforço com paracetamol profilático			Imunização primária com paracetamol profilático e reforço sem paracetamol profilático			Imunização primária e reforço sem paracetamol profilático		
		N	SP/SC (n[%; 95%CI])	GMC/T (95% CI)	N	SP/SC (n[%; 95% CI])	GMC/T (95% CI)	N	SP/SC (n[%; 95% CI])	GMC/T (95%CI)
Anti-PRP	≥ 0.15 µg/mL	141	141(100%; 97.4-100)	23.1 (18.8-28.3)	24	24(100%; 85.8-100)	26.0 (15.6-43.5)	167	167(100%; 97.8-100)	27.4 (22.9-32.7)
Anti-PRP	≥ 1.0 µg/mL	141	138(97.9%; 93.9-99.6)	-	24	24(100%; 85.8-100)	-	167	166(99.4%; 96.7-100)	-
Anti difteria	≥ 0.1 IU/mL	140	140(100%; 97.4-100)	10.1 (9.0-11.3)	24	24(100%; 85.8-100)	9.8 (7.5-12.9)	166	166(100%; 97.8-100)	12.3 (11.2-13.5)
Antitetânica	≥ 0.1 IU/mL	139	139(100%; 97.4-100)	7.4 (6.6-8.2)	24	24(100%; 85.8-100)	8.7 (6.4-11.8)	167	167(100%; 97.8-100)	9.6 (8.9-10.3)*
Anti-PT	≥ 5ELU/mL	138	138(100%; 97.4-100)	83.3 (73.8-94.0)	24	24(100%; 85.8-100)	81.6 (62.2-106.9)	166	165(99.4%; 96.7-100)	82.0 (73.4-91.7)
Anti-FHA	≥ 5ELU/mL	140	140(100%; 97.4-100)	467.9 (422.4-518.3)	24	24(100%; 85.8-100)	431.1 (318.8-582.9)	167	167(100%; 97.8-100)	453.8 (412.6-499.1)
Anti pertactin	≥ 5ELU/mL	140	140(100%; 97.4-100)	222.8 (193.9-256.0)	24	24(100%; 85.8-100)	153.4 (97.5-241.2)	167	167(100%; 97.8-100)	254.9 (225.8-287.8)
Anti-HBS	≥10 mIU/mL	105	101(96.2%; 90.5-99.0)	1883.9 (1332.9-2662.7)	16	16(100%; 79.4-100)	1460.6 (816.4-2613.2)	130	127(97.7%; 93.4-99.5)	2133.0 (1615.0-2817.1)
Antipólio 1	≥ 1:8	93	93(100%; 96.1-100)	1193.0 (993.8-1432.2)	12	12(100%; 73.5-100)	1534.2 (952.0-2472.5)	114	113(99.1%; 95.2-100)	1058.7 (870.2-1288.0)
Antipólio 2	≥ 1:8	93	93(100%; 96.1-100)	1354.1 (1115.8-1643.3)	12	12(100%; 73.5-100)	2047.9 (1246.0-3365.9)	113	113(100%; 96.8-100)	1413.2 (1174.3-1700.7)
Antipólio 3	≥ 1:8	92	92(100%; 96.1-100)	2354.2 (1946.1-2847.9)	12	12(100%; 73.5-100)	2233.3 (1300.9-3834.0)	114	114(100%; 96.8-100)	2647.5 (2221.5-3155.3)

N=Número de crianças com resultados disponíveis. SP/SC=percentual de crianças com concentrações de anticorpos soroprotetoras (0.15 µg/mL para PRP, 0.1 IU/mL para difteria e tétano, 10 mIU/mL para HBS, 8 para os tipos de polio) ou com soropositividade para PT, FHA, e PRN (> 5 ELU/mL). GMC/T= concentração geométrica média/títulos. PRP = fosfato polirribosil Ribitol. PT = toxina pertussis. FHA = hemaglutinina filamentosa. HBS=antígenos de superfície da hepatite B. UEL/mL = unidades de ELISA por mL. PHiD-CV= vacina pneumocócica 10-valente conjugada com a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipificável. DTPa-HBV-IPV/Hib: Vacina hexa-valente, difteria, tétano- pertussis acelular de 3 componentes, hepatite B, poliovírus inativo tipo 1, 2 e 3, *H. influenzae* b. ATP = de acordo com o protocolo. \*Diferença significativa (não há sobreposição com IC de 95%) entre o grupo de paracetamol profilático e o grupo sem paracetamol profilático.



