

Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children

Comportamento dos antitérmicos ibuprofeno e dipirona em crianças febris

Ana Maria Magni¹, Daniel Kashiwamura Scheffer², Paula Bruniera³

Resumo

Objetivo: Analisar o comportamento da temperatura em crianças febris medicadas com dose oral única do ibuprofeno (10 mg/kg), dose recomendada para febre alta, comparado à dipirona (15 mg/kg), dose preconizada pelo fabricante, após 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 horas da medicação antitérmica.

Métodos: Ensaio clínico, aberto e randomizado (1:1), em crianças de ambos os sexos, com doenças febris, com idade entre 6 meses e 8 anos, temperatura axilar basal entre 38,0 e 40,3 °C, e divididas em dois grupos: febre alta (> 39,1 °C) e febre baixa (38,0 a 39,1 °C). A análise do comportamento baseou-se nos critérios de descontinuidade, segurança, resposta ao tratamento, tolerabilidade e eficácia terapêutica.

Resultados: Das 80 crianças, 31 permaneceram afebris ao longo de 8 horas (38,8%), 100,0% obtiveram decréscimo da temperatura com ambas as medicações nas 2 primeiras horas. No grupo de febre alta, 11 crianças medicadas com ibuprofeno foram mantidas até a 5ª hora (100,0%), e 11 com dipirona até a 3ª hora (100,0%). A eficácia antipirética na febre alta foi estatisticamente significativa a favor do ibuprofeno na 3ª e na 4ª hora, e, na febre baixa, na 3ª hora após a medicação.

Conclusões: Este estudo demonstrou que, em dose oral única, o ibuprofeno proporciona atividade antipirética mais acentuada do que a dipirona, principalmente na febre alta. Ambas as medicações foram bem toleradas e seguras em curto prazo.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):36-42: Febre, ibuprofeno, dipirona, anti-inflamatórios não esteroides, criança.

Abstract

Objective: To evaluate temperature changes in febrile children that received a single oral dose of ibuprofen (10 mg/kg), the dose recommended for high fever, or dipyron (15 mg/kg), the dose recommended by the manufacturer, at 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 hours after administration.

Methods: This open-label randomized (1:1) controlled clinical trial enrolled 80 febrile boys and girls aged 6 months to 8 years with baseline axillary temperatures of 38.0 to 40.3 °C. The children were divided into two groups: high fever (> 39.1 °C) and low-grade fever (38.0 to 39.1 °C). The antipyretic effect was analyzed according to discontinuity, safety, response to treatment, tolerability and therapeutic efficacy.

Results: Of the 80 children, 31 remained febrile during the 8 hours (38.8%), but 100% had a temperature decrease in the first 2 hours after the administration of either medication. In the high fever group, the temperature fell in 11 children treated with ibuprofen up to the 5th hour (100.00%) and in the 11 that received dipyron, up to the third hour (100.00%). The difference in antipyretic efficacy of ibuprofen in the high fever group was statistically significant in the 3rd and 4th hours, and in the low-grade fever group, in the 3rd hour after medication.

Conclusions: A single oral dose of ibuprofen has a greater antipyretic efficacy than dipyron, particularly when the fever is high. Both drugs were well tolerated and safe in the short term.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):36-42: Fever, ibuprofen, dipyron, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, children.

1. Mestre, Pediatria. Professor instrutor, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP. Chefe, Serviço de Pediatria Ambulatorial, Hospital São Luiz Gonzaga, ISCMSp, São Paulo, SP. Assistente, Gastroenterologia Pediátrica, ISCMSp, São Paulo, SP.
2. Mestre, Estatística. Instituto de Matemática e Estatística, Universidade São Paulo (USP), São Paulo, SP. Professor instrutor, FCM, ISCMSp, São Paulo, SP.
3. Doutor, Pediatria. FCM, ISCMSp, São Paulo, SP. Chefe, Hematologia Pediátrica da ISCMSp, São Paulo, SP.

Este estudo foi realizado por intermédio de fundo de pesquisa patrocinado pela Janssen Cilag Farmacêutica.

Apoio financeiro: Janssen Cilag Farmacêutica.

Como citar este artigo: Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):36-42.

