

Utilizarea ibuprofenului în febră, durere și inflamație la copii

Simona Negreș

Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de
Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

REZUMAT

Ibuprofenul este un antiinflamator nesteroidian (AINS) din clasa derivaților de acid propionic, utilizat astăzi pe scară largă atât la adulți, cât și la copii, pentru tratamentul durerii, febrei și inflamației de diverse etiologii. Studii clinice randomizate, controlate activ sau cu placebo, susțin eficacitatea ibuprofenului, administrat ca monoterapie sau în asocieri, în doză unică sau doze repetate, în aceste stări patologice. Datele de siguranță publicate în literatură arată faptul că ibuprofenul este unul dintre cele mai utilizate AINS – pe de o parte datorită eficacității, iar pe de altă parte datorită profilului redus de reacții adverse.

Cuvinte cheie: ibuprofen, durere, inflamație, febră, copii, paracetamol, otalgie, dureri în gât

INTRODUCERE

Ibuprofenul este cel mai utilizat medicament din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene pentru tratamentul inflamației, febrei și al durerii ușoare sau moderate, având un profil de siguranță crescut. Mecanismul principal prin care reduce febra, inflamația și durerea la copii constă în scăderea sintezei de prostaglandine proinflamatoare la nivel central și periferic.

Eficacitatea ibuprofenului ca analgezic și antipiretic la copii

Eficacitatea ibuprofenului a fost evaluată comparativ cu alte medicamente antipiretice: paracetamol, noraminofenazonă, ketoprofen, la copii febrili (cu febră cauzată de infecții virale sau bacteriene). În aceste studii, pacienții pediatrici au primit o scară largă de doze de ibuprofen: 4-5-10-15 mg/kg corp/doză, în funcție de vârsta acestora. Rezultatele studiilor clinice au arătat că ibuprofenul este eficient în reducerea febrei, durerii și inflamației, cu un debut mai rapid al efectului și cu menținerea acestuia timp de 6 ore. Alte studii au evaluat regimuri de tratament prin alternarea administrării de ibuprofen și paracetamol comparativ cu monoterapia.

Rezultatele acestora sunt controversate, unele susținând o eficacitate superioară pentru terapia alternativă, iar altele infirmând acest lucru. Alte studii efectuate la copii au subliniat reducerea incidenței reacțiilor adverse date de vaccinare prin administrarea profilactică a ibuprofenului (12,20) în doze de 10-15 mg/kg/doză. În tabelul 1 sunt redate câteva dintre studiile comparative de eficacitate, mai recente, ale ibuprofenului la copii.

Cea mai recentă citare din literatură este o meta-analiză publicată de Poddighe et al. (2018) (28) în *Pediatric Emergency*, care are un titlu sugestiv: „Ibuprofenul în controlul durerii la copii – nouă valoare pentru o moleculă veche”. Autorii și-au propus să discute dovezile actuale, publicate în bazele de date PubMed și Medline în perioada 1985-2017, privind utilizarea ibuprofenului în condiții clinice specifice diferite și să realizeze o comparație cu paracetamolul și/sau codeina conform studiilor disponibile. S-au avut în vedere următoarele indicații pediatrice: dureri de gât, dureri de urechi, dureri dentare, dureri de cap, dureri musculo-scheletice posttraumatice și dureri postoperatorii.

Pentru durerea de gât au fost selectate două studii dublu-orb randomizate placebo-controlate (SDORC) (3,32), care au comparat eficacitatea ibu-

TABELUL 1. Studii clinice de eficacitate ale ibuprofenului pentru tratarea durerii, febrei și inflamației la copii