Após a dose de reforço, menores GMCs de anticorpos foram encontrados no grupo do paracetamol profilático para todos os sorotipos vacinais, exceto o 19F (tabela 4). O percentual de crianças que atingiram títulos de OPA maior ou igual a 8 foi similar para a maioria dos sorotipos pneumocócicos em ambos os grupos: pelo menos 96,2%, exceto para o 1 e o 6B, no grupo do paracetamol profilático e pelo menos 98,1% no grupo que não recebeu paracetamol profilático (tabela 5). Foram também observados, no grupo que recebeu paracetamol profilático, títulos mais baixos de atividade opsonofagocítica com significância estatística para os sorotipos 1, 4, 5, 6B e 19F (tabela 5), anticorpos contra a proteína D (1654,0 ELISA unidades por mL [95% CI 1399,9–1954,4] vs 3134,2 ELISA unidades por mL [2765,4–3552,1]), e anti-tétano (tabela 6). Um mês após a dose de reforço pelo menos 96,2% das crianças em cada um dos grupos atingiram títulos de anticorpos protetores ou apresentavam soropositividade contra os antígenos da vacina DTPa-VHB-VPI/Hib. A magnitude da resposta à dose de reforço não se alterou no grupo do paracetamol profilático.

### Comentários

O estudo traz importantes e inéditas contribuições em relação aos potenciais efeitos do uso de antitérmicos profiláticos na ocorrência de reações adversas e na resposta imune desencadeada pela vacinação de crianças. No que tange ao objetivo primário do estudo, de fato, os autores puderam demonstrar que o uso de paracetamol profilático, em crianças, no momento da vacinação e nas primeiras 24h diminuiu significativamente (40% a 50%) a incidência de febre acima de 38°C. Entretanto, a ocorrência de febre acima de 39,5°C foi infrequente nas crianças estudadas, inclusive no grupo que não recebeu paracetamol profilático, assim como a procura por atendimento médico em decorrência de febre ou outros efeitos adversos, não sendo possível verificar diferença relevante entre os dois grupos estudados. O número de crianças incluídas no estudo não permitiu que pudesse ser avaliado o potencial benefício do paracetamol profilático na prevenção de crises convulsivas. Importante aqui salientar que o efeito preventivo dos antipiréticos nas crises convulsivas febris não foi, até o momento, demonstrado de maneira conclusiva.

Em relação ao objetivo secundário do estudo, de avaliar o efeito do paracetamol profilático na imunogenicidade das vacinas, os autores chegaram à inesperada conclusão que ocorreu uma redução significativa da resposta imune após a imunização primária, demonstrada pelas menores concentrações de anticorpos para os sorotipos pneumocócicos da vacina conjugada, para o polissacarídeo

do *Haemophilus influenzae b* (Hib), para os antígenos do tétano, difteria e pertactina. Resultados similares, com menores concentrações de anticorpos, foram observados em uma análise *post-hoc*, realizada em crianças que receberam paracetamol profilático no momento da aplicação da vacina pneumocócica conjugada heptavalente (tabela 7). Tais efeitos não haviam sido previamente reportados na literatura médica e, apesar de não podermos prever a exata relevância clínica desta menor imunogenicidade nas crianças vacinadas, existe um risco potencial de que a menor concentração de anticorpos possa interferir, por exemplo, na capacidade das vacinas conjugadas (pneumocócica e Hib) de erradicar o estado de portador, ou até mesmo de conferir proteção contra as doenças invasivas associadas. Merece destaque o fato de que, a despeito das menores concentrações de anticorpos, pelo menos 95,7% das crianças do grupo que recebeu paracetamol profilático na imunização primária e na dose de reforço apresentaram títulos de anticorpos maiores ou iguais a 0,2 µg/mL para cada um dos sorotipos pneumocócicos na avaliação da resposta imune feita um mês após a dose de reforço.

Os autores puderam, ainda, demonstrar que a interferência na resposta imune observada nas crianças que receberam o paracetamol profilático não era consequência da diminuição da resposta febril fisiológica (em ambos os grupos, as respostas imunes foram similares tanto nas crianças que tiveram febre como nas que não apresentaram reações febris).