Artigo submetido em 02.08.10, aceito em 06.10.10.

doi:10.2223/JPED.2060

Introdução

Na prática pediátrica, a febre sempre foi motivo de frequentes consultas aos serviços de emergência¹. Ela gera ansiedade aos pais e aos cuidadores, decorrente da percepção de que a criança está doente ou possa apresentar crise convulsiva². Aproximadamente 2/3 das crianças até os 3 anos de idade que procuram atendimento médico o fazem por causa de doença febril³. Elas representam 30% das consultas pediátricas⁴ e 20% dos telefonemas em horários inadequados⁵.

Febre é a elevação da temperatura corpórea controlada pelo sistema nervoso central em resposta a estímulo exógeno ou endógeno³. Ela é sintoma de várias doenças, infecciosas ou não^{5,6}, e é decorrente de ajuste no ponto termorregulador, localizado no hipotálamo, em um patamar elevado. As aferições têm demonstrado faixas de temperaturas normais ou subfebris que variam entre 36,0 e 37,9 °C. Quando a temperatura corporal se eleva acima dos 40,5 °C, muitas células se danificam. O desconforto que ela causa na criança tem sido, para muitos pediatras, justificativa suficiente para que se busquem medidas para aliviá-la^{7,8}.

A escolha do melhor medicamento antitérmico sempre foi motivo de controvérsias. Os mais utilizados na prática pediátrica são ibuprofeno, paracetamol, também denominado acetaminofeno, e dipirona, também denominado metamizol. Existem muitos estudos sobre os dois primeiros e poucos que compararam a ação antipirética do ibuprofeno em relação à dipirona, talvez por a dipirona não ser comercializada mundialmente⁹⁻¹¹.

O ibuprofeno é derivado do ácido propiônico, inibidor da prostaglandina, prescrito na dose de 5 mg/kg para febre baixa e 10 mg/kg para febre alta. Ele é recomendado a partir dos 6 meses de idade, faz parte da lista de medicações essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e é o anti-inflamatório que menos provoca sangramento gastrointestinal⁹⁻¹². A dipirona é derivada da fenilpirazolona, prescrita na dose de 15 mg/kg (0,6 gotas/kg), recomendada a partir dos 3 meses de idade. O risco de ocorrência de agranulocitose e anemia aplástica, relacionadas à dipirona, é uma questão extensamente discutida por Schönhöfer et al.¹³ e ainda não esclarecida. Ambas as medicações têm ação com início após 30 minutos, em média, com pico plasmático em 2 horas após ingestão oral, metabolização hepática e excreção renal⁹⁻¹¹.

O objetivo foi analisar o comportamento da temperatura em crianças febris medicadas com dose oral única do ibuprofeno (10 mg/kg) *versus* dipirona (15 mg/kg) em 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 horas após medicação antitérmica em relação à temperatura inicial.

Casuística e método

Trata-se de ensaio clínico, randomizado por meio de envelopes lacrados não transparentes previamente numerados, aberto, comparativo de dose única de ibuprofeno *versus* dipirona em grupos paralelos, constituído por crianças febris atendidas no Serviço de Emergência do Hospital São Luiz Gonzaga, pertencente à Santa Casa de São Paulo (SP), Brasil, no período de setembro de 2000 a março de 2001.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado levando em consideração a comparação da temperatura média entre os dois grupos e a diminuição dela ao longo do tempo.

Os critérios de inclusão foram: crianças de ambos os sexos, idade entre 6 meses e 8 anos, peso ≥ 6 e ≤ 22 kg, febre há pelo menos 4 horas e no máximo 48 horas, temperatura axilar basal entre 38,0 e 40,3 °C, e termo de consentimento livre e esclarecido lido e assinado pelos pais ou responsáveis. Foram excluídas as crianças que receberam analgésicos, antipiréticos ou anti-inflamatórios nas 6 horas anteriores e antibióticos nas 12 horas que antecederam ao estudo, as que apresentavam doença de base, as alérgicas às medicações estudadas e as com contraindicação à administração oral de medicamentos.

Os pacientes elegíveis foram incluídos quando a temperatura atingiu valores $\geq 38,0$ °C, definida como a segunda de duas leituras consecutivas aferidas com intervalo de 15 minutos entre uma e outra. A segunda medida foi considerada o valor aproximado da temperatura basal do estudo, desde que a oscilação fosse $\leq 0,3$ °C entre as duas leituras. Quando a segunda leitura apresentava valor $> 0,3$ °C, realizava-se a terceira leitura. A terceira leitura foi considerada o valor aproximado da temperatura basal quando a oscilação foi $\leq 0,3$ °C. Os pacientes foram divididos em dois grupos conforme a temperatura: febre baixa (temperatura entre 38,0 e 39,1 °C) e febre alta (temperatura entre $> 39,1$ e 40,3 °C).

