

Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials

*Uso alternado de antipiréticos para tratamento da febre em crianças:
revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados*

Gracian Li Pereira¹, Josiane Magda Camarotto Dagostini², Tatiane da Silva Dal Pizzol³

Resumo

Objetivo: Sumarizar as evidências existentes sobre a eficácia da terapia alternada com antipiréticos no manejo da febre em crianças comparada com monoterapia.

Fontes de dados: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, SciELO, IBECs, Web of Science, Clinical Trials, Google Scholar e referências dos artigos encontrados. Foram incluídos na revisão ensaios clínicos randomizados, publicados até dezembro de 2011, em que um dos braços fosse terapia alternada com antipiréticos para tratamento de febre em crianças menores de 12 anos, atendidas em nível ambulatorial. A seleção e extração dos dados foram realizadas independentemente por dois revisores. A qualidade dos estudos foi avaliada de acordo com os itens do CONSORT.

Síntese dos dados: Os estudos selecionados apresentaram grande heterogeneidade em relação aos participantes, temperatura para diagnóstico de febre, intervenções (doses e intervalos entre doses) e desfechos avaliados. Os grupos de tratamento variaram de 38 a 464 crianças. Os estudos compararam paracetamol e ibuprofeno alternados com paracetamol e/ou ibuprofeno. Em apenas um estudo foram utilizadas doses diferentes de 15 mg/kg para paracetamol e 10 mg/kg para ibuprofeno, mas os intervalos entre doses variaram consideravelmente. Em nenhum estudo foi avaliado o uso alternado com dipirona ou ácido acetilsalicílico. De modo geral, os artigos apontaram para uma tendência a menor média de temperatura nos grupos de terapia alternada. Poucos efeitos adversos foram relatados.

Conclusão: Embora haja uma tendência na redução das médias de temperatura com antipiréticos alternados em relação aos antipiréticos isolados, não existe evidência suficiente para afirmar que essa prática é mais eficaz que a monoterapia.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(4):289-96: Febre, crianças, antipiréticos, eficácia, terapia alternada, revisão.

Abstract

Objective: To summarize the existing evidence on the efficacy of therapy with alternating antipyretics compared to monotherapy in the management of fever in children.

Sources: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, SciELO, IBECs, Web of Science, Clinical Trials, Google Scholar and references of the articles found. The review included randomized clinical trials published until December 2011, in which one of the arms was the alternating antipyretics therapy to treat fever in children younger than 12 years, treated on an outpatient basis. Data selection and extraction were performed independently by two reviewers. The quality of the studies was assessed according to CONSORT items.

Summary of the findings: The selected studies showed great heterogeneity of participants, temperature for fever diagnosis, interventions (dose and dosing intervals) and assessed outcomes. The treatment groups ranged from 38 to 464 children. The studies compared paracetamol and ibuprofen alternated with paracetamol and/or ibuprofen. Only one study used different doses from the 15 mg/kg for paracetamol and 10 mg/kg for ibuprofen, but the dosing intervals varied considerably. The alternate use with dipyrone or acetylsalicylic acid was not assessed by any of the studies. Overall, the articles pointed to a tendency of lower mean temperatures in groups with alternating therapy. Few adverse effects were reported.

Conclusion: Although there was a tendency towards the reduction of mean temperatures with alternating antipyretics compared to the use of one antipyretic alone, there is not enough evidence to say that alternating antipyretic therapy is more effective than monotherapy.

J Pediatr (Rio J), 2012;88(4):289-96: Fever, children, antipyretics, efficacy, alternating therapy, review.

1. Mestre em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

2. Médica residente, Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.

3. Doutora em Epidemiologia. Professora, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Pereira GL, Dagostini JM, Dal Pizzol Tda S. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(4):289-96.

Artigo submetido em 31.03.12, aceito em 10.04.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2204>

Introdução

Embora a febre seja um processo adaptativo normal e com algumas vantagens em desfechos importantes em modelos animais^{1,2}, o temor por parte dos pais de uma convulsão febril, dano cerebral ou mesmo morte fazem com que essa entidade seja uma das causas mais comuns da procura por atendimento pediátrico (de 25 a 40% das consultas)³, muitas vezes com a criança já tendo sido medicada em casa⁴. Embora a terapia antipirética não pareça diminuir a chance de uma convulsão febril, que, na grande parte das vezes, é benigna, o manejo agressivo desse sinal é comum. Estudos realizados na Argentina, EUA, Espanha e Austrália verificaram que o uso alternado de antipiréticos variou de 51 a 61%, sendo que 59 a 97% dos pediatras, nesses países, orientavam a utilização do esquema alternado de antipiréticos⁵⁻⁸.

