



## ABORDAGEM DA FEBRE NAS CRIANÇAS. ESTUDO PITCH

Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302. Disponível em: [http://www.bmj.com/cgi/content/full/337/sep02\\_2/a1302](http://www.bmj.com/cgi/content/full/337/sep02_2/a1302) [acedido a 25/09/2008].

### Introdução

A febre, a manifestação mais comum de doença na idade pediátrica, é causa de desconforto para as crianças e de grande ansiedade para os pais.

Para o tratamento da febre, desde há já alguns anos, tornou-se uma prática frequente a prescrição, ao longo do dia, de doses alternadas de paracetamol e de ibuprofeno, embora não exista qualquer evidência científica de que a combinação destes dois fármacos seja a mais benéfica para as crianças.

Este estudo teve por objectivo investigar se o uso combinado de paracetamol com ibuprofeno, em crianças em tratamento ambulatorio, é mais eficaz no prolongar do tempo de apirexia e no alívio do desconforto associado à febre do que o uso isolado de cada um destes fármacos.

### Métodos

Realizou-se um ensaio aleatório, cego e multicêntrico. Foram convidados a participar todas as entidades do Serviço Nacional de Saúde Britânico (NHS) que forneciam cuidados primários a crianças em Bristol. O estudo decorreu entre os meses de Janeiro de 2005 e Maio de 2007. Os participantes foram recrutados directamente pelos investigadores, indirectamente pelos médi-

cos que aceitaram colaborar no estudo e por anúncios nos jornais e rádios locais.

Foram seleccionadas crianças entre os 6 meses e os 6 anos de idade que apresentassem temperaturas entre 37,8°C e 41°C e doenças susceptíveis de serem tratadas em ambulatório. Foram excluídas as crianças com necessidade de hospitalização; clinicamente desidratadas; com participação recente noutra estudo; que tivessem participado previamente no estudo; com intolerância, alergia ou contra-indicação conhecida aos fármacos em estudo; com doença crónica neurológica, cardíaca, pulmonar (à excepção da asma), hepática ou renal; ou cujos pais não soubessem ler ou escrever inglês.

As crianças foram divididas aleatoriamente em três grupos: ao grupo 1 foi administrado paracetamol associado ao ibuprofeno; ao grupo 2 foi administrado apenas paracetamol e ao grupo 3 apenas foi prescrito ibuprofeno.

As doses foram calculadas com base no peso da criança: paracetamol 15 mg/kg/dose cada 4-6 horas (máximo de 4 tomas/24 horas) e ibuprofeno 10 mg/kg/dose cada 6-8 horas (máximo de 3 tomas/24 horas).

A primeira toma foi designada por tempo 0 e administrada na presença de um enfermeiro envolvido no estudo. Entre as primeiras 4 horas e as 24 horas, o fármaco foi administrado de modo regular e, depois das 24, até às 48 horas, de acordo com os sintomas da criança. No período compreendido entre as 48 horas e os 5 dias subsequentes, os pais administraram o fármaco de acordo com os sintomas da criança.

Os principais resultados foram o tempo de apirexia nas primeiras 4 horas após a toma do antipirético e a proporção de crianças classificadas como «sem desconforto» 48 horas após o início da terapêutica.

Os resultados secundários foram obtidos em três momentos: o tempo necessário para conseguir a primeira descida da temperatura abaixo dos 37,2° C, nas primeiras 24 horas, o tempo de apirexia nas primeiras 24 horas, a proporção de crianças sem sintomas associados à febre às 24, 48 horas e aos 5 dias e, ainda, a presença de sintomas associados à febre às 48 horas e aos 5 dias. Os efeitos adversos foram sendo avaliados ao longo de todo o estudo.

Foram usados métodos de medição e registo digital da temperatura axilar a cada 30 segundos nas primeiras 24 horas. Seguindo as orientações que lhes haviam sido dadas, os pais anotaram os sintomas associados à febre, num diário de sintomas, tendo ainda registado a temperatura axilar e quaisquer efeitos adversos.

### Resultados

Participaram no estudo 35 serviços de saúde de Bristol. Foram recrutadas 156 crianças, sendo aleatorizadas 52 para cada grupo.

