

# COMBINED AND ALTERNATING PARACETAMOL AND IBUPROFEN THERAPY FOR FEBRILE CHILDREN

## TERAPÊUTICA COMBINADA E ALTERNADA COM PARACETAMOL E IBUPROFENO PARA CRIANÇAS COM FEBRE



Rodrigo Sousa<sup>1</sup>, João Costa<sup>2,3,4</sup>, António Vaz Carneiro<sup>3,4</sup>, Ricardo M Fernandes<sup>1,2,4</sup>

1. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa.

2. Unidade de Farmacologia Clínica. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa.

3. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa.

4. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana.

*Acta Pediatr Port* 2014;45:64-66

## INTRODUÇÃO

A utilização simultânea de paracetamol e ibuprofeno (quer de forma combinada, quer alternada) para o tratamento da febre em crianças é extremamente comum na prática clínica diária<sup>2,3</sup>. No entanto, a prescrição destes esquemas terapêuticos não é aconselhada como primeira linha por recomendações internacionais<sup>4,5</sup> e existe incerteza quanto à sua superioridade e perfil de segurança quando comparados com a monoterapia<sup>6</sup>.

## OBJETIVOS

Neste “Cochrane Corner” apresentamos e comentamos os resultados da revisão Cochrane cujo objetivo foi comparar a eficácia e os efeitos adversos de terapêutica combinada ou alternada de paracetamol e ibuprofeno *versus* monoterapia para o tratamento da febre em crianças (Cochrane Database Syst Rev. 2013; 10:CD009572<sup>1</sup>).

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática incluiu ensaios clínicos aleatorizados e controlados que compararam os seguintes esquemas de utilização de paracetamol e/ou ibuprofeno no tratamento da febre:

- Esquema combinado: administração simultânea de paracetamol e ibuprofeno em intervalos regulares;
- Esquema alternado: administração de um dos anti-piréticos imediatamente e do outro fármaco apenas se houver persistência da febre após uma a quatro horas;
- Monoterapia.

Os *outcomes* primários definidos *a priori* foram: nível de desconforto da criança (incluindo níveis de stress, número de doses de medicação e absentismo escolar) e proporção de crianças com febre à primeira, quarta e sexta horas após a administração inicial de anti-piréticos. O *outcome* secundário foi a ocorrência de efeitos adver-

sos. A revisão usou metodologia padrão para revisões Cochrane, incluindo pesquisa sistemática de estudos (até setembro de 2013), avaliação do risco de viés dos ensaios, avaliação da qualidade de evidência pelo sistema GRADE e meta-análise de efeitos fixos ou aleatórios com diferentes medidas de efeito (diferença média [DM] para variáveis contínuas e risco relativo [RR] para variáveis dicotómicas).

## RESULTADOS

Foram analisados seis ensaios que incluíram 915 crianças, com idades entre seis meses e 14 anos, com febre de etiologia presumida viral ou bacteriana.

Quando comparada com a utilização de um anti-pirético isoladamente, a administração combinada de paracetamol e ibuprofeno associou-se a menor temperatura média à primeira (DM -0,27°C, intervalo de confiança [IC] 95% -0,45 a -0,08) e quarta horas (DM -0,70°C, IC 95% -1,05 a -0,35) após o tratamento (dois ensaios, 163 e 173 participantes, respetivamente; para ambos evidência de qualidade moderada) (Quadro I). A terapêutica combinada levou igualmente a uma menor proporção de crianças com manutenção ou reinício de febre durante pelo menos quatro horas após a terapêutica (RR 0,08, IC 95% 0,02 a 0,42, dois ensaios, 196 participantes, evidência de qualidade moderada). Apenas um ensaio clínico (156 participantes) avaliou o nível de desconforto das crianças (sintomas associados a febre às 24 e às 48 horas), mas não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os esquemas.

