

Comparison of antipyretic effectiveness of equal doses of rectal and oral acetaminophen in children

Comparação da eficácia de doses iguais de acetaminofeno retal e oral em crianças

Sedigha Akhavan Karbasi¹, Moneyreh Modares-Mosadegh², Motahharez Golestan¹

Resumo

Objetivo: Comparar uma dose de acetaminofeno oral e retal e avaliar a aceitabilidade do acetaminofeno retal, uma vez que o acetaminofeno oral e retal é amplamente usado como agente antipirético em crianças com febre e a eficiência comparativa dessas duas preparações não está bem estabelecida.

Métodos: Neste estudo prospectivo de grupos paralelos, foram incluídas 60 crianças admitidas na emergência ou clínica ambulatorial pediátrica em um hospital terciário, com idade entre 6 meses e 6 anos e com temperatura retal acima de 39 °C. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de mesmo tamanho. O grupo 1 recebeu 15 mg/kg de acetaminofeno retal, e o grupo 2 recebeu a mesma dose oralmente. A temperatura foi registrada no tempo zero e 1 e 3 horas após administração da droga.

Resultados: No primeiro grupo, a redução média de temperatura, 1 e 3 horas após administração do acetaminofeno, foi de 1,07±0,16 (p < 0,001) e 1,74±0,25 °C (p < 0,001), respectivamente, e no segundo grupo foi de 1,98±0,19 (p < 0,001) e 1,70±0,14 °C (p < 0,001), respectivamente (p > 0,05).

Conclusão: As preparações oral e retal de acetaminofeno têm eficácia antipirética equivalente em crianças. A via retal mostrou ser tão aceitável quanto a oral entre os pais.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(3):228-232: Acetaminofeno oral, acetaminofeno retal, febre.

Introdução

A febre é um sintoma comum em crianças e é considerada a causa mais prevalente de busca por tratamento médico¹⁻⁴. De fato, ela geralmente é uma reação natural a muitas infecções. Entretanto, outros fatores também podem aumentar a temperatura corporal⁵.

Os pais de crianças com febre costumam sofrer de "fobia de febre". Isso pode levar a uma superdosagem de antipiréticos⁶⁻⁸, embora temperaturas menores de 39°C não precisem ser tratadas⁹⁻¹².

Abstract

Objective: To compare a dose of oral and rectal acetaminophen and to evaluate acceptability of rectal acetaminophen, since oral and rectal acetaminophen is widely used as an antipyretic agent in febrile children and the comparative effectiveness of these two preparations is not well established.

Methods: In this prospective parallel group designed study, 60 children who presented to the emergency department or outpatient pediatric clinic at a tertiary hospital and aged from 6 months to 6 years with rectal temperature over 39 °C were enrolled. Patients were randomly assigned to two equal-sized groups. Group 1 received 15 mg/kg acetaminophen rectally and group 2 received the same dose orally. Temperature was recorded at baseline and 1 and 3 hours after drug administration.

Results: In the first group, mean decrease in temperature, 1 and 3 hours after administration of acetaminophen was 1.07±0.16 (p < 0.001) and 1.74±0.25 °C (p < 0.001), respectively, and in the second group it was 1.98±0.19 (p < 0.001) and 1.70±0.14 °C (p < 0.001), respectively (p > 0.05).

Conclusion: Rectal and oral acetaminophen preparations have equal antipyretic effectiveness in children. The rectal route proved to be as acceptable as the oral one among parents.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(3):228-232: Oral acetaminophen, rectal acetaminophen, fever.

O acetaminofeno é a droga mais frequentemente usada para reduzir a febre em crianças^{1,2,9,10}. Ele é seguro em doses padrão de 10-15 mg/kg e pode ser usado retal ou oralmente^{1-3,10}.

Demonstrou-se que o acetaminofeno oral é absorvido em 30 a 60 min. Na verdade, as propriedades farmacocinéticas de uma dose única oral de acetaminofeno são conhecidas^{13,14}. Apesar disso, a farmacocinética de sua dose única retal não está bem estabelecida, uma vez que a absorção é prolongada

1. MD. Assistant Professor, Department of Pediatrics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Irã.
2. PharmD. Lecturer, Department of Pharmacology, Shahid Sadoughi University Medical Sciences, Yazd, Irã.

Apoio financeiro: Este estudo foi inteiramente financiado pela Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Irã.

Não há conflitos de interesse a declarar em relação à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Karbasi SA, Modares-Mosadegh M, Golestan M. Comparison of antipyretic effectiveness of equal doses of rectal and oral acetaminophen in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(3):228-232.

