



Febre: mitos que determinam condutas

Lenita Wannmacher*
e Maria Beatriz Cardoso Ferreira†

Resumo

Em relação à febre há mitos que se difundem entre profissionais de saúde e pacientes, entre eles os de que febre é doença que precisa ser rapidamente debelada, de que controle de febre alta previne a recorrência de convulsões, de que dipirona é mais eficaz que antitérmicos comuns e de que paracetamol em doses próximas das terapêuticas associa-se a hepatopatias. Condutas usuais se pautam por essas crenças. No entanto, evidências contemporâneas apontam que hipertermia pode ser manifestação de defesa orgânica, não devendo ser prontamente atacada na ausência de comprometimento do estado geral do paciente. Também não se previne recorrência de convulsões em pacientes suscetíveis com antipiréticos, até porque aquelas podem reaparecer com temperaturas mais baixas, em episódios febris de menor duração. A propalada supremacia da dipirona pode dever-se ao uso de subdoses de outros antitérmicos ou de não aguardo do período de latência ou de administração do fármaco mais tardiamente, quando o episódio febril está próximo a seu término. Paracetamol é considerado seguro em doses terapêuticas. Algumas medidas não-medicamentosas de resfriamento corporal são facilmente disponíveis e de baixo custo, não devendo ser esquecidas ou preteridas, embora sua eficácia seja controversa. Os profissionais da saúde, mediante adequada informação, podem diminuir os temores (fobia da febre) de pais e cuidadores em relação ao risco de desenvolvimento de convulsão febril.



Introdução

A regulação da temperatura corporal depende do balanço entre produção de calor (a partir de todos os processos metabólicos) e perda de calor (por trocas com o ambiente). Havendo elevação de temperatura corporal, o centro térmico hipotalâmico ativa fibras eferentes autonômicas que determinam vasodilatação cutânea e aumentam a produção de suor. Controles homeostáticos orgânicos são responsáveis pela variação rítmica diária de temperatura corporal que oscila fisiologicamente entre 36°C (início da manhã) e 37,5°C (fim da tarde)¹.

Alterações de temperatura têm vários determinantes, entre eles infecção, seqüela de dano tecidual, inflamação, rejeição a enxerto, câncer, outros estados de doença, medicamentos, excesso de atividade musculoesquelética e exposição a grandes temperaturas ambientais. O tratamento deve primariamente direcionar-se à causa do problema.

O que se discute é: quando e como febre deve ser combatida. O enfrentamento dessa manifestação vem-se pautando por mitos, carentes de fundamentos que os sustentem. Tal panorama é ainda pior quando há evidências que apontam caminhos opostos.

O primeiro mito:

Pacientes e médicos normalmente encaram a febre como doença em si própria, e há preocupação com seu pronto tratamento. Este privilegia o emprego de medicamentos, sem valorizar o benefício de medidas não-medicamentosas, como resfriamento corporal (banho e compressas mornas etc.) e ambiental (por exemplo, arejamento do quarto).

O segundo mito:

O controle estrito de hipertermia em crianças previne convulsões febris ou reduz seu risco de recorrência nas crianças suscetíveis².

O terceiro mito:

Pacientes e médicos acreditam que alguns antitérmicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno, por exemplo) não sejam tão eficazes quanto dipirona na supressão da febre, opinião muito difundida em pediatria.

O quarto mito:

Há a crença de que paracetamol, em doses próximas às terapêuticas, pode associar-se a lesões hepáticas, especialmente em pacientes hepatopatas e alcoolistas.

* Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

† Maria Beatriz Cardoso Ferreira é Professora Adjunta do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Fisiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Especialista em Anestesiologia (TSA/SBA).

Indicação racional e meios de controle de febre

Com raras exceções, febre é somente uma manifestação de doença, tendo inclusive papel de defesa orgânica. Sugere-se, por exemplo, que febre represente um efeito benéfico decorrente de mecanismo de resistência do hospedeiro a infecções³⁻⁵.