Outro importante achado foi o fato do paracetamol ter interferido principalmente na resposta imune às vacinas conjugadas e às vacinas com toxóides. O principal mecanismo responsável pela interferência do paracetamol na resposta imune ocorreu, provavelmente, através da redução dos sinais inflamatórios no local da aplicação da vacina, levando a uma menor interação inicial entre células dendríticas, células T e células B. O menor impacto do paracetamol profilático após a dose de reforço corrobora essa teoria, pois as interações entre células dendríticas e células T e B têm uma menor importância nas respostas imunes secundárias que nas respostas primárias.

**Tabela 7:** Efeito da administração de antitérmicos nas respostas de anticorpos ELISA antipneumocócicos em 376 crianças vacinadas aos 2, 3 e 4 meses de idade com vacina 7V-CRM e DTPa-HBV-IPV/Hib (coorte para imunogenicidade).<sup>11</sup>

	Crianças recebendo 7vCRM e DTPa-HBV-IPV/Hib com paracetamol ministrado no dia 0 depois de cada dose de vacina 1, 2 e 3			Crianças recebendo 7vCRM e DTPa-HBV-IPV/Hib sem qualquer antipirético nos dias 0-3 depois das doses 1, 2 e 3		
	N	Crianças com concentração $\geq 0.2\mu\text{g/mL}$ (n[%; 95%CI])	GMC( $\mu\text{g/mL}$ ; 95%CI)	N	Crianças com concentração $\geq 0.2\mu\text{g/mL}$ (n[%; 95%CI])	GMC( $\mu\text{g/mL}$ ; 95%CI)
Sorotipo 4	40	40(100%; 91.2-100)	2.11(1.68-2.65)*	216	216(100%; 98.3-100)	2.97(2.70-3.26)*
Sorotipo 6B	40	22(55.0%; 38.5-70.7)*	0.31(0.20-0.48)*	214	176(82.2%; 76.5-87.1)*	0.63(0.53-0.74)*
Sorotipo 9V	40	39(97.5%; 86.8-99.9)	1.69(1.32-2.16)*	216	215(99.5%; 97.4-100)	2.88(2.60-3.19)
Sorotipo 14	40	40(100%; 91.2-100)	3.28(2.42-4.45)	216	216(100%; 98.3-100)	4.72(4.16-5.36)
Sorotipo 18C	40	39(97.5%; 86.8-99.9)	1.67(1.27-2.19)*	216	214(99.1%; 96.7-99.9)	2.61(2.32-2.93)*
Sorotipo 19F	40	39(97.5%; 86.8-99.9)	2.58(1.90-3.50)	217	215(99.1%; 96.7-99.9)	3.67(3.34-4.04)
Sorotipo 23F	40	37(92.5%; 79.6-98.4)	1.01(0.72-1.41)	216	211(97.7%; 94.7-99.2)	1.58(1.36-1.83)

Informações a partir de uma análise post-hoc de um estudo de imunização primária com vacina pneumocócica conjugada hepta-valente (7V-CRM). N = número de crianças com resultados disponíveis. GMC = média geométrica da concentração de anticorpos. DTPa-HBV-IPV/Hib: Vacina hexa-valente, difteria, tétano- pertussis acelular de 3 componentes, hepatite B, poliovírus inativo tipo 1, 2 e 3, *H. influenzae* b. ATP = de acordo com o protocolo. \*Diferença significativa (não há sobreposição com IC de 95%) entre o grupo de paracetamol profilático e o grupo sem paracetamol profilático.

### Opinião sobre o estudo

O estudo de Roman Prymula e colaboradores, publicado em uma das revistas médicas mais respeitadas e de maior impacto na atualidade, *The Lancet*, é, no nosso entendimento, o primeiro a investigar criteriosamente o efeito do paracetamol profilático na resposta imune induzida pelas vacinas atualmente utilizadas na infância. O estudo, realizado na República Checa, não apresenta limitações ou equívocos na sua metodologia, fazendo improvável a ocorrência de vieses a partir da utilização de randomização eletrônica na inclusão dos sujeitos. Esta interpretação pode ser corroborada pela similaridade, nos dois grupos estudados, da frequência de eventos adversos para os quais não esperamos efeito do paracetamol, como diarreia, vômitos e infecções de vias aéreas superiores. Outro importante aspecto, que sustenta os resultados encontrados, foi a análise *post-hoc* de vários ensaios clínicos prévios realizada pelos autores, que encontrou de maneira consistente a redução da imunogenicidade das vacinas em crianças que fizeram uso de paracetamol profilático.