A instituição de uma terapia alternada é geralmente indicada para que um medicamento esteja agindo quando outro esteja com sua curva de ação na descendente, impedindo que a temperatura suba novamente na criança quando o horário da próxima dose de antipirético se aproximar. De acordo com curvas de concentração *versus* diferença de temperatura do ibuprofeno e paracetamol em crianças, esse princípio é plausível^{9,10}, justificando a sua utilização nesse esquema para, teoricamente, manter a criança por mais tempo com temperatura normal.

A eficácia e segurança de ibuprofeno e paracetamol utilizados de forma isolada para o tratamento de febre em crianças estão bem estabelecidas¹¹. Em metanálise conduzida por Perrott et al.¹², verificou-se que o ibuprofeno foi mais efetivo como antipirético que o paracetamol, produzindo temperaturas mais baixas 2, 4 e 6 horas após o tratamento. Não parece haver diferença entre os medicamentos no que concerne à segurança de uso. No Brasil, além de paracetamol e ibuprofeno, ainda é utilizado o ácido acetilsalicílico e, principalmente, a dipirona. Embora a dipirona não seja utilizada nos EUA, países da América Latina, da Europa, da África e da Ásia a comercializam livremente. Alguns estudos sobre a eficácia da dipirona no tratamento da febre em crianças têm sido reportados^{3,13-15}. Sabe-se que o uso de dipirona está associado ao risco de aplasia de medula, mas nas populações em que seu uso é liberado, como no Brasil, as taxas de agranulocitose são tão baixas quanto em populações onde a dipirona foi banida, sugerindo uma possível propensão genética para a ocorrência do efeito adverso^{16,17}.

O objetivo desta revisão sistemática é sumarizar os achados de ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia do uso alternado com antipiréticos de uso corrente no Brasil com o uso de cada medicamento isolado para o tratamento de febre em crianças.

Métodos

Protocolo de pesquisa

Um protocolo de pesquisa foi redigido para guiar a execução de todas as etapas da revisão sistemática, o qual se encontra disponível com os autores.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis os estudos que preenchessem os seguintes critérios: (1) ensaios clínicos randomizados controlados, abertos ou cegados; (2) um dos braços de terapia constituído por antipiréticos em regime alternado para tratamento de febre em nível ambulatorial; (3) crianças de 12 anos ou menos; e (4) dados disponíveis para mensurar o efeito da terapia como diferença da média de temperatura entre os grupos.

Fonte de dados

Foram conduzidas buscas eletrônicas por artigos publicados até dezembro de 2011 nas bases de dados: MEDLINE, EMBASE, registro de ensaios clínicos da Cochrane Library, LILACS, SciELO, IBECs, Web of Science, Clinical Trials e Google Scholar. Pesquisa de dissertações, teses e anais de congressos foi realizada pela ferramenta de busca do Google Scholar. Não houve restrição para idioma ou ano de publicação. A lista de retorno de cada uma das buscas foi compilada numa lista única de resumos, retirando-se entradas repetidas.

Estratégia de busca

A estratégia de busca foi desenvolvida tendo o MEDLINE como referência, usando as seguintes palavras-chave: (*fever*) AND (*antipyretic*) AND (*child*) AND (*alternated*) AND *randomized controlled trial*[*Publication type*] OR *randomized*[*Title/Abstract*] OR (*random**). Quando necessário, a estratégia foi adaptada para cada base de dados.

Seleção dos estudos

Os critérios de elegibilidade foram aplicados a todos os títulos e resumos, por dois revisores (GLP, JMCD). Casos de discordância foram discutidos pelos revisores até que chegassem a um consenso. As referências dos estudos selecionados foram acessadas como fonte de novas referências.

Extração dos dados

Os dados dos artigos selecionados foram extraídos independentemente por dois pesquisadores (GLP, JMCD) para uma ficha pré-estabelecida. Os casos de discordância foram resolvidos por consenso. Os pesquisadores não foram cegados para revista e autores. Os autores dos estudos foram contatados em caso de dúvida ou na ausência de dados específicos.

Os seguintes itens foram coletados: características da amostra, medidas de diagnóstico de febre, características dos grupos em comparação (fármaco, dose, intervalo entre doses, via de administração e duração da intervenção), financiamento pela indústria farmacêutica e aspectos de qualidade metodológica. A redução da temperatura corporal foi o desfecho primário escolhido para testar a eficácia dos tratamentos. Outras formas de medir os benefícios (escala de estresse, recorrência de febre, visitas à emergência) também foram descritas quando encontradas. Efeitos adversos dos tratamentos foram analisados como desfecho secundário.

Avaliação da qualidade

A qualidade dos artigos foi avaliada de acordo com os itens do CONSORT^{18,19}, sendo classificados pelos revisores como de alta ou baixa qualidade.

Medidas-sumário

A principal medida do efeito do tratamento foi a diferença média de temperatura corporal entre os grupos em comparação. Dados sobre as temperaturas médias nas primeiras oito horas de tratamento foram obtidos após contato com os autores, quando não disponíveis no artigo.