Nos casos em que, após 2 horas do início do tratamento, houve aumento da temperatura após redução inicial, a observação foi interrompida e ofereceu-se outro antitérmico (paracetamol). Nos pacientes com diagnóstico de doença infecciosa bacteriana, foi introduzido o antibiótico pertinente. Foram realizados anamnese e exame físico completo, conforme ficha de avaliação clínica padronizada. A inclusão foi realizada após aferição da temperatura basal de acordo com a ordem cronológica de captação dos casos, e a sequência dos envelopes era desconhecida pela pesquisadora. De acordo com a intensidade da febre, os pacientes foram randomizados (1:1) para o subgrupo do ibuprofeno ou da dipirona.

As aferições foram realizadas com termômetro clínico digital Becton Dickinson®, de precisão e qualidade aprovadas pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMET), padrão validado no tempo basal 10, 20, 30, 45 minutos e de hora em hora até 8 horas após a administração da medicação. Para este estudo, consideraram-se as aferições a partir do pico máximo de efeito dos medicamentos descrito na literatura como sendo após 2 horas da oferta da medicação. O frasco da medicação e o termômetro eram exclusivos por paciente.

Uma enfermeira foi previamente treinada para seguir o protocolo e permaneceu durante todo o período de hospitalização (8 horas) exclusivamente para aferir a temperatura, supervisionada pela pesquisadora.

Os dados (peso, estatura, idade) obtidos neste estudo foram analisados por meio do índice de massa corporal (IMC), baseado em gráficos e tabelas para ambos os sexos. As crianças maiores de dois anos foram analisadas e comparadas com os dados das tabelas e gráficos do IMC segundo o gênero e idade por padronização elaborada por Must et al.¹⁴

e pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁵. As crianças entre 6 meses e 2 anos foram analisadas por meio de gráfico de peso para estatura de 0 a 36 meses¹⁶.

Para análise do comportamento da temperatura, consideraram-se descontinuidade, segurança, resposta ao tratamento baseada em critérios quantitativos, tolerabilidade e eficácia terapêutica.

O caso foi descontinuado quando, após 2 horas, houve falha terapêutica (temperatura manteve-se igual ou maior que a basal) ou elevação da temperatura (para igual ou maior que 38,0 °C, após ter atingido patamares menores, ou para mais de 0,3 °C entre uma aferição e outra).

A resposta ao tratamento foi avaliada de hora em hora e classificada como: excelente, quando houve queda da temperatura ($\leq 37,2$ °C), isto é, criança afebril; satisfatória, quando houve oscilações entre $\leq 0,3$ °C e queda da temperatura, com temperatura entre 37,2 e 37,9 °C, isto é, criança subfebril; e não satisfatória: quando houve elevação da temperatura ou a criança permaneceu com temperatura $\geq 38,0$ °C, isto é, febril⁶.

A tolerabilidade foi verificada por meio de relatos dos cuidadores sobre qualquer intercorrência que os pacientes tivessem apresentado durante o período de observação.

A eficácia terapêutica foi analisada por meio da duração da ação antitérmica e por comparação das temperaturas ao longo do tempo em resposta às medicações para cada grupo.

O estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e pela Comissão Nacional de Pesquisa (CONEP).

Utilizaram-se os testes qui-quadrado, *t* de Student, Mann-Whitney e Análise de Variância para Medidas Repetidas (ANOVA). O nível de significância foi de 5%.