Artigo submetido em 27.08.09, aceito em 27.01.10.

doi:10.2223/JPED.1992

e depende do tamanho do supositório, composição basal e taxa de dissoluções¹⁵. Além disso, evidências revelaram que a concentração sérica antipirética de 15-20 µg/mL não poderia ser atingida com uma dose retal de 10-15 mg/kg, sendo necessária uma dose retal de 30-45 mg/kg¹⁵⁻¹⁹.

Em algumas circunstâncias, a preparação retal é utilizada, como quando o paciente está vomitando ou o médico ou pais preferem a via retal²⁰. Embora diversas investigações tenham sido conduzidas sobre o acetaminofeno, não se sabe se doses iguais de acetaminofeno oral e retal têm eficácia semelhante na redução da febre. De fato, com relação à eficácia comparativa dessas duas preparações, foram relatados resultados contraditórios por diferentes estudos. Enquanto algumas investigações mostraram que o acetaminofeno oral foi mais eficaz do que a forma retal²¹, outras constataram que tiveram efeitos semelhantes²⁰⁻²³.

Portanto, este estudo foi realizado para comparar a eficácia antipirética da dose padrão de 15 mg/kg de acetaminofeno administrada oral ou retalmente. Também avaliamos a aceitabilidade do acetaminofeno retal entre pais de crianças jovens.

Métodos

Este é um ensaio clínico randomizado com grupos paralelos. Foi conduzido no Hospital Médico Shahid Sadoughi, um hospital terciário pertencente à Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Irã. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade, e foi obtido um consentimento informado de todos os pais.

Crianças com febre admitidas na emergência ou clínica ambulatorial pediátrica do hospital, com idade entre 6 meses e 6 anos e com temperatura retal ≥ 39 °C, foram abordadas para inclusão no estudo. Os critérios de exclusão incluíram as seguintes condições: nível reduzido de consciência, alergia conhecida ao acetaminofeno, qualquer condição que impedisse administração oral ou retal de drogas, malignidade conhecida, diarreia ou vômitos nas últimas 24 horas ou que houvessem usado qualquer antipirético e antibiótico nas 24 horas antes do início do estudo. Pacientes foram excluídos caso vomitassem acetaminofeno em 20 minutos, não retivessem o supositório por, pelo menos, 30 minutos, ou se necessitassem de outro antipirético ou antibiótico.

Usando uma tabela aleatória gerada por computador, os sujeitos foram distribuídos em um dos dois grupos. No primeiro grupo, 15 mg/kg de acetaminofeno foram administrados retalmente, e o segundo grupo recebeu 15 mg/kg de acetaminofeno oralmente.

Em um questionário codificado, foram registrados peso, sexo e idade das crianças em meses. Anteriormente à administração do acetaminofeno, a temperatura retal foi mensurada por um clínico geral usando um termômetro digital com proteções de sonda descartáveis de uso único (Omron ProTemp) no departamento de emergência pediátrica ou no setor de pediatria. O mesmo termômetro foi usado durante todo o estudo, e somente a proteção da sonda foi descartada após cada uso. Se a temperatura

estivesse acima de 39 °C, então uma enfermeira treinada administrava a dose de acetaminofeno calculada com base no peso, por via retal ou oral, de acordo com a alocação do paciente. O mesmo médico mensurava e registrava as temperaturas retais 60 e 180 minutos após a administração da droga.

As doses prescritas foram preparadas pelo farmacêutico do Departamento de Pediatria do hospital. Para administração retal, foram empregados supositórios lipofílicos. Uma vez que o ingrediente ativo é distribuído igualmente pelo supositório, quando metade dele era necessária, cortava-se o supositório ao meio longitudinalmente usando um bisturi aquecido. Além disso, quando necessário por exigência de dose, parte do supositório era cortada ainda mais uma vez transversalmente. Cada parte foi pesada por uma balança digital sensível para garantir que eram cortados adequadamente. A seguir, eram embalados em folha de alumínio e mantidos no refrigerador para uso em 30 dias. Usando todo ou parte dos supositórios, doses entre 14 e 16 mg/kg foram fornecidas às crianças. Após lubrificação adequada, a enfermeira inseria o supositório, passando do esfíncter interno²³.

Para a via oral, usou-se um xarope contendo 120 mg/5 mL de acetaminofeno. A dose foi calculada em mg, sendo depois convertida para mL. A dose exigida foi dada através de uma seringa estéril calibrada.

O médico que controlava a temperatura, o farmacêutico e o estatístico eram cegos quanto à alocação do tratamento.