Referința	Obiectivul studiului	Concluzii
Perrot și colab., 2004 (26)	Investigarea eficacității și siguranței ibuprofenului la copii (186) febrili compara cu paracetamolul	La copii, dozele unice de ibuprofen (4-10 mg/kg) și paracetamol (7-15 mg/kg) au avut o eficacitate și siguranță similară pentru ameliorarea durerii moderat-severe. Ibuprofenul (5-10 mg/kg) a fost mai eficient decât paracetamolul (10-15 mg/kg) la 2, 4 și 6 ore după tratament.
Goldman și colab., 2004 (9)	Compararea efectului analgezic înainte administrării ibuprofenului și paracetamolului la copii febrili.	Au fost analizate publicații din bazele de date MEDLINE (1966-2003) și EMBASE (1988-2003). Ibuprofenul a fost mai eficient decât paracetamolul în reducerea febrei după o singură doză, cu menținerea efectului 6 ore post-tratament.
Hay și colab., 2009 (11)	Compararea eficacității analgezice a paracetamolului (15 mg/kg; 4 doze/24 ore) și ibuprofenului (10 mg/kg; 3 doze/24 ore) la copii febrili ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$; $< 40^{\circ}\text{C}$).	Ibuprofenul a fost mai eficient și mai rapid în reducerea febrei la copii, compara cu paracetamolul.
Paul și colab., 2010 (25)	Studiu comparativ de eficacitate pentru evaluarea efectului analgezic la copii cu 3 regimuri de tratament: ibuprofen în monoterapie, ibuprofen combinat cu paracetamol, ibuprofen urmat de paracetamol (perioada de observare 6 ore).	Eficacitatea a fost mai mare în cazul aplicării schemelor de tratament cu asocieri între ibuprofen și paracetamol.
Sarell și colab., 2006 (30)	Compararea eficacității analgezice a ibuprofenului (5 mg/kg la 8 ore) și paracetamolului (12,5 mg/kg la 6 ore) ca monoterapie sau ca terapie alternantă (ambele medicamente) la copii cu vârsta cuprinsă între 6-36 luni.	Tratamentul alternant cu paracetamol 12,5 mg/kg și ibuprofen 5 mg/kg administrate la 4 ore s-a dovedit mai eficient în reducerea febrei compara cu monoterapia.
Magni și colab., 2011 (18)	Compararea eficacității și siguranței ibuprofenului și noraminofenazonei la copii (80) febrili cu vârsta cuprinsă între 6 luni-8 ani.	O doză unică de ibuprofen a avut o eficacitate analgezică superioară noraminofenazonei.
Wong și colab. 2014 (36)	Compararea eficacității monoterapiei cu ibuprofen sau paracetamol cu un regim în care cele două medicamente se administrează alternativ.	Ibuprofenul și paracetamolul administrate ca monoterapie au redus la fel de eficient febra compara cu administrare alternativă.

profenului cu placebo și paracetamol și care au concluzionat că ambele medicamente au fost la fel de eficiente. Concluzii similare au reieșit dintr-o meta-analiză mai recentă (27) asupra siguranței și eficacității ibuprofenului și paracetamolului atât la copii, cât și la adulți.

Ambele medicamente sunt recomandate în câteva ghiduri pentru acest tip de durere fără a se decide încă o abordare unitară sub forma terapiei combinate. În cazuri selectate, cu componentă exudativă majoră și/sau adenopatie locală, inclusiv în faringita cu streptococ din grupul A, ibuprofenul este preferat datorită proprietăților sale antiinflamatorii (5).

Pentru **otalgie** s-a luat în considerare studiul publicat de Bertin și colab. (1991) (3), care a inclus 219 copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani) cu otită medie, tratați cu ibuprofen timp de 48 de ore. Eficacitatea celor două substanțe active a fost comparabilă.

O evaluare sistematică a literaturii recente (33) privind eficacitatea paracetamolului și antiinflamatoarelor nesteroidiene, inclusiv ibuprofenul, în **tratatamentul otitei medii** a concluzionat echivalența

terapeutică a ambelor medicamente la 24 și 48 ore, fără diferențe în ceea ce privește profilul de reacții adverse. Mai mult decât atât, nu s-a documentat superioritatea combinației ibuprofen-paracetamol față de monoterapie.