A administração do esquema alternado associou-se a uma menor temperatura média à quarta hora após a administração da dose adicional quando comparado com a monoterapia (DM -0,60°C, IC 95% -0,94 a -0,26, dois ensaios, 78 participantes, evidência de qualidade baixa) e também a uma menor proporção de crianças com manutenção ou reinício da febre até seis horas após a administração (RR 0,25, IC 95% 0,11 a 0,55, dois ensaios, 109 participantes, evidência de qualidade baixa). Um ensaio avaliou o nível de desconforto, constatando-se menor

score médio de dor às 24, 48 e 72 horas no esquema alternado, além de menor número de doses de anti-piréticos administrados (480 participantes, evidência de qualidade baixa).

Apenas um ensaio, de dimensão reduzida, comparou os esquemas alternado e combinado e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na temperatura média ou na proporção de crianças com febre à primeira, quarta ou sexta hora (40 participantes, evidência de qualidade muito baixa).

Não ocorreram efeitos adversos graves atribuíveis à terapêutica em nenhum dos ensaios.

## CONCLUSÕES

Os autores da revisão concluíram que há alguma evidência a suportar a maior eficácia dos esquemas combinado e alternado na redução da temperatura, quando comparados com a monoterapia. No entanto, os dados relativos à melhoria do nível de desconforto da criança são escassos e inconclusivos. Assim, a evidência existente não é suficiente para concluir qual dos esquemas (alternado ou combinado) é mais eficaz para *outcomes* clinicamente relevantes, sugerindo-se que ensaios clínicos aleatorizados futuros analisem o nível de desconforto da criança através de ferramentas estandardizadas e considerem a segurança destes esquemas.

## COMENTÁRIO

Estudos anteriores documentaram a transversalidade da utilização conjunta de paracetamol e ibuprofeno no controlo da febre em crianças<sup>2,3,7</sup>. Num inquérito realizado

a uma amostra de conveniência de 256 pais ou cuidadores, 67% admitiram alternar os dois fármacos, dos quais 81% referiram fazê-lo segundo indicação de um prestador de cuidados de saúde<sup>7</sup>. Num inquérito realizado a pediatras, constatou-se que 50% recomendavam o esquema alternado<sup>2</sup>. São escassas as publicações nacionais neste âmbito, mas admite-se que exista preferência pelo esquema alternado face ao uso simultâneo.

Os ensaios analisados nesta revisão apresentavam importantes diferenças metodológicas, nomeadamente quanto à dosagem dos fármacos (15-25mg/kg/dose de paracetamol, 5-10 mg/kg/dose de ibuprofeno), aos esquemas de administração e à frequência e tipo de resposta avaliada, sendo alguns protocolos pouco claros. Devido ao número reduzido de estudos, os autores não puderam avaliar o impacto daquela variabilidade. De igual forma, as populações incluídas eram heterogêneas e fatores como idade, etiologia (viral ou bacteriana) e gravidade da doença, ou comorbilidades, podem afetar os *outcomes* estudados. Estas condicionantes limitam a extrapolação dos resultados obtidos. De notar que os fármacos eram frequentemente fornecidos em esquema sem ocultação (*blinding*), o que pode aumentar o risco de viés.

No que diz respeito à escolha de *outcomes*, importa questionar a relevância da redução da temperatura média para o doente, para a família e, sobretudo, para a evolução da doença. Este aspeto é particularmente evidente nas situações em que a diferença estatisticamente significativa entre as temperaturas de ambos os grupos foi obtida dentro de um gradiente de apirexia. Por outro lado, ainda que o nível de desconforto da criança tenha sido definido como um dos *outcomes* primários desta revisão, esta informação não foi reportada pela maioria dos estudos, limitando a formulação de conclusões consistentes.

QUADRO I - Resultados de *outcomes* de febre para as diferentes estratégias comparadas (adaptado)

| Comparação / Outcome          | Nº de estudos (participantes) | Risco relativo (RR) ou diferença média (DM) [IC 95%] | Qualidade da evidência (GRADE) |
|-------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| Combinada vs monoterapia      |                               |  |                                |
| Proporção com febre (4 horas) | 2 (196)                       | RR 0,08 [0,02; 0,42]                                 | moderada                       |
| Temperatura média (4 horas)   | 2 (173)                       | DM -0,70 [-1,05; -0,35]                              | moderada                       |
| Alternada vs monoterapia      |                               |  |                                |
| Proporção com febre (4 horas) | 1 (40)                        | RR 0,08 [0,00; 1,28]                                 | muito baixa                    |
| Temperatura média (4 horas)   | 2 (78)                        | DM -0,60 [-0,94; -0,26]                              | baixa                          |
| Combinada vs alternada        |                               |  |                                |
| Proporção com febre (4 horas) | 1 (40)                        | não estimável*                                       | muito baixa                    |
| Temperatura média (4 horas)   | 1 (40)                        | DM 0,0 [-0,19; 0,19]                                 | muito baixa                    |