Resultados

No presente estudo, 81 crianças preencheram os critérios de inclusão. Uma criança apresentou vômitos logo após a ingestão da dipirona e foi excluída da pesquisa. Das 80 crianças, 41 foram medicadas com ibuprofeno (51,2%) e 39 com dipirona (48,8%). De acordo com a temperatura inicial, 22 foram randomizadas para o grupo de febre alta (27,5%), dipirona ($n = 11$) ou ibuprofeno ($n = 11$), e 58 para o grupo de febre baixa (72,5%), dipirona ($n = 28$) e ibuprofeno ($n = 30$). A média de idade foi de 27 meses com desvio padrão de 20 meses. Havia 45 crianças do sexo masculino (56,2%) e 35 do sexo feminino (43,8%). Quanto à raça, havia 47 crianças caucasianas (58,7%) e 33 afrodescendentes (41,3%). E quanto ao estado nutricional, havia 64 crianças eutróficas (80,0%) e 16 desnutridas (20,0%). Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos pacientes por idade, sexo, raça, estado nutricional ou diagnóstico nos quatro grupos estudados, o que demonstra homogeneidade entre eles.

Os diagnósticos definitivos foram: 48 casos de infecção das vias aéreas superiores (60,0%), sendo 40 de quadros gripais, 5 de

otite média aguda e 3 de laringite; 27 (33,7%) casos na mesma proporção, sendo 9 de gastroenterocolite, 9 de pneumopatia, e 9 de tonsilite; e 5 casos de outras doenças (6,3%).

A resposta ao tratamento, analisada de maneira global e com ambas as medicações, foi excelente em 48,8, 61,0, 57,4, 63,0, 55,6, 64,3, e 67,7%, respectivamente para 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 horas. Ela foi estatisticamente significativa a favor do ibuprofeno no grupo de febre alta após 3 ($p = 0,014$) e 4 horas ($p = 0,047$) da medicação. Em relação à febre baixa, a resposta ao tratamento ficou no limite da significância, a favor do ibuprofeno, após 3 horas da medicação ($p = 0,106$). A Figura 1 demonstra que no grupo de febre alta observou-se diferença estatisticamente significativa com $p = 0,019$ entre as duas medicações. No grupo de febre baixa, conforme Figura 2, observou-se diferença estatisticamente significativa com $p = 0,022$ entre as duas medicações. Em ambos os grupos ocorreu diminuição da temperatura ao longo do tempo ($p < 0,001$). Nas Figuras 1 e 2, observou-se que, no início da atividade antipirética, houve queda da temperatura para os dois grupos tratados desde a aferição aos 10 minutos, porém, mais acentuada no grupo de febre alta.

Na Tabela 1, evidenciou-se que 100% das crianças no grupo de febre alta, medicadas com ibuprofeno, foram mantidas até a 5ª hora e que 100% das medicadas com dipirona foram mantidas até a 3ª hora. Após a 5ª hora, houve descontinuidade com ambas as medicações, sendo maior no grupo da dipirona. Na febre baixa, houve descontinuidade do estudo a partir da 3ª hora, porém, ela se acentuou após a 6ª hora. Todos os critérios deste estudo foram cumpridos em 31 crianças, totalizando 38,8%. Na Tabela 1, também são observadas as médias e desvio padrão para todas as medidas das temperaturas aferidas. Houve diferença do efeito antipirético estatisticamente significativo, a favor do ibuprofeno, para o grupo de febre alta, em relação às 3 e 4 horas ($p = 0,007$ e $p = 0,025$, respectivamente). Na febre baixa, o efeito antipirético foi estatisticamente significativo com 3 horas de tratamento ($p = 0,004$). Na aferição de 2 horas para febre baixa, o efeito antipirético ficou no limite da significância ($p = 0,067$).

Houve descontinuidade por falha terapêutica em 14 pacientes (17,5%), e por elevação da temperatura, em 29 (36,2%). O consentimento foi retirado por 6 pais, após 6 horas do estudo, por as crianças estarem afebris (7,5%).

A descontinuidade ocorreu em todas as doenças, com perdas semelhantes quando comparadas entre si: 25/48 infecções de vias aéreas superiores (52%), 5/9 gastroenterocolites agudas (55,6%), 5/9 pneumopatias (55,6%), com exceção nas tonsilites (7/9), em que a descontinuidade atingiu 77,7%, em ambos os grupos e com ambas as medicações, sem diferenças estatisticamente significantes.

Houve ocorrência de 5 eventos adversos (6,3%). Dois foram considerados graves (internação), porém, não relacionados aos medicamentos, mas motivados pelas doenças apresentadas (Tabela 2).

As medicações foram bem toleradas durante todo o período de observação.