Pentru **durerea dentară** (dată de carii sau după proceduri stomatologice), ibuprofenul s-a dovedit a fi mai eficient față de paracetamol (1). De subliniat este un studiu pediatric efectuat pe copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani, cu dureri dentare, în care ibuprofenul a controlat durerea la fel de eficient ca și asocierea paracetamol-codeină (23). Un alt studiu pediatric, efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani supuși unor proceduri stomatologice, a comparat ibuprofenul și paracetamolul în durerea dentară la copii. Acest studiu a arătat că o doză de ibuprofen de 400 mg administrată înaintea intervenției și una identică la 6 ore după aceasta a asigurat o reducere a durerii mai mare decât schema similară cu 1.000 mg de paracetamol (6).

Pentru **faza acută a durerii de cap în copilărie**, paracetamolul și ibuprofenul sunt cele mai folosite (13,31). Mai multe studii clinice au demonstrat efi-

cacitatea ibuprofenului în reducerea cefaleei în 2 ore postadministrare (3,8). Doar câteva studii au comparat ibuprofenul (10 mg/kg) cu alte medicamente. Dintre acestea, studiul condus de Hämäläinen și colab. (1997) (10) a comparat eficacitatea ibuprofenului cu placebo și cu paracetamolul (15 mg/kg), concluzionând că eficacitatea ibuprofenului a fost mai mare comparativ cu paracetamolul.

Pentru **durerea musculo-scheletică posttraumatică**, ibuprofenul s-a dovedit de asemenea foarte util (15). Cea mai recentă evaluare sistematică (16) a literaturii a selectat 8 studii clinice controlate, randomizate (SDORC), în care au fost înrolați 1.169 de copii (cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani). Această evaluare a arătat că ibuprofenul este un analgezic mai intens comparativ cu paracetamolul sau codeina, fiind echivalent cu asocierea dintre cele două substanțe active și cu mai puține efecte adverse. Un studiu publicat de Clark și colab. (2007) (6) privind tratarea durerii acute din trauma musculo-scheletică la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani), în care s-au administrat doze unice de paracetamol (15 mg/kg), ibuprofen (10 mg/kg) și codeină (1 mg/kg), a arătat o mai mare îmbunătățire a scorului durerii după administrarea ibuprofenului față de celelalte două medicamente. Alt studiu clinic (7), efectuat pe 336 de copii cu afectare musculo-scheletică și fracturi ale membrilor, a subliniat o reducere echivalentă a durerii pentru ibuprofen și pentru asocierea paracetamol-codeină, dar cu mai multe reacții adverse în cazul asocierii celor două substanțe active. În 2014, Poonai și colab. (29) au comparat acțiunea analgezică a morfinei și ibuprofenului la 134 copii cu fracturi necompliate de membre, concluzionându-se că eficacitatea analgezică a fost comparabilă.

Pentru **durerea postchirurgicală** se pornește de la constatarea că 40-60% dintre cazurile de sindroame dureroase după intervenții la copii sunt subtratate din cauza dificultății estimării intensității durerii la nou-născut și copilul mic, reticentei în fața potențialelor reacții adverse, precum și numărului mic de analgezice aprobate pentru uz pediatric (4).

Siguranța ibuprofenului în administrarea la copii

Pentru ibuprofen, unul dintre cele mai studiate AINS la această categorie de subpopulație, a fost identificat cel mai mare profil de siguranță și eficacitate (14,27). În lumina recentelor limitări privind folosirea opioidelor impuse de EMEA (2015) și FDA (2017), reconsiderarea diferitelor analgezice