\*todas as crianças apiréticas em ambos os grupos

Ainda que sejam considerados medicamentos com adequado perfil de segurança<sup>8</sup>, são conhecidos efeitos adversos graves associados à administração de paracetamol (e.g. hepatotoxicidade<sup>9</sup>) e ibuprofeno (e.g. insuficiência renal e hemorragia gastrointestinal<sup>10</sup>). Alguns autores alertam para potenciais riscos associados à terapêutica simultânea pela possibilidade de toxicidade combinada<sup>6</sup>. A sobredosagem destes fármacos pelos cuidadores é comum<sup>11,12</sup> e a sua utilização conjunta poderá potenciar a confusão parental com diferentes posologias<sup>13</sup>. Nos ensaios analisados não se observaram efeitos secundários graves a curto prazo. No entanto, nenhum destes estudos tinha dimensão suficiente para detetar efeitos adversos pouco frequentes, embora graves. De igual forma, em nenhum dos ensaios o período de estudo foi suficientemente longo para permitir a exclusão de eventuais efeitos adversos associados ao uso regular dos fármacos.

Recentemente, foram publicadas outras revisões sistemáticas sobre esta temática que concluíram não existir evidência que suporte de forma segura a utilização de esquemas com mais do que um fármaco, devendo ser privilegiada a monoterapia<sup>14-16</sup>.

Esta revisão demonstra que existe alguma evidência que apoia a utilização de esquemas terapêuticos conjuntos de paracetamol e ibuprofeno, que parecem ser mais eficazes do que a monoterapia para a redução da temperatura. Não existem dados que permitam comparar os esquemas

de antipiréticos combinados ou alternados. Continua por demonstrar a melhoria no desconforto da criança com qualquer dos esquemas, pelo que ensaios futuros deverão avaliar este parâmetro com recurso a ferramentas standardizadas. De igual modo, é necessária investigação mais aprofundada sobre o seu perfil de segurança.

**Palavras-chave:** revisão sistemática; febre; criança; antipiréticos

**Keywords:** systematic review; fever; child; antipyretics

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### CORRESPONDÊNCIA

Rodrigo Sousa  
rodrigocnsousa@gmail.com

**Recebido:** 20/03/2014

**Aceite:** 24/03/2014

### REFERÊNCIAS

1. Wong T, Stang A. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009572.pub2.
2. Mayoral CE, Marino R V, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000;105:1009-12.
3. Díez Domingo J, Burgos Ramírez A, Garrido García J, Ballester Sanz A, Moreno Carretero E. Utilización de la alternancia de antipiréticos en el tratamiento de la fiebre en España. *An Esp Pediatr* 2001;55:503-10.
4. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-7.
5. Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years. *National Institute for Health and Clinical Excellence* 2013.
6. Saphyakhajon P, Greene G. Alternating acetaminophen and ibuprofen in children may cause parental confusion and is dangerous. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:757-8.
7. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr* 2007;46:146-50.
8. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of

- ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2207-22.
9. Village EG. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
10. Vaquero Sosa E, Bodas Pinedo A, Maluenda Carrillo C. Gastropatía hemorrágica tras dosis bajas de ibuprofeno. *An Esp Pediatr* 2013;78:51-3.
11. Argentieri J, Morrone K, Pollack Y. Acetaminophen and ibuprofen overdose. *Pediatr Rev* 2012;33:188-9.
12. Bilenko N, Tessler H, Okbe R, Press J, Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin Ther* 2006;28:783-93.
13. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:394-7.
14. Pereira GL, Dagostini JMC, da Silva Dal Pizzol T. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:289-96.
15. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child* 2011;96:1175-9.
16. Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ* 2009;339:b3540.