Síntese dos resultados

Devido ao pequeno número de ensaios clínicos e a grande heterogeneidade entre eles, os dados dos estudos individuais foram avaliados qualitativamente, sem emprego de metanálise.

As diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foram seguidas para a elaboração dessa revisão sistemática²⁰.

Resultados

De um total de 1.018 referências localizadas em nove bases de dados, restaram 986 para análise, após exclusão das referências duplicadas. Dessas referências, 12 foram inicialmente incluídas, a partir da leitura do resumo. Após exclusão de quatro estudos que não preenchiam os critérios de inclusão (2) ou que ainda não estavam finalizados (2), restaram oito artigos. Após leitura completa dos artigos, foram excluídos mais quatro, por apresentarem população ou intervenção diferentes dos critérios de elegibilidade. O processo de seleção dos estudos pode ser visualizado na Figura 1.

As características dos quatro ensaios clínicos que preencheram os critérios de inclusão²¹⁻²⁴ estão sumarizadas na Tabela 1. Os participantes, as intervenções (doses, intervalos, duração) e as medidas de desfecho utilizadas nos estudos são heterogêneos, impossibilitando a realização de metanálise.

Características dos estudos

Participantes

O número total de participantes em cada estudo variou de 38²⁴ a 464 crianças²¹. Foram incluídas crianças a partir de 6 meses de idade até 8 anos, procedentes dos EUA^{22,24}, Inglaterra²³ e Israel²¹, em atendimento ambulatorial ou que necessitassem, no máximo, de observação em *day care*²⁴. Em dois estudos, foram excluídas crianças que receberam antibióticos²¹ e/ou antipiréticos^{21,22} nas últimas 4 a 8 horas.

Diagnóstico de febre

O ponto de corte de diagnóstico de febre variou de 37,8²³ a 38,4 °C²¹, medidos por via retal^{21,22}, oral²², axilar²³

ou de artéria temporal²⁴. Hay et al.²³ usaram um aparelho conectado a um probe axilar que registrava a temperatura da criança eletronicamente a cada 30 segundos durante as primeiras 24 horas do estudo, utilizando termometria axilar para as 4, 16, 24, 48 horas e no quinto dia de tratamento antitérmico.

Intervenções

Em todos os estudos, o tratamento alternado investigado incluiu ibuprofeno e paracetamol. Um estudo apresentou um único grupo de comparação com paracetamol isolado²². Sarrell et al.²¹ e Hay et al.²³ compararam o esquema alternado (grupo C) com paracetamol isolado (grupo A) e ibuprofeno isolado