Para avaliação de satisfação parental com cada uma das vias de administração, uma escala visual analógica de 10 cm foi preenchida por cada pai após mensuração da última temperatura²³.

Análise estatística

O desfecho primário foi redução média de temperatura 60 e 180 min após administração da droga. O tamanho amostral foi calculado para atingir um alfa de 0,05 e um poder de 80% para detectar uma diferença de 0,5 °C de mudança de temperatura média entre os grupos. O tamanho amostral estimado foi de 22±2 pacientes por grupo. Entretanto, para permitir abandono dos sujeitos, 30 pacientes foram incluídos em cada grupo.

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa SPSS, versão 12.0. Para detectar diferença significativa de temperatura entre os grupos, aplicou-se o teste *t* de Student e avaliaram-se mudanças de temperatura entre um grupo usando o teste *t* pareado. Planejou-se a análise por intenção de tratar, e a significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

O nível de satisfação de cuidado foi comparado entre os pais de pacientes que receberam a medicação via oral *versus* aqueles cujas crianças receberam acetaminofeno retal usando o teste da soma de postos de Wilcoxon (ou estatística de Mann-Whitney). Esse teste foi selecionado porque não se esperava que os dados de uma escala visual analógica atendessem à suposição de normalidade.

Resultados

De setembro de 2007 a maio de 2008, foram recrutados 60 pacientes neste estudo: 30 pacientes receberam 15 mg/kg de acetaminofeno retal (primeiro grupo), e 30 sujeitos receberam 15 mg/kg de acetaminofeno oral (segundo grupo). Cinquenta e quatro pacientes foram tratados na clínica ambulatorial, sendo dispensados após 3 horas. Seis pacientes foram hospitalizados, e o acetaminofeno foi parte do regime de tratamento. No entanto, esses pacientes não receberam antibióticos nem drogas que alteram a temperatura durante o período do estudo. Três pacientes no primeiro grupo (via retal) e quatro do segundo grupo (via oral) não concluíram o estudo, porque seus pais preferiram sair da clínica antes do término do estudo.

As características demográficas dos dois grupos estão listadas na Tabela 1. Não houve diferenças significativas entre eles com relação à idade, gênero e temperatura basal.

Conforme ilustrado na Tabela 2, no primeiro grupo, 1 hora após administração da droga, a temperatura média caiu de $39,53 \pm 0,32$ para $38,46 \pm 0,30$ °C ($p < 0,001$) e, após 3 horas, atingiu $37,80 \pm 0,32$ °C, o que foi significativamente diferente da temperatura basal ($p < 0,001$). No segundo grupo, após 1 hora, a temperatura média foi reduzida de $39,55 \pm 0,32$ para $38,57 \pm 0,39$ °C ($p < 0,001$), atingindo $37,86 \pm 0,32$ °C após 3 horas ($p < 0,001$) (Tabela 2). Deve-se mencionar que a redução de temperatura entre 1 e 3 horas foi significativamente diferente nos dois grupos ($p < 0,05$).

As diferenças em redução média estão ilustradas na Tabela 3. Houve uma diferença significativa entre os dois grupos com relação à redução de temperatura na primeira hora, conforme avaliado pela ANOVA ($p = 0,036$). Apesar disso, essa diferença não foi clinicamente importante. De fato, durante esse período, a diferença em declínio médio de temperatura entre os dois grupos foi de 0,09 °C. Além disso,

Tabela 1 - Características dos pacientes do estudo

	Grupo 1 (n = 27) (15 mg/kg retal)	Grupo 2 (n = 26) (15 mg/kg oral)	p
Gênero (feminino)	12 (40%)	12 (40%)	
Peso (kg)	12±3,1	13±3,9	0,83
Idade (meses)	24,5±18,4	27±19,9	0,69
Temperatura basal (°C)	39,5±0,31	39,6±0,32	0,50

Tabela 2 - Temperatura média 1 e 3 horas após administração de acetaminofeno

	n	Temperatura basal (°C)	Temperatura após 1 hora (°C)	p	Temperatura após 3 horas (°C)	p*	p†
Grupo 1 (15 mg/kg, retal)	27	39,53±0,32	38,46±0,30	< 0,001	37,80±0,32	< 0,001	< 0,01
Grupo 2 (15 mg/kg, oral)	26	39,55±0,32	38,57±0,39	< 0,001	37,86±0,32	< 0,001	< 0,01

* Diferença entre temperatura basal e temperatura após 3 horas.

† Diferença entre temperatura em 1 e 3 horas.