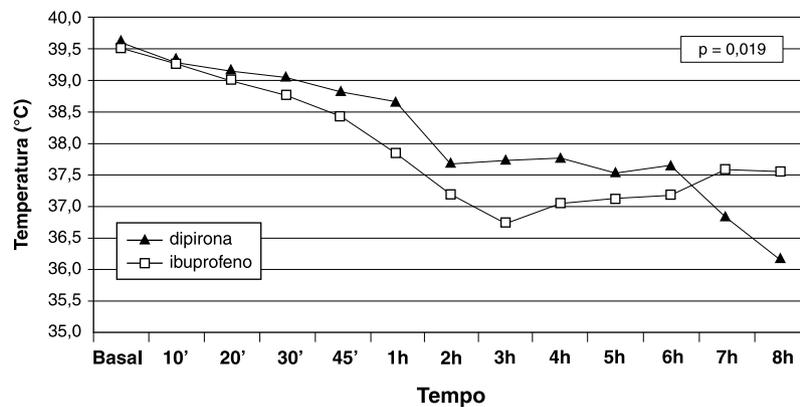


Figura 1 - Eficácia terapêutica no grupo de febre alta com ibuprofeno e dipirona em dose oral única ao longo do tempo

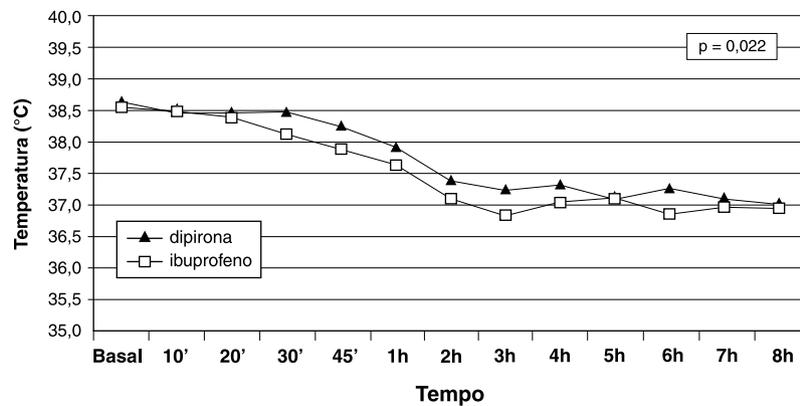


Figura 2 - Eficácia terapêutica no grupo de febre baixa com ibuprofeno e dipirona em dose oral única ao longo do tempo

Discussão

A literatura é vasta em trabalhos que comparam o acetaminofeno com o ibuprofeno e contempla estudos com a dipirona com acetaminofeno, porém, é restrita quanto aos que relacionam o ibuprofeno com a dipirona.

Os estudos de Wong et al.⁹, com aferição da temperatura timpânica por 6 horas, e Prado et al.¹¹, com aferição da temperatura retal por 2 horas, são os dois únicos trabalhos disponíveis que comparam a eficácia antipirética e a tolerabilidade do ibuprofeno em relação à dipirona pela via oral. Yilmaz et al.¹⁰ compararam a eficácia da dipirona intramuscular (10 mg/kg) com o ibuprofeno oral (10 mg/kg) e a nimesulida oral, com aferições axilares por 2 horas. Portanto, não há

na literatura publicação comparando os dois medicamentos, utilizando as mesmas doses, a duração do estudo, a via e o local de aferição preconizados neste trabalho.

A dose por nós utilizada para o ibuprofeno foi de 10 mg/kg e é referida na literatura como a melhor dose no combate a febre^{8,10,17,18} e, em metanálise, elaborada por Perrot et al.¹⁹ Quanto à dipirona, optamos por 15 mg/kg, dose preconizada pelo fabricante e utilizada em outros estudos^{9,11,20-22}. Muitos cuidadores e pediatras utilizam a dipirona na dose de uma gota/kg/peso (equivalente a 25 mg). Provavelmente esse fator contribua para a percepção de eficácia antipirética superior da dipirona em relação a outras medicações²¹.