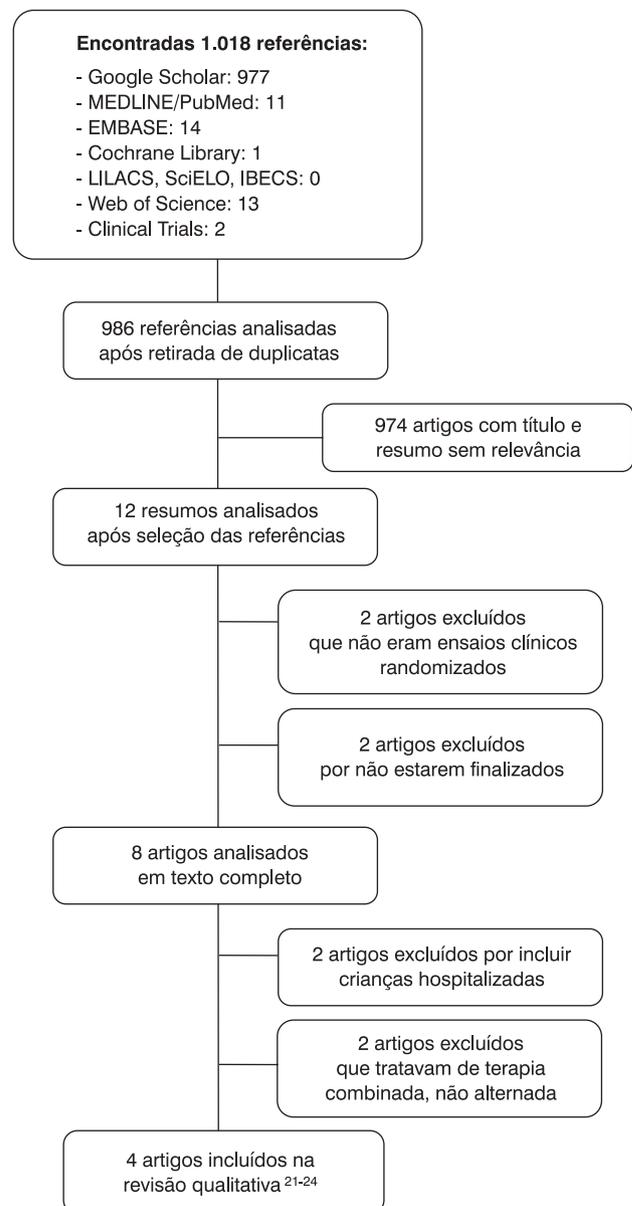


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

Estudo e avaliação de qualidade	População	Diagnóstico de febre	Grupos	Intervenção	Número de pacientes em cada grupo e representação gráfica no tempo	Principais resultados apresentados
Sarrell et al. ²¹ Alta qualidade	Crianças de 6 a 36 meses de idade, de 3 centros ambulatoriais em Israel	Temperatura retal maior ou igual a 38,4 °C	Grupo A* Grupo B* Grupo C*	Paracetamol 12,5 mg/kg/dose a cada 6 horas Ibuprofeno 5 mg/kg/dose a cada 8 horas Paracetamol 12,5 mg/kg/dose + ibuprofeno 5 mg/kg/dose a cada 4 horas alternados	154: P-----P-----P-----P-----P... 155: I-----I-----I-----I-----I-----I... 155: P-----I-----P-----I-----P-----I...	Média de temperatura menor no grupo C quando comparado com os grupos A (p < 0,001) e B (p < 0,001) nos dias 1, 2 e 3; pontuação na escala de estresse mais baixa no grupo C quando comparado com os grupos A (p < 0,001) e B (p < 0,001) nos dias 1, 2 e 3; menor quantidade de doses administradas no grupo C quando comparado com os grupos A (p < 0,001) e B (p < 0,001) nos dias 1, 2 e 3.
Kramer et al. ²² Alta qualidade	Crianças de 6 meses a 6 anos, atendidas em ambulatório pediátrico em Tacoma, EUA	Temperatura corporal maior que 38 °C (oral em crianças maiores de 2 anos e retal em crianças menores de 2 anos)	Grupo A Grupo B	Paracetamol 15 mg/kg/dose + placebo 3 horas após + paracetamol 15 mg/kg/dose 1 hora após o placebo Paracetamol 15 mg/kg/dose + ibuprofeno 10 mg/kg/dose 3 horas após + paracetamol 15 mg/kg/dose 1 hora após o ibuprofeno	19: P---P 19: P---I-P	Média de temperatura menor no grupo B que no grupo A após 4 (p = 0,05) e 5 horas (p = 0,003) da primeira dose da intervenção. Após 6 horas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
Hay et al. ²³ Alta qualidade	Crianças de 6 meses a 6 anos de idade, atendidas em nível ambulatorial em Bristol, Inglaterra	Temperatura axilar entre 37,8 e 41 °C	Grupo A Grupo B Grupo C	Paracetamol 15 mg/kg/dose a cada 4-6 horas + placebo a cada 6-8 horas Ibuprofeno 10 mg/kg/dose a cada 6-8 horas + placebo a cada 4-6 horas Paracetamol 15 mg/kg/dose a cada 4-6 horas + ibuprofeno 10 mg/kg/dose a cada 6-8 horas	52: P-----PPpp--PP--ppPP---(P/p)(P/p)---PPpp... 52: I-----ppII--pp--IIpp---(p/I)(p/I)---ppII... 52: P/I---PPII--PP--IIpp---(P/I)(P/I)---PPII...	Maior tempo sem febre nas primeiras 4 horas após a primeira dose da intervenção nos grupos C e B quando comparados ao A (p < 0,001 para ambas as comparações); pouco poder de estudo para achar diferença no desconforto em 48 horas; maior tempo sem febre nas primeiras 24 horas no grupo C quando comparado ao grupo A (p < 0,001; 4,4 horas a mais sem febre) e B (p = 0,008; 2,5 horas a mais sem febre).
Paul et al. ²⁴ Alta qualidade	Crianças de 6 meses a 8 anos, atendidas em ambulatório e <i>day care</i> em Hershey, EUA	Temperatura da artéria temporal maior ou igual a 38 °C	Grupo A Grupo B Grupo C	Ibuprofeno 10 mg/kg em dose única Ibuprofeno 10 mg/kg + paracetamol 15 mg/kg em dose única combinados Ibuprofeno 10 mg/kg/dose + paracetamol 15 mg/kg/dose 3 horas depois	20†: I----- 20†: I+P----- 20†: I---P----	Média de temperatura menor nos grupos B e C quando comparados ao grupo A (p < 0,001). Média de temperatura menor no grupo B quando comparado ao grupo A nas horas 4 (p = 0,002), 5 (p < 0,001) e 6 (p < 0,001). Média de temperatura menor no grupo C quando comparado ao grupo A nas horas 4 (p = 0,003), 5 (p < 0,001) e 6 (p < 0,001). Todos os sujeitos dos grupos B e C estavam afebris nas horas 4, 5 e 6. Havia 30, 40 e 50% de pacientes febris nas horas 4, 5 e 6 no grupo A, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre os grupos B e C.