**Fica claro que a interferência do paracetamol na resposta imune, em princípio, ocorre apenas quando administrado no momento ou imediatamente após a vacinação. Portanto, é sensato, até que tenhamos mais dados e novas informações sobre o efeito dos antitérmicos profiláticos no momento da vacinação, que tal prática não seja mais recomendada rotineiramente.**

Nos casos em que o paracetamol é usado de maneira terapêutica e não profilática, quando a febre e os correspondentes sinais inflamatórios já tenham sido estabelecidos, a expectativa é que esta interferência não ocorra. **Assim sendo, nas situações em que a febre e/**

**ou outros eventos adversos ocorram após a vacinação, o uso do paracetamol ou dos demais antitérmicos continua indicado**, de acordo com o discernimento médico, não havendo expectativa de que tal uso possa interferir negativamente na resposta imune às vacinas previamente administradas.

**Levando em conta o mecanismo de ação dos demais antitérmicos (ibuprofeno, dipirona e ácido acetil salicílico) é plausível supor que o efeito observado na resposta imune inata e adaptativa com o uso do paracetamol profilático seja também verificado com estes outros antitérmicos.** Se lembrarmos que tanto o ibuprofeno como o ácido acetil salicílico têm maior atividade anti-inflamatória que o paracetamol, principalmente na ação periférica, é de se esperar um efeito talvez maior ainda com estes medicamentos. Assim, as recomendações de evitar o uso rotineiro profilático do paracetamol no momento da vacinação, a despeito de ainda não ser clara a real relevância clínica desta interferência na imunogenicidade, também se aplicam aos demais antitérmicos.

Finalmente, é nosso entendimento que, para os casos de crianças que apresentaram reações adversas sérias em doses prévias de vacinação, o uso profilático do paracetamol ou de outros antitérmicos nas doses seguintes poderá ser considerado individualmente, após análise de seus riscos e benefícios.

## Referências

1. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever Phobia Revisited: Have Parental Misconceptions About Fever Changed in 20 Years?. *Pediatrics*, 2001; 107:1241-1246
2. Powell K. Fever. In: Behrman: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. 2004
3. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J of Medicine*, 2001; 111(4)
4. Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy* 2004; 24(2):280-84
5. Darville T. Genesis of Fever and the Inflammatory Response. In Long S.: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed. 2003
6. Greisman L. & Mackowiak P. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis* 2002, 15:241-245
7. Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl 5):S185±S189.
8. Sarrell ME, Wielunsky E; Cohen HA. Antipyretic Treatment in Young Children With Fever. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:197-202
9. Beutler B & Beutler SM. The Pathogenesis Of Fever. In: Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21st ed., W. B. Saunders Company 2000.
10. Harries AD. Fever. In: Cohen & Powderly: Infectious Diseases, 2nd ed. 2004
11. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Lommel P, Kaliskova E, Borys D, Schuerman L. 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. <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837254?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837254?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1)>

*As opiniões contidas neste material são de responsabilidade de seus autores e não refletem necessariamente, as opiniões da Johnson&Johnson.*

**O CONTEÚDO DESTA MATERIAL EXPRESSA A OPINIÃO DO AUTOR. A J&J INFORMA QUE O USO DE TYLENOL® É INDICADO PARA FEBRE E DOR E, POR ISSO, O SEU USO PROFILÁTICO PARA SINTOMAS RECORRENTES DE VACINAS NÃO É RECOMENDADO.**

Apoio:

**TYLENOL**<sup>®</sup>  
*paracetamol*

**Indicações:** Analgésico e antitérmico. **Advertência:** NÃO USE TYLENOL<sup>®</sup> JUNTO COM OUTROS MEDICAMENTOS QUE CONTENHAM PARACETAMOL, COM ÁLCOOL, OU EM CASO DE DOENÇA GRAVE DO FÍGADO.  
**MS - 1.1236.3326**

**"SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO."**

Impresso em Dezembro de 2009      Cód.: ???????  
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde.  
Reprodução e distribuição proibidas.

Serviços ao Profissional  
**0800 7023522**  
[www.jnjbrasil.com.br](http://www.jnjbrasil.com.br)