Tabela 1 - Comparação da eficácia terapêutica (p) e medidas de resumo das crianças febris medicadas com dose oral única de ibuprofeno ou dipirona ao longo do tempo

Grupo/Medicação	Tempo (horas)							
	Basal	2	3	4	5	6	7	8
Alta*								
Dipirona								
n	11	11	11	9	7	6	3	2
Média	39,6	37,7	37,7	37,8	37,5	37,7	36,8	36,2
DP	0,4	0,8	0,8	0,7	0,7	1,1	1,4	1,1
Ibuprofeno								
n	11	11	11	11	11	8	6	4
Média	39,5	37,2	36,7	37	37,1	37,2	37,6	37,6
DP	0,3	0,6	0,4	0,6	0,8	0,7	0,9	1
p	0,562	0,217	0,007	0,025	0,246	0,414	‡	‡
Baixa†								
Dipirona								
n	28	28	26	26	21	19	15	12
Média	38,7	37,4	37,3	37,3	37,1	37,3	37,1	37
DP	0,3	0,6	0,5	0,8	0,7	0,8	0,7	0,7
Ibuprofeno								
n	30	30	29	29	26	21	18	13
Média	38,6	37,1	36,9	37,1	37,1	36,9	37	37
DP	0,2	0,6	0,5	0,7	0,8	0,7	0,9	0,6
p	0,213	0,067	0,004	0,175	0,093	0,093	0,644	0,814

DP = desvio padrão.

* Teste de Mann-Whitney.

† Teste t de Student.

‡ O teste estatístico não foi realizado devido às baixas frequências (9 e 6 pacientes, respectivamente).

Tabela 2 - Distribuição das crianças febris segundo a ocorrência de evento adverso

Febre	Medicação	Evento adverso	Casualidade	Grave	Recuperação
Alta	Ibuprofeno	Persistência/febre 24h	Não provável	Não	Sim
Alta	Dipirona	Internação*	Não provável	Sim	Sim
Alta	Dipirona	Hipotermia após 8h	Provável	Não	Sim
Baixa	Ibuprofeno	Bronquite	Duvidosa	Não	Sim
Baixa	Dipirona	Internação†	Não provável	Sim	Sim

* Tonsilite associada a mau estado geral.

† Gastroenterocolite aguda.

Wong et al.⁹ compararam a eficácia antipirética do ibuprofeno (5 mg/kg na febre baixa e 10 mg/kg na alta), da dipirona (15 mg/kg) e de um terceiro medicamento (acetaminofeno-12 mg/kg). Os autores consideraram eficácia quando houve decréscimo de 1,5 °C na temperatura e não criança afebril, assim como nós. Essa queda foi mais acentuada entre 2 e 3 horas em 78% dos casos com o ibuprofeno e em 82% com a dipirona, diferença não estatisticamente significativa. Após esse tempo, a temperatura elevou-se, porém, estatisticamente significativa em menor intensidade com a dipirona. A elevação para a exclusão para Wong et

al.⁹ era de 0,5 °C, maior que a que preconizamos (0,3 °C); e a taxa de descontinuidade e desistência foi de 23% para ambos os medicamentos, bem menor que a taxa constatada por nós, porém com critérios diferentes.

No estudo de Prado et al.¹¹, as aferições foram até 2 horas, com o propósito de verificar se a dipirona (15 mg/kg) intramuscular oferecia melhor resposta antitérmica do que a dipirona (15 mg/kg) e o ibuprofeno (10 mg/kg) via oral, baseado no mito popular e, por que não dizer, até médico, de que a via intramuscular oferece melhor resposta terapêutica antitérmica. A autora e seus colaboradores demonstraram

que o decréscimo médio foi semelhante (1,2, 1,1, e 1,0 °C, respectivamente, para o ibuprofeno, dipirona oral e intramuscular). Neste estudo, obtivemos decréscimo médio de 2,3 e 1,9 °C na febre alta e 1,5 e 1,3 °C na febre baixa para ibuprofeno e dipirona, respectivamente. Yilmaz et al.¹⁰ concluíram que a dipirona intramuscular foi mais efetiva que o ibuprofeno oral, embora refiram que a via oral seja a mais indicada em crianças.

Apesar de este estudo ter tido início 2 horas após a ingestão dos medicamentos, as temperaturas foram aferidas aos 10, 20, 30, 45 minutos e 1 hora após a ingestão, para termos controle rigoroso sobre a criança febril, e para serem tomadas medidas, se fossem necessárias.

É de conhecimento médico que o pico máximo dos antitérmicos estudados ocorre, mais ou menos, 2 horas após sua ingestão. Essa constatação repete a farmacocinética dos medicamentos analisados e nada acrescentaria aos estudos anteriores porque, para a medicação ser eficaz, considera-se o seu efeito antitérmico por 6 a 8 horas.