I = Ibuprofeno; P = Paracetamol; p = placebo; / = ou; cada " " representa 1 hora; cada letra representa a intervenção pontual, exceto no estudo de Hay et al.²³, onde cada letra também representa uma hora dentro da qual se podia administrar a medicação indicada se necessário.

* Metade de cada grupo recebeu inicialmente paracetamol 25 mg/kg ou ibuprofeno 10 mg/kg.

† Sessenta observações, 20 em cada grupo, feitas em 46 crianças.

(grupo B). Paul et al.²⁴ compararam ibuprofeno isolado (grupo A) contra ibuprofeno e paracetamol administrados no mesmo momento (grupo B) e ibuprofeno e paracetamol alternados (grupo C). Sarrell et al.²¹ utilizaram doses posológicas diferentes de 15 mg/kg/dose de paracetamol e 10 mg/kg/dose de ibuprofeno.

Os intervalos entre as doses variaram; para os anti-piréticos usados isoladamente, a administração ocorreu a cada 4 a 6 horas para o paracetamol e dose única ou a cada 8 horas para o ibuprofeno. Para o esquema alternado, Sarrell et al.²¹ mantiveram o intervalo entre doses fixo em 4 horas, mas as doses ou número de administrações variaram. Em dois estudos^{22,24}, foi utilizado intervalo entre doses de 3 horas. Hay et al.²³ mantiveram os medicamentos com seus intervalos de dose costumeiros (4 a 6 horas para o paracetamol e 6 a 8 horas para o ibuprofeno), deixando a critério dos pais a administração do próximo medicamento após as primeiras 24 horas de tratamento, critério esse também utilizado por Sarrell et al.²¹ após a dose inicial do estudo.

Desfecho principal

Em três estudos, o desfecho primário analisado foi a diferença da média de temperatura entre os grupos após diferentes intervalos de tempo, medidos em horas^{22,24} ou dias²¹. Um dos estudos²³ apresentou seu resultado principal como tempo sem febre, porém dados de diferença de média de temperatura foram obtidos após contato com o autor. Sarrell et al.²¹ obtiveram menor média de temperatura no grupo de terapia alternada nos dias 1, 2 e 3, quando comparado com paracetamol isolado ($p < 0,001$) e ibuprofeno isolado ($p < 0,001$), com diferenças maiores nas médias de temperaturas entre os grupos (de até 1,1 °C entre ibuprofeno isolado e terapia alternada no dia 3), porém nenhuma média de temperatura inferior a 37,8 °C nos três grupos em comparação.

Kramer et al.²² encontraram uma diferença estatisticamente significativa entre a terapia alternada e paracetamol após 4 ($p = 0,05$) e 5 horas ($p = 0,003$) da primeira dose, cujas diferenças absolutas das médias em graus foram 0,6 e 0,8 °C, na quarta e quinta hora, respectivamente. Na sexta hora, a diferença absoluta da média foi de 0,1 °C ($p > 0,05$). Hay et al.²³ usaram como desfecho primário o tempo sem febre nas primeiras 4 horas após a primeira dose (era considerada afebril a criança cuja temperatura fosse menor que 37,2 °C), demonstrando maior tempo sem febre no grupo de terapia alternada que nos outros grupos (171,1 minutos para terapia alternada, 156 minutos para ibuprofeno e 116,2 minutos para paracetamol) ($p < 0,001$). Paul et al.²⁴ verificaram menor média de temperatura no grupo de terapia alternada quando comparado ao grupo que recebeu ibuprofeno isolado após 4 ($p = 0,003$), 5 ($p < 0,001$) e 6 horas ($p < 0,001$) do início do estudo.

As médias de temperatura nas primeiras 8 horas de tratamento para os grupos em comparação são apresentadas na Figura 2. Sarrell et al.²¹ não mediram a evolução da curva térmica nesse período de tempo, não existindo dados para plotagem em gráfico.