include, în mod clar avantajos, ibuprofenul. În 2003, Kokki (30) a evaluat eficacitatea ibuprofenului în prevenirea durerii după intervenții minore pentru hernii, fimoză, hidrocel și hipospadias prin randomizarea a 81 copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani) care au primit ibuprofen rectal sau placebo în timpul anesteziei. Ibuprofenul a redus semnificativ durerea în primele ore după proceduri și, de asemenea, a redus consumul de morfină (rezultate similare au fost obținute și de Stewart și colab., 2012) (35). Dacă studii mai vechi (34) au comparat eficacitatea ibuprofenului cu asocierea paracetamol/codeină, avantajând asocierea în privința riscului redus de sângerare; cercetări retrospective recente (2,8,17,21) au confirmat eficacitatea analgezică a ibuprofenului la copii în durerea postchirurgicală și au infirmat creșterea riscului de sângerare.

Alte trei studii prospective la pacienți pediatrici au evaluat siguranța și eficacitatea ibuprofenului în durerea postamigdalectomie la:

- Copii cu vârsta de 6-14 ani tratați cu ibuprofen (24 mg/kg/zi), paracetamol (48 mg/kg/zi) sau asocierea alternantă a celor două medicamente timp de 48 ore după intervenție (22). Studiul a demonstrat echivalența analgezică a celor trei regimuri de tratament.
- Copii amigdalectomizați cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani tratați cu ibuprofen iv (10 mg/kg) sau placebo (24). Studiul clinic a constatat o reducere semnificativă a utilizării fentanilului fără risc de complicații, inclusiv de sângerare post chirurgicală.
- Copii în vârstă de 1-10 ani cu necesitate de amigdalectomie și/sau adenoidectomie care au primit ibuprofen sau asocierea paracetamol/morfină (29). Rezultatele studiului au arătat o eficacitate analgezică similară, cu avantajul lipsei deprimării respiratorii induse de morfină, în cazul utilizării ibuprofenului.

Alte cercetări recente au poziționat utilizarea ibuprofenului ca opțiune validă de reducere a utilizării opioidelor în tratarea durerii după asemenea intervenții (19,34).

Într-un studiu prospectiv, placebo controlat, randomizat, dublu-orb, pentru a compara eficacitatea administrării profilactice a ibuprofenului, paracetamolului sau placebo pentru reducerea durerii post-extracție dentară la copii (45 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani), rezultatele au evidențiat o eficacitate superioară pentru ibuprofen, la care s-au înregistrat scoruri mai mici ale durerii ($p < 0,05$) comparativ cu paracetamolul.

CONCLUZII

Ibuprofenul este un inhibitor neselectiv al COX1 și COX2 și este utilizat la copii pe scară largă, în tratamentul febrei și durerii de diferite etiologii. Li-