Tabela 3 - Média de redução de temperatura 1 e 3 horas após administração de acetaminofeno nos dois grupos

	Redução de temperatura após 1 hora (°C)	p	Redução de temperatura após 3 horas (°C)	p
Grupo 1 (15mg/kg, retal)	1,07±0,16 (0,8-1,4)		1,7±0,25 (1,4-2,8)	
Grupo 2 (15mg/kg, oral)	0,9±0,19 (0,6-1,4)	0,036	1,7±0,14 (1,4-2,0)	0,393

Os valores estão expressos como média ± desvio padrão (mínimo-máximo).

a análise de variância não revelou diferença significativa em diminuição de temperatura média entre os dois grupos 3 horas após administração da droga ($p = 0,393$).

A análise de escores da escala visual analógica para satisfação dos pais com a via de administração do acetaminofeno não revelou diferenças significativas entre as vias oral e retal ($p = 0,43$, mediana para retal 93 de 100 e, para oral, 86 de 100).

Discussão

O acetaminofeno tem sido amplamente utilizado como antipirético em crianças. Embora as formas retal e oral tenham sido eficazes como agentes de redução de febre, ainda há controvérsia em relação à efetividade antipirética comparativa de doses iguais das duas preparações.

Consequentemente, decidimos comparar a efetividade de 15 mg/kg de acetaminofeno retal e oral. Deve-se ressaltar que, por haver uma fraca relação entre concentração de acetaminofeno e declínio de temperatura, não mensuramos seu n vel^{4,23}.

Neste estudo, os efeitos antipiréticos de doses iguais de acetaminofeno retal e oral (15 mg/kg) foram estatisticamente significativos 60 min após administração da droga ($p = 0,036$). Contudo, a diferença de redução média de temperatura entre os dois grupos foi de 0,09  C, não sendo clinicamente importante. Portanto, pode-se deduzir que ambas as preparações têm efetividade semelhante na redução da temperatura após 1 hora. Além disso, os efeitos das duas terapias foram análogos após 180 min ($p = 0,39$). Desta forma, os efeitos antipiréticos das formas retal e oral de 15 mg/kg de acetaminofeno são semelhantes em 1 e 3 horas após a administração da droga.

Estudos anteriores sobre a comparação dos efeitos antipiréticos do acetaminofeno retal e oral tiveram resultados conflitantes. Leary et al. mostraram que o acetaminofeno oral foi mais efetivo do que a preparação retal para reduzir a temperatura de crianças com febre²¹. Entretanto, foi utilizada a temperatura axilar, que não   confi vel²⁴. Em um estudo conduzido por Keinanen et al., o acetaminofeno oral foi mais efetivo e seu efeito foi observado mais rapidamente²⁵. Não obstante, esse estudo não foi randomizado e administrou-se uma baixa dose de 10 mg/kg de acetaminofeno. Em adição, usaram o supositório com base de polietileno glicol, o qual já se mostrou inferior ao supositório lipofílico em crianas²³.

Em outro estudo, 15 mg/kg de acetaminofeno foram administrados por tubo gástrico ou retalmente para pacientes com febre após cirurgia card cia. As reduções de temperatura foram semelhantes nos dois grupos²⁶. Da mesma forma, em um estudo randomizado, Vernon et al. não relataram diferença entre acetaminofeno retal e oral em uma dose de 15 a 20 mg/kg²².

Scolnik et al. encontraram efeitos antipiréticos semelhantes com o 15 mg/kg de acetaminofeno retal e oral. Além disso, observaram que o dobro da dose de acetaminofeno retal para 30 mg/kg não produzia nenhum efeito adicional sobre a dose de 15 mg/kg dada retalmente²³. Entretanto, esse estudo não foi cego e cada grupo continha apenas 23-24

pacientes. Talebian et al. não encontraram diferença entre 10-15 mg/kg de acetaminofeno retal e oral²⁷.

Resultados de um estudo conduzido por Nabalus et al. não revelaram diferença nos efeitos defervescentes de 15 mg/kg de acetaminofeno retal e oral e a dose retal de 35 mg/kg²⁰. No entanto, esse estudo foi realizado entre pacientes hospitalizados, muitos dos quais receberam antibióticos. Além do mais, havia uma ampla variação de idade, entre 6 meses e 13 anos, e apenas 16-18 sujeitos em cada grupo.