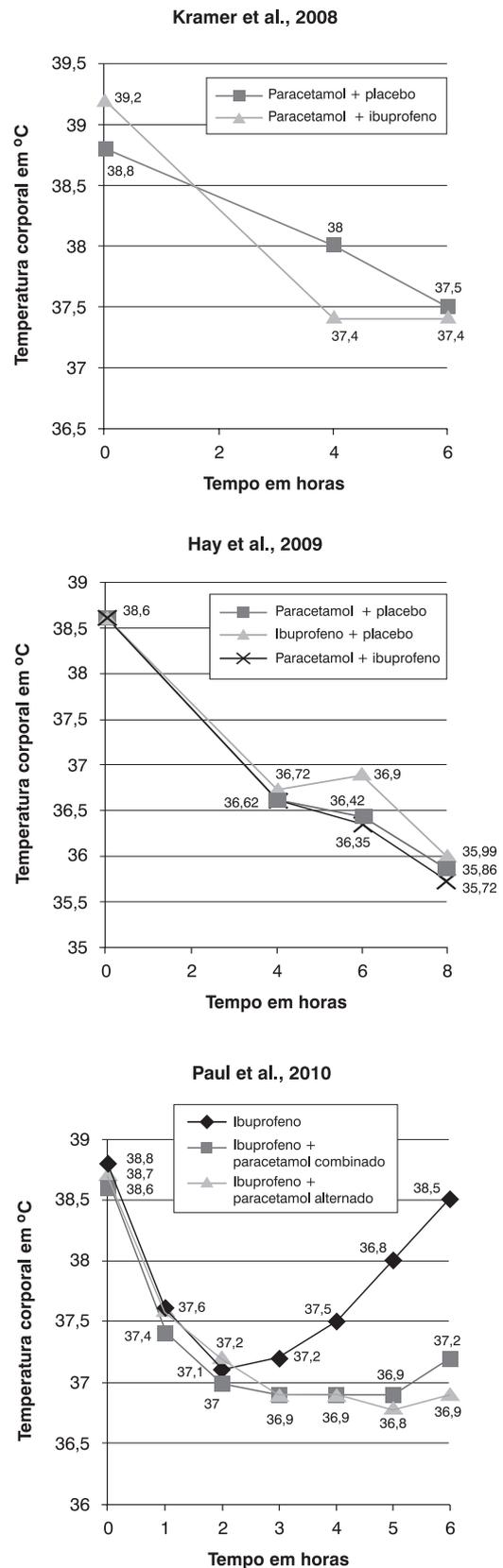


Figura 2 - Temperaturas nas primeiras 8 horas de tratamento, por grupo de intervenção, em três ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática. Não havia dados disponíveis no estudo de Sarrell et al.²¹ para plotar um gráfico de temperatura para as primeiras 8 horas de tratamento

Desfechos secundários

Sarrell et al.²¹ mediram a recorrência de febre nos dias 5 e 10 após o início do estudo e encontraram diferença entre os grupos apenas para o quinto dia ($p = 0,02$), além de menor número de faltas na creche no grupo de terapia alternada ($p < 0,001$). Não foi verificada diferença entre os grupos no número de visitas à emergência após o início do estudo. Outros desfechos avaliados foram diferença no *checklist* de dor em crianças não comunicativas e quantidade de medicamento utilizada nos três dias de estudo, havendo uma diferença de menor pontuação na escala e menor utilização de medicamento para o grupo de terapia alternada, quando comparada à monoterapia ($p < 0,001$).

Hay et al.²³ mediram a proporção de crianças sem desconforto avaliado pelos pais por meio de escala nas primeiras 48 horas, não encontrando diferenças entre os grupos. No entanto, o poder amostral foi insuficiente para esse desfecho. No tempo até o primeiro momento afebril, houve diferença favorecendo a terapia alternada e ibuprofeno isolado quando comparados ao paracetamol isolado ($p = 0,025$ para terapia alternada *versus* paracetamol isolado e $p = 0,015$ para ibuprofeno isolado *versus* paracetamol isolado), sendo que a terapia alternada *versus* ibuprofeno não mostrou diferença significativa. A diferença absoluta entre os grupos com diferença significativa ficou em torno de 25 minutos. Outro desfecho secundário avaliado foi o tempo sem febre nas primeiras 24 horas. A terapia alternada mostrou maior tempo sem febre comparado a paracetamol isolado ($p < 0,001$) e ibuprofeno isolado ($p = 0,008$). A diferença absoluta entre os grupos com diferença significativa variou de 4,4 a 2,5 horas.

No estudo de Paul et al.²⁴, o grupo que recebeu terapia alternada teve todos os seus pacientes afebris desde a segunda hora de observação até a sexta hora, enquanto o grupo que recebeu ibuprofeno isolado nunca ficou totalmente afebril, mostrando uma diferença de proporção estatisticamente significativa na hora 4 ($p = 0,002$), 5 ($p < 0,001$) e 6 ($p < 0,001$). Kramer et al. não apresentaram dados de desfecho secundário²².

Eventos adversos

Um estudo não verificou a ocorrência de eventos adversos²⁴. Nenhum dos outros relatou evento adverso grave. Sarrell et al.²¹ não encontraram diferenças entre os grupos para marcadores de insuficiência hepática ou renal; nenhum paciente com dosagens enzimáticas alteradas na fase aguda (medidas nos dias 3 e 5) persistiu com níveis elevados após o dia 14. Kramer et al.²² não verificaram diferença entre os grupos no surgimento de efeitos adversos leves, como diarreia, flatulência, náuseas, vômitos, inapetência, dor epigástrica, dor de cabeça e insônia. Diarreia e vômitos foram os principais eventos adversos relatados por Hay et al.²³, aparecendo igualmente distribuído entre os grupos. Cinco crianças participantes do estudo foram hospitalizadas, mas não houve relação entre a causa da hospitalização e o tratamento utilizado no estudo²³.