teratura de specialitate conține date vaste care susțin siguranța și eficacitatea ibuprofenului administrat ca medicament OTC.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Ashley PF, Parekh S, Moles DR, Anand P, MacDonald LC. Preoperative analgesics for additional pain relief in children and adolescents having dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 8;(8):CD008392.
- Bedwell JR, Pierce M, Levy M, Shah RK. Ibuprofen with acetaminophen for postoperative pain control following tonsillectomy does not increase emergency department utilization. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Dec;151(6):963-6.
- Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr*. 1991 Nov;119(5):811-4.
- Brasher C, Gafous B, Dugue S, Thiollier A, Kinder J, Nivoche Y, Grace R, Dahmani S. Postoperative pain management in children and infants: An update. *Paediatr Drugs*. 2014 Apr;16(2):129-40.
- Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, Esposito S, Felisati G, Galli L, Landi M, Speciale AM, Bonsignori F, Marchisio P, de Martino M; Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther*. 2012 Jun;34(6):1442-1458.e2.
- Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):460-7.
- Drendel AL1, Gorelick MH, Weisman SJ, Lyon R, Brousseau DC, Kim MK. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Ann Emerg Med*. 2009 Oct;54(4):553-60.
- D'Souza JN, Schmidt RJ, Xie L, Adelman JP, Nardone HC. Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of bleeding in pediatric intracapsular tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Sep;79(9):1472-6.
- Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother*. 2004 Jan;38(1):146-50.
- Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):103-7.
- Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2009 May;13(27):iii-iv, ix-x, 1-163.
- Jackson LA, Dunstan M, Starkovich P, Dunn J, Yu O, Nelson JC, Rees T, Zavitsky A. Prophylaxis with acetaminophen or ibuprofen for prevention of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis vaccination: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):620-5.
- Jeric M, Surjan N, Jelacic Kadic A, Riva N4, Puljak L. Treatment of acute migraine attacks in children with analgesics on the World Health Organization Essential Medicines List: A systematic review and GRADE evidence synthesis. *Cephalalgia*. 2018 Aug;38(9):1592-1607.
- Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25:1-9.
- Korownyk C, Young J, Michael Allan G. Optimal pain relief for pediatric MSK injury. *Can Fam Physician*. 2015 Jun;61(6):e276.
- Le May S, Ali S, Khadra C, Drendel AL, Trotter ED, Gouin S, Poonai N. Pain Management of Pediatric Musculoskeletal Injury in the Emergency Department: A Systematic Review. *Pain Res Manag*. 2016;2016:4809394.
- Liu C and Uualp SO. Outcomes of an alternating ibuprofen and acetaminophen regimen for pain relief after tonsillectomy in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124:777-781.
- Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 Jan-Feb;87(1):36-42.
- Mahgoobifard M, Mirmesdagh Y, Imani F, Najafi A, Nataj-Majd M. The analgesic efficacy of preoperative oral ibuprofen and acetaminophen in children undergoing adenotonsillectomy: A randomized clinical trial. *Anesth Pain Med*. 2014 Feb 28;4(1):e15049. doi: 10.5812/aapm.15049.
- Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization. *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1227-32.
- Mattos JL, Robison JG, Greenberg J, Yellon RF. Acetaminophen plus ibuprofen versus opioids for treatment of post-tonsillectomy pain in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Oct;78(10):1671-6.
- Merry AF, Edwards KE, Ahmad Z, Barber C, Mahadevan M, Frampton C. Randomized comparison between the combination of acetaminophen and ibuprofen and each constituent alone for analgesia following tonsillectomy in children. *Can J Anaesth*. 2013 Dec;60(12):1180-9.
- Moore PA, Acs G, Hargreaves JA. Postextraction pain relief in children: A clinical trial of liquid analgesics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1985 Nov;23(11):573-7.
- Moss JR, Watcha MF, Bendel LP, McCarthy DL, Witham SL, Glover CD. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2014 May;24(5):483-9.
- 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 Dec;32(14):2433-40.
- 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 Jun;158(6):521-6.
- Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44:489-506.
- Poddighe D, Brambilla I, Licari A, Marsiglia GL. Ibuprofen for Pain Control in Children: New Value for an Old Molecule. *Pediatr Emerg Care*. 2018 Jun 14. doi: 10.1097/PEC.0000000000001505.
- Poonai N, Dato N, Ali S, Cashin M, Drendel AL, Zhu R, Lepore N, Greff M, Rieder M, Bartley D. Oral morphine versus ibuprofen administered at home for postoperative orthopedic pain in children: A randomized controlled trial. *CMAJ*. 2017 Oct 10;189(40):E1252-E1258.
- Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, Durec T, Klassen TP, Hartling L. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 19;4:CD005220.
- 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 Feb;160(2):197-202.
- Schlachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:593-601.

33. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC, Hay AD, Little P, Schilder AG, Damoiseaux RA. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 15;12:CD011534.
34. St Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jul;117(1):76-82.
35. Stewart DW, Ragg PG, Sheppard S, Chalkiadis GA. The severity and duration of postoperative pain and analgesia requirements in children after tonsillectomy, orchidopexy, or inguinal hernia repair. *Paediatr Anaesth.* 2012 Feb;22(2):136-43.
36. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health.* 2014 Sep;9(3):675-729.