Controverosa é a necessidade de tratar febre quando é manifestação isolada^{2,6,7}. Há quem argumente que intervenções destinadas a eliminar a febre possam interferir no diagnóstico e no processo de cura da doença causal. Estudos em modelos experimentais de sepse sugeriram que tratamento antitérmico vigoroso pode aumentar a mortalidade⁸. Em ensaio clínico randomizado⁹, ibuprofeno não aumentou a sobrevida de pacientes com sepse, embora tenha tido efeito salutar sobre a temperatura e o metabolismo. Esses dados corroboram que febre pode ser manifestação de defesa orgânica e ter efeito benéfico nos mecanismos de resistência do hospedeiro a infecções.

Outro aspecto a considerar diz respeito aos efeitos adversos específicos dos medicamentos antiérmicos, capazes de se somarem aos riscos de diminuir a febre. Assim, o controle só se justifica quando a hipertermia compromete o estado geral do paciente¹⁰. A maioria das crianças não se sente desconfortável até temperaturas de 39,5 a 40 °C¹¹.

No entanto, em hospitais é usual haver sistema de vigilância estrito para elevação de temperatura corporal, imediatamente tratada com antiérmicos, prescritos *a priori*. Ora, antiérmicos só estão indicados quando a temperatura acerca-se de 39°C e acompanha-se de respiração rápida ou sensação de muito calor.

Por outro lado, vários trabalhos preconizam que se pode aliviar o paciente (especialmente a criança) com medidas físicas de resfriamento (esponjas mornas, banho com água morna, remoção de roupas e resfriamento do ambiente) facilmente disponíveis e de baixo custo¹²⁻¹⁴. No entanto, Purssel¹⁵ chama a atenção para o rápido início e a pequena duração de efeito das esponjas na queda da temperatura, de tal modo que seu uso oferece pequena vantagem sobre a administração isolada de paracetamol na maioria dos casos, especialmente quando se considera o tempo despendido em realizar o método não-farmacológico.

Revisão sistemática Cochrane¹⁶, envolvendo sete ensaios clínicos (467 participantes), avaliou diferentes estratégias não-medicamentosas. Métodos físicos não diferiram do placebo em eficácia ou segurança. Em dois ensaios, em que todas as crianças receberam paracetamol, métodos físicos resultaram em maior proporção de crianças sem febre em uma hora. Efeitos adversos leves foram mais comuns nos grupos que receberam resfriamento do que nos que tomaram apenas paracetamol. Um terceiro estudo não encontrou diferenças entre os grupos. Os efeitos adversos comuns do resfriamento incluem calafrios e desconforto. Esponjas frias podem causar constrição vascular periférica, com isso aumentando a conservação de calor. Também podem aumentar o gasto de energia orgânica e induzir tremor de frio¹⁷.

Em conjunto, essas evidências apontam para o papel coadjuvante dos métodos físicos no controle da hipertermia, sobretudo enquanto se aguarda o período de latência dos medicamentos.

Controle de febre na prevenção de convulsões febris

Convulsão febril em criança entre seis meses e cinco anos de idade, sem outra causa que a explique, ocorre em aproximadamente 4% de uma população de crianças saudáveis¹⁸. Offringa e colaboradores¹⁹ realizaram metanálise de cinco estudos (2.496 crianças) para definir os riscos de recorrência de convulsões febris. Concluíram que, após uma primeira convulsão febril, a probabilidade de recorrência em subseqüentes episódios de febre depende da idade em que houve o primeiro episódio (12-24 meses), história de convulsões febris ou não-provocadas em familiares de primeiro grau e presença de moderada elevação de temperatura (inferior a 40 °C na medida retal). Berg e Shinnar²⁰ salientam que breve duração de febre antes da primeira convulsão foi um marcador para o risco de subseqüentes convulsões não-provocadas em 6% de 428 crianças acompanhadas por dois anos. Portanto, é febre de breve duração e pouca intensidade que se correlaciona com risco de recidivas de convulsões. No entanto, médicos e leigos acreditam que o controle da "febre alta" é imprescindível para prevenir as convulsões febris²¹. Tal crença também ocasiona a instalação imediata de terapia antiérmica, pelo medo de alcançar altos níveis de temperatura, mesmo em crianças sem risco adicional para convulsões. Um estudo mostrou que o medo dos pais em relação aos efeitos adversos da febre nas crianças (também chamado de fobia da febre) é muito comum, devendo-se, na maioria das vezes, a mitos²².