Discussão

A presente revisão sistemática sumariza os dados da literatura sobre o uso da terapia alternada com antipiréticos para o tratamento da febre em crianças em regime ambulatorial, mostrando que não há evidências suficientes que suportem o uso desses esquemas de administração no tratamento da febre, apesar do delineamento dos ensaios clínicos ter sido satisfatório, de acordo com os critérios de avaliação do CONSORT. Nossa conclusão concorda com os achados de duas revisões sobre terapia alternada ou combinada (administração de dois fármacos ao mesmo tempo) com paracetamol e ibuprofeno^{25,26}, acrescentando dados preocupantes sobre a ausência de evidências a respeito da eficácia da terapia alternada com outros antipiréticos de uso corrente no Brasil, especificamente dipirona e ácido acetilsalicílico^{27,28}. Além disso, aspectos importantes da metodologia de revisão sistemática não foram relatados nas revisões citadas, como tentativas de acesso a estudos não publicados (*grey literature*)²⁵, seleção dos artigos e extração dos dados em duplicata^{25,26} e limitação ao idioma inglês e às bases MEDLINE e EMBASE²⁶.

Embora haja plausibilidade biológica em utilizar o esquema de antipiréticos alternados para aumentar o tempo sem febre nas crianças, não há concordância nos estudos sobre o melhor esquema padrão, principalmente no que concerne ao intervalo de doses entre medicamentos diferentes, nem mesmo se o uso não poderia ser combinado – dois medicamentos no mesmo horário²⁹⁻³². Com a diferença no pico e duração da ação dos medicamentos, a escolha de um ponto na linha de tempo onde a avaliação da temperatura entre os grupos de terapia seja mais adequada também é difícil, e outras alternativas de desfecho, como conforto e estresse das crianças, deveriam ser consideradas. A heterogeneidade entre os esquemas de administração, o número reduzido de pacientes nos grupos e o acompanhamento por período curto de tempo dificultam o estabelecimento de uma resposta sobre segurança dessa prática terapêutica em desfechos mais graves.

O temor dos pais em participar de um estudo para tratamento de febre faz com que seja difícil randomizar o número necessário de pacientes para responder a questão clínica^{5,33}. Os motivos são inúmeros, advindos principalmente do desconhecimento sobre o processo febril^{4,34}. Alguns estudos sobre tratamento de febre e convulsão febril falharam em demonstrar que terapia agressiva com antipiréticos diminui a recorrência do evento³⁵ e que a presença de febre parece apenas estar ligada à piora do estado de pacientes com algum tipo de dano cerebral³⁶.

Ibuprofeno e paracetamol apresentam, em geral, efeitos adversos leves quando utilizados nas doses e intervalos recomendados; entretanto, há risco de eventos graves, ainda que raros, como sangramento digestivo, síndrome de Steven-Johnson e insuficiência hepática ou renal³⁷. Achados mostrando erros de dose e intervalos na administração desses medicamentos pelos pais devem alertar para a necessidade de educação sobre o processo febril e o emprego racional da terapia com antipiréticos^{5,8}. Deve-se estar atento ao fato de que as diferenças encontradas na média de temperatura nas

primeiras 6 horas de tratamento, nos ensaios clínicos avaliados na presente revisão, não parecem grandes o suficiente para justificar o uso de dois medicamentos, agregando efeitos adversos potenciais, num quadro cuja escolha por tratar ou não permanece controverso^{2,26,36}.

Esta revisão não está livre de viés de publicação. Apesar de encontrarmos estudos que não podem ser considerados definitivos em responder nossa questão clínica, todos referem uma tendência de melhor desempenho para o grupo de terapia alternada, mesmo que o desfecho escolhido pelos estudos, a temperatura, seja um marcador secundário do bem-estar do paciente. Nenhum artigo com resultados negativos, ou mesmo tendência negativa, foi encontrado. Além disso, os avaliadores não estavam cegados durante a seleção dos artigos ou extração dos dados. Embora Jadad et al.³⁸ sugiram que o cegamento dos avaliadores produza pontuações menores e mais rigorosas, outros estudos^{39,40} mostram pouco benefício, além de ser trabalhoso e inútil quando os revisores conhecem bem o tema estudado.

Não encontramos evidências definitivas que suportem o uso alternado de antipiréticos para tratamento ambulatorial da febre em crianças. A indefinição existente sobre o tratamento da febre de forma agressiva ainda necessita ensaios clínicos que avaliem não somente quantos graus a temperatura em cada grupo diminui, mas o impacto dessa terapia no bem-estar do paciente, relacionado principalmente com morbidade/mortalidade. Esses resultados somente poderão ser obtidos com estudos mais longos, com maior número de participantes e que incluam outros antipiréticos de amplo uso no Brasil e em outros países, como a dipirone.