Em relação aos resultados primários, os investigadores encontraram uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao tempo de apirexia nas primeiras 4 horas entre o grupo 1 (média de 171,1 minutos) e o grupo 2 (média de 116,2 minutos), com uma diferença entre os grupos de 55,3 minutos (IC 95% 33,1 a 77,5;  $p < 0,001$ ). O mesmo não se verificou entre o grupo 1 e o grupo 3



(média de 156,0 minutos), com uma diferença de 16,2 minutos, a favor de terapêutica combinada (IC 95% 7,0 a 39,4;  $p=0,2$ ). Em relação à proporção de crianças classificadas como «sem desconforto», passadas 48 horas após o início da terapêutica, não foi encontrada qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Quanto aos resultados secundários, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na média de tempo de apirexia nas primeiras 24 horas. Assim, o grupo 1 apresentou, em relação ao grupo 2, mais 4,4 horas de apirexia (IC 95% 2,4 a 6,3;  $p<0,001$ ) e, em relação ao grupo 3, mais 2,5 horas (IC 95% 0,6 a 4,4;  $p=0,008$ ). Relativamente à primeira descida da temperatura abaixo dos 37,2°C nas primeiras 24 horas, registou-se uma diferença estatística entre o grupo 1 e o grupo 2, com uma média de 23 minutos no grupo 1 (IC 95% -44,9 a -2,2;  $p=0,025$ ), mas não entre o grupo 1 e o 3, com uma média de 3 minutos no grupo 1 (IC 95% -18,3 a 24,4;  $p>0,8$ ).

No que concerne à percentagem de crianças sem sintomas associados à febre às 24 horas, 48 horas e 5 dias e aos efeitos adversos, não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa. Os efeitos secundários mais frequentes foram a diarreia e os vômitos.

### Discussão

Os resultados indicam que, em crianças febris, nas primeiras quatro horas de febre, o uso combinado de paracetamol e ibuprofeno ou o uso isolado de ibuprofeno proporcionam um efeito mais rápido na redução da temperatura e um maior pe-

ríodo de apirexia comparativamente ao uso isolado de paracetamol.

Nas primeiras 24 horas, o uso combinado dos dois fármacos foi benéfico, resultando num aumento da apirexia, comparativamente ao uso isolado de cada um deles. Os autores não encontraram qualquer diferença entre os grupos, no que diz respeito ao alívio dos sintomas associados à febre nas primeiras 48 horas. Também os efeitos adversos não diferiram, entre os vários grupos.

Estes resultados sustentam que o ibuprofeno deve ser usado em detrimento do paracetamol, para uma mais acentuada e persistente descida da febre nas primeiras 4 horas. A decisão de iniciar a terapêutica apenas com o ibuprofeno ou de o associar à administração do paracetamol deve ter em conta, por um lado, os benefícios (período adicional de 2,5 horas de apirexia) e, por outro, os riscos decorrentes desta associação (potencial efeito de sobredosagem não intencional associada à complexidade do uso de dois fármacos). O ibuprofeno não deve ser ministrado a crianças desidratadas, ou em risco de desidratação, dado o maior risco de toxicidade renal.

O estudo teve como aspectos positivos a validade interna; a duração ter sido suficientemente longa para permitir uma comparação equitativa entre os múltiplos antipiréticos; o uso de um termómetro, com avaliação contínua da temperatura; e o facto de as crianças serem, maioritariamente, recrutadas e seguidas no seio da comunidade de Bristol. Quanto às limitações, o estudo não tinha um grupo placebo; a amostra apenas abrangia uma parcela da população total; não existe consenso

em relação à definição de febre; e foram suscitadas dúvidas quanto à capacidade para manter a ocultação em todas as ocasiões.

### Conclusão

Na primeira abordagem, o tratamento da febre nas crianças deve realizar-se com ibuprofeno. Deverão equacionar-se os eventuais benefícios e riscos da associação do paracetamol com ibuprofeno, durante as primeiras 24 horas do tratamento.

### Comentários

A leitura crítica do artigo suscita alguns comentários. Não é feita, no referido artigo, qualquer referência à escala de desconforto utilizada durante a realização do estudo. O número de casos e as dúvidas dos autores relativamente à representatividade da amostra impedem que possamos estabelecer generalizações. Nas conclusões, não se tem em consideração que um dos objectivos do estudo consistia no alívio sintomático do mal-estar associado à febre na idade pediátrica e não se faz, igualmente, qualquer referência ao facto de o estudo não demonstrar que a redução da febre, durante mais tempo, provoca um maior alívio nas crianças.

Assim, tendo em atenção que a febre é um sintoma que, na maior parte dos casos, não é perigoso, são necessárias mais evidências, antes de se recomendar/prescrever o uso generalizado de ibuprofeno combinado com paracetamol nas crianças com febre.

Gema Ponce  
USF Rodrigues Miguéis  
CS Benfica  
Marta Astrid Chaves  
CS Sete Rios