Os pais ficaram tão satisfeitos com a via de administração retal do acetaminofeno quanto com a oral, embora esses resultados possam ter sido diferentes se eles próprios tivessem inserido o supositório. Além disso, uma recomendação da Academia Americana de Pediatria⁶ não incentiva o uso do acetaminofeno retal por pais, a menos que instruções específicas sejam fornecidas pela equipe médica. Desta forma, essa via pode ser considerada, principalmente em condições em que a via oral apresenta dificuldades, como quando a criança está vomitando ou cuspidando medicamentos orais.

Conclusão

As preparações oral e retal de acetaminofeno têm eficácia antipirética equivalente em crianças. A via retal mostrou ser tão aceitável quanto a oral entre os pais.

Referências

1. Lorin ML. Fever. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. Text book of pediatrics infectious disease. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 100-5.
2. Keith RP. Fever. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 1084-7.
3. Jenson HB, Baltimore RS. Infectious disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson Essential of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 446-50.
4. Tr luyer JM, Tonnelier S, d'Athis P, Leclerc B, Jolivet-Landreau I, Pons G. Antipyretic efficacy of an initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15-mg/kg maintenance dose. Pediatrics. 2001;108:E73.
5. Bachur R. Fever: Approach to the febrile child. In: Green-Hernandez C, Singleton JK, Aronson DZ, editors. Primary care pediatrics. Philadelphia: Lippincott; 2001. p. 343-57.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. Pediatrics. 2001;108:1020-4.
7. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. J Pediatr. 1998;132:22-7.
8. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, McDiarmid S, Vargas J, Rosenthal P, et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. J Pediatr. 1997;130:300-4.
9. 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.
10. Amdekar YK. Rational use of antipyretics. Indian Pediatr. 2003;40:541-4.

11. Pierma J, Auria D. Fever. In: Fox JA, editor. *Primary health care of infants, children & adolescents*, 2nd ed. St.Louis: Mosby; 2002. p. 704-5.
12. Russell FM, Shann F, Curtis N, Mulholland K. *Evidence on the use of paracetamol in febrile children*. Bull World Health Organ. 2003;81:367-72.
13. 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.
14. Roberts LJ, Morrow JM. Analgesic-Antipyretic and anti-inflammatory agents. In: Goodman LS, Gilman A. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 703-4.
15. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, et al. *Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations*. Anesthesiology. 1997;87:244-52.
16. van der Marel CD, van Lingen RA, Pluim MA, Scoones G, van Dijk M, Vaandrager JM, et al. *Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery*. Clin Pharmacol Ther. 2001;70:82-90.
17. Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, Henthorn TK, Hall SC, Coté CJ. *Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: a 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations*. Anesthesiology. 2001;94:385-9.
18. Hahn TW, Henneberg SW, Holm-Knudsen RJ, Eriksen K, Rasmussen SN, Rasmussen M. *Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children*. Br J Anaesth. 2000;85:512-9.
19. Montgomery CJ, McCormack JP, Reichert CC, Marsland CP. *Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg⁻¹) rectal acetaminophen in children*. Can J Anaesth. 1995;42:982-6.
20. Nabulsi M, Tamim H, Sabra R, Mahfoud Z, Malaeb S, Fakhri H. *Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial [ISRCTN11886401]*. BMC Pediatr. 2005;5:35.
21. Leary PM, Walker KG, van der Meulen W. *Antipyretic effect of oral v. rectal paracetamol*. S Afr Med J. 1997;87:1708.
22. Vernon S, Bacon C, Weightman D. *Rectal paracetamol in small children with fever*. Arch Dis Child. 1979;54:469-70.
23. Scolnik D, Kozer E, Jacobson S, Diamond S, Young NL. *Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children*. Pediatrics. 2002;110:553-6.
24. Anagnostakis D, Matsaniotis N, Grafakos S, Sarafidou E. *Rectal-axillary temperature difference in febrile infants and children*. Clin Pediatr (Phila). 1993;32:268-72.
25. Keinänen S, Hietula M, Similä S, Kouvalainen K. *Antipyretic therapy. Comparison of rectal and oral paracetamol*. Eur J Clin Pharmacol. 1977;12:77-80.
26. Hopkins CS, Underhill S, Booker PD. *Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery*. Arch Dis Child. 1990;65:971-6.
27. Talebian A, Sherkatolabbasieh HR, Arbabi M, Moosavi GH. *A Comparison of oral versus normal and high dose rectal acetaminophen for reducing fever in children*. Feyz J Kashan Univ Med Sci. 2005;8:1-5.

Correspondência:
Motahhreh Golestan
Department of Pediatrics, School of Medicine
Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd - Irã
Tel: +98 (913) 152.4083
Fax: +98 (351) 822.4100
E-mail: golestan@ssu.ac.ir