As porcentagens de descontinuidade neste estudo devem-se principalmente aos critérios estabelecidos, pois essa elevação talvez pudesse comprometer o bem-estar das crianças²³.

Neste estudo, ficou evidente que, em uma fase inicial da doença, nem sempre conseguimos combater a febre por um período de 8 horas, semelhante a outros autores^{9,17}.

Em 25 dos casos (31,3%), foi introduzido o antibiótico pertinente, pois não seria considerado ético deixarmos a criança sem tratamento adequado em um período de 8 horas.

Devido à escassez de estudos científicos, procuramos comparar outros ao nosso, desde que houvesse conclusões isoladas sobre os medicamentos por nós pesquisados e não resultados comparativos com outros medicamentos. Walson et al.¹⁷ avaliaram os medicamentos ibuprofeno nas doses de 5 e 10 mg/kg para febre alta (temperatura oral entre 39,2 e 40 °C) e febre baixa (38,3 a 39,1 °C), e acetaminofeno (10 mg/kg). Após 8 horas do ibuprofeno na dose de 10 mg/kg, observaram que 54,1% das crianças permaneceram com valores menores do que a temperatura basal na febre alta e 38% na febre baixa. Nossos resultados foram de 36,4 e 43,3%, respectivamente para febre alta e febre baixa. O estudo de De Chiara²¹ com paracetamol (13 mg/kg) e dipirona (15 mg/kg) em crianças febris constatou que 32,5% das crianças mantiveram o decréscimo de 1,5 °C em relação à temperatura basal na 6ª hora. Neste trabalho, no grupo de febre alta (dipirona/6 horas), o decréscimo foi verificado em 54,5% e em 67,9% na febre baixa. Estudo realizado com ibuprofeno por Martinón et al.²⁴ revelou que a magnitude do efeito antipirético foi maior na febre alta na 3ª e na 4ª hora da ingestão do medicamento, a favor do ibuprofeno. Resultado esse semelhante aos achados de Walson et al.¹⁷ e de Nahata et al.¹⁸, em que houve diminuição da temperatura após 2 horas da medicação, com decréscimo máximo na 4ª hora do estudo. Os autores constataram que, mesmo se a temperatura se elevasse após 4 horas, ela não atingiria os patamares da temperatura basal.

A resposta terapêutica foi baseada em critério quantitativo e submetida à análise estatística, o que torna o seu

resultado mais preciso. A avaliação realizada por Autret et al.²⁵ foi por meio de dados subjetivos (grau de desconforto apresentado pela criança, tal como choro e expressão facial interpretada pelos responsáveis); e a de Lomar & Ferraz²⁰, por meio da opinião do pesquisador. A resposta excelente e estatisticamente significativa ocorreu, na febre alta, a favor do ibuprofeno na 3ª e na 4ª hora do estudo.

Semelhante a outros estudos, a tolerabilidade foi excelente para as duas medicações^{9,19,20,26}.

A eficácia terapêutica na febre baixa foi semelhante aos estudos de Walson et al.¹⁷, com diferença estatisticamente significativa a favor do ibuprofeno após 3 horas, e se manteve até a 5ª hora.

Os grupos foram homogêneos em relação a idade, sexo, raça, estado nutricional e diagnóstico, e essas variáveis parecem não interferir nos resultados do estudo, segundo Brown et al.²⁷.

Como não conseguimos manter 49/80 crianças (61,2%) afebris por 8 horas, sugerimos que, quando há sintomatologia ou febrofobia, talvez deva ser considerada a alternância de medicações antitérmicas. Essa alternância é apoiada por Mayoral et al.²⁸ e pela metanálise de Sarrel et al.²⁹, os quais preconizam que, em fase inicial das doenças que frequentemente acometem as crianças que procuram os serviços de emergência, os antitérmicos sejam administrados a cada 4 horas, e consideraram que essa conduta não gera efeitos adversos, embora deva ser realizada com supervisão médica para que se evite superdosagem^{6,30}.

Neste estudo, o qual analisou o comportamento dos antitérmicos ibuprofeno e dipirona em crianças febris, demonstrou-se que dose oral única de ibuprofeno proporciona atividade antipirética mais acentuada do que dose oral única de dipirona, principalmente na febre alta. Ambas as medicações foram bem toleradas e seguras em curto prazo.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Marta Pessoa Cardoso, Farm. Roberta Trefiglio e Farm. Patricia Monteiro pelo apoio operacional.