Referências

- Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. [Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis](#). *Infect Immun*. 2000;68:1265-70.
- El-Radhi AS. [Why is the evidence not affecting the practice of fever management?](#) *Arch Dis Child*. 2008;93:918-20.
- Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. [Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study](#). *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40:313-24.
- Purssell E. [Parental fever phobia and its evolutionary correlates](#). *J Clin Nurs*. 2009;18:210-8.
- Wright AD, Liebelt EL. [Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians](#). *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46:146-50.
- Melamud A, Suwezda A, Matamoros R, Ringuet L. [Antipyretics indication by pediatricians. Internet as a tool in data collections](#). *Arch Argent Pediatr*. 2008;106:404-8.
- Díez Domingo J, Burgos Ramírez A, Garrido García J, Ballester Sanz A, Moreno Carretero E. [Use of alternating antipyretics in the treatment of fever in Spain](#). *An Esp Pediatr*. 2001;55:503-10.
- Walsh A, Edwards H, Fraser J. [Parents' childhood fever management: community survey and instrument development](#). *J Adv Nurs*. 2008;63:376-88.
- Brown RD, Kearns GL, Wilson JT. [Integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model for acetaminophen, ibuprofen, and placebo antipyresis in children](#). *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1998;26:559-79.
- Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME. [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children](#). *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:181-9.
- Purssell E. [Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen?](#) *Br J Community Nurs*. 2002;7:316-20.
- Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. [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.
- Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, et al. [Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response](#). *Intensive Care Med*. 2004;30:401-7.
- Lell B, Sovric M, Schmid D, Luckner D, Herbich K, Long HY, et al. [Effect of antipyretic drugs in children with malaria](#). *Clin Infect Dis*. 2001;32:838-41.
- Yilmaz HL, Alparslan N, Yildizdas D, Bayram I, Alhan E. [Intramuscular dipyron versus oral ibuprofen or nimesulide for reduction of fever in the outpatient setting](#). *Clin Drug Investig*. 2003;23:519-26.
- Andrade SE, Martinez C, Walker AM. [Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics](#). *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1357-65.
- Hamerschlak N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, Avezum Júnior A, Eluf-Neto J, Passeto Falcão R, et al. [Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries—the Latin Study: a multicenter study](#). *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:921-9.
- Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. [Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement](#). *Ann Intern Med*. 2004;141:781-8.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). [The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials](#). *Ann Intern Med*. 2001;134:657-62.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. [Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement](#). *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
- 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.
- Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. [Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children](#). *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47:907-11.
- Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. [Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial](#). *Health Technol Assess*. 2009;13:iii-iv, ix-x, 1-163.
- Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin CM Jr. [Efficacy of standard doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children](#). *Clin Ther*. 2010;32:2433-40.
- Nabulsi M. [Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children?](#) *BMJ*. 2009;339:b3540.
- Purssell E. [Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone](#). *Arch Dis Child*. 2011;96:1175-9.
- Pereira FS, Bucarechi F, Stephan C, Cordeiro R. [Self-medication in children and adolescents](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:453-8.
- Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. [Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil](#). *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1111-8.
- Lal A, Gomber S, Talukdar B. [Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol](#). *Indian J Pediatr*. 2000;67:865-70.
- Tenison M, Eberhardt M, Pellett N, Heller M. [Is the combination of ibuprofen and acetaminophen a better pediatric antipyretic than ibuprofen alone?](#) *Ann Emerg Med*. 2005;46:54.

31. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP, Chinnick PJ, Davies P, Higginson IM, et al. [Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever](#). Arch Dis Child. 2006;91:414-6.
32. Forgione H, Grinzpan G, Monteros N, De L, Gimenez J. Evaluación clínica del efecto antitérmico de una dosis única de paracetamol, dipirona y de ambos fármacos asociados. Prensa Med Argent. 1995;82:785-90.
33. Miller AA. [Alternating acetaminophen with ibuprofen for fever: is this a problem?](#) Pediatr Ann. 2007;36:384-8.
34. Moraga FM, Horwitz BZ, Romero CS. Fiebre-fobia: conocimiento y actitud de los padres respecto de la fiebre. Rev Chil Ped. 2007;78:160-4.
35. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uusimaa J, Alen R, Lautala P, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009;163:799-804.
36. Aiyagari V, Diringner MN. [Fever control and its impact on outcomes: what is the evidence?](#) J Neurol Sci. 2007;261:39-46.
37. DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX. 2010. <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acesso: 08/03/2012.
38. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1-12.
39. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. Lancet. 1997;350:185-6.
40. Kjaergard LL, Villumsen J, Glud C. [Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses](#). Ann Intern Med. 2001;135:982-9.

Correspondência:

Tatiane da Silva Dal Pizzol
Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2º andar
CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS
Tel./Fax: (51) 3308.5281
E-mail: tatiane.silva@ufrgs.br