Referências

1. Fetveit A. *Assessment of febrile seizures in children*. Eur J Pediatr. 2008;167:17-27.
2. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. *Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years?* Pediatrics. 2001;107:1241-6.
3. Porth CM, Kunert MP. *Alterações na regulação da temperatura*. In: Porth CM, Kunert MP. *Fisiopatologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.190-201.
4. Boivin JM, Weber F, Fay R, Monin P. *Management of paediatric fever: is parents' skill appropriate?* Arch Pediatr. 2007;14:322-9.
5. Schmitt BD. *Fever in childhood*. Pediatrics. 1984;74:929-36.
6. Ward MA. *Pathophysiology and treatment of fever in infants and children*. Last literature review version 17.3: September 2009. <http://www.uptodateonline.com/online/>. Acesso: 12/02/2010.

7. Murahovschi J. *A criança com febre no consultório*. *J Pediatr* (Rio J). 2003;79 Suppl 1:555-64.
8. Guyton AC, Hall JE. Temperatura corporal, regulação da temperatura e febre. In: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 11ª ed. Rio Janeiro: Elsevier; 2006. p.889-900.
9. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. *Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study*. *Clin Pediatr* (Phila). 2001;40:313-24.
10. Yilmaz HL, Alparslan N, Yildizdas D, Bayram I, Alhan E. *Intramuscular dipyrone versus oral ibuprofen or nimesulide for reduction of fever in the outpatient setting*. *Clin Drug Investig*. 2003;23:519-26.
11. Prado J, Daza R, Chumbes O, Loayza I, Huicho L. *Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrone and intramuscular dipyrone in children: a randomized controlled trial*. *São Paulo Med J*. 2006;124:135-40.
12. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. *Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data*. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:320-6.
13. Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. *Dipyrone and agranulocytosis: what is the risk?* *Lancet*. 2003;361:968-9.
14. Must A, Dallal GE, Dietz WH. *Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness*. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:839-46.
15. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. *2000 CDC growth charts for the United States: methods and development*. *Vital Health Stat* 11. 2002;1-190.
16. World Health Organization. *WHO Child growth standards. Training course on child growth assessment*. <http://www.who.int/childgrowth/training/en/>. Acesso: 26/03/2010.
17. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L. *Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children*. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46:9-17.
18. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta N. *Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever*. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1992;30:94-6.
19. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion DG. *Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:521-6.
20. Lomar AV, Ferraz JE. *Estudo comparativo duplo-cego e randomizado entre acetaminofen e dipirona nas doenças febris em pediatria*. *Pediatr Mod*. 1985;20:383-8.
21. De Chiara AM. *Uso de paracetamol e dipirona, em dose única, em crianças portadoras de quadro febril*. *Rev Paul Pediatr*. 1996;14:26-30.
22. UpToDate. *Ibuprofen: Pediatric drug information 1978-2010*. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=ped_drug/91736&selectedTitle=2%7E150. Acesso: 24/02/2010.
23. Moraga FM, Horwitz BZ, Romero CS. *Fiebréfobia: conocimiento y actitud de los padres respecto de la fiebre*. *Rev Chil Ped*. 2007;78:160-4.
24. Martínón Sánchez F, Antelo Cortizas J, Morales Redondo R, Moreno Carretero E, Dominguez Granados R. *Analysis of prognostic factors for the antipyretic response to ibuprofen*. *An Esp Pediatr*. 2000;53:431-5.
25. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, et al. *Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever*. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51:367-71.
26. Wahba, H. *The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children*. *Pharmacotherapy*. 2004;24:280-84.
27. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM. *Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children*. *J Clin Pharmacol*. 1992;32:231-41.
28. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. *Alternating antipyretics: is this an alternative?* *Pediatrics*. 2000;105:1009-12.
29. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. *Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:197-202.
30. Miller AA. *Alternating acetaminophen with ibuprofen for fever: is this a problem?* *Pediatric Ann*. 2007;36:384-8.

Correspondência:
Ana Maria Magni
Rua Boquim, 304
CEP 05454-000 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 3021.1007, (11) 9641.1248
E-mail: anammagni@hotmail.com