Offringa e Moyer²³ buscaram evidências determinantes do benefício da profilaxia com antiérmicos, comparada com não-intervenção, nas futuras convulsões febris. Em sua revisão, descreveram um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo²⁴, realizado em crianças entre um e quatro anos, com pelo menos um fator de risco para a recorrência da convulsão. Nele, xarope de ibuprofeno – administrado na dose de 5 mg/kg, a cada seis horas, durante o episódio febril (temperatura >38,4 °C) – não diferiu significativamente do placebo em relação ao risco relativo de recorrência de convulsão nos 12 meses de seguimento. Dois outros estudos mostraram que o tratamento antiérmico durante o episódio febril não reduziu a taxa de recorrência de convulsão^{25,26}. Segundo as evidências atuais, pois, o uso de antiérmicos não altera a história natural dessa manifestação.

Assim, é importante despendar tempo para aconselhar os pais, desestimulando seus medos e ansiedades, provocados pela idéia de convulsão, mediante informações que enfatizem o prognóstico normalmente benéfico da maior parte das convulsões febris²⁷.

Comparação entre Antitérmicos

Medicamentos – correta e comumente usados para tratar febre – são paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno. Autret e colaboradores²⁸ compararam os três fármacos em ensaio clínico realizado em crianças, encontrando maior eficácia e maiores escores de conforto após seis horas da primeira dose com ibuprofeno.

Ácido acetilsalicílico não tem sido utilizado em crianças com varicela ou influenza pelo risco de síndrome de Reye²⁹. Esse efeito adverso é raro. Mais comumente, o problema consiste no aumento relativo de concentração do medicamento, devido à diminuição de volume circulante originada pela desidratação que acompanha a hipertermia¹¹. Assim, o antitérmico em doses terapêuticas gera alcalose respiratória, compensada por acidose metabólica. Aumentos importantes de concentração sérica determinam diretamente acidose metabólica²⁹.

Em um estudo³, com significativo número de crianças apresentando hipertermia leve, paracetamol não foi claramente superior ao placebo em promover alívio sintomático, mas também não modificou desfavoravelmente o curso clínico de processo viral. Paracetamol muitas vezes é considerado antitérmico menos eficaz por leigos e profissionais. Essa pseudo-ineficácia pode ser explicada pelo emprego das menores doses terapêuticas em crianças. Considera-se adequada a administração de 10-15 mg/kg/dose²⁹. Diante de não resposta com a menor dose, a maior deve ser empregada, pois é comprovadamente eficaz e segura²⁹. Tréluyer e colaboradores³⁰ propõem dose de ataque de 30 mg/kg, seguida de doses de manutenção de 15 mg/kg. A primeira foi mais eficaz, mas não diferiu da menor dose em relação ao aparecimento de efeitos tóxicos agudos. Em ensaio clínico randomizado e duplo-cego³¹, doses únicas de paracetamol e ibuprofeno, sob mesma forma farmacêutica, foram comparadas em 116 crianças com temperatura média de 39 °C. Os fármacos mostraram-se equivalentes em início de efeito, magnitude e velocidade de queda da temperatura e duração do efeito antitérmico. McIntyre e Hull³², em ensaio duplo-cego e em paralelo, compararam suspensões de ibuprofeno (20 mg/kg/24 horas) e paracetamol (50 mg/kg/24 horas), administradas a intervalos de seis horas, até um máximo de doze doses, no tratamento de crianças febris. Não houve diferença entre os fármacos em relação a eficácia antitérmica, palatabilidade da suspensão e incidência de efeitos adversos. Em metanálise de seis ensaios clínicos³³, paracetamol e ibuprofeno nas doses recomendadas demonstraram o mesmo efeito antitérmico em uma hora. Nova medida em seis horas mostrou efeito mais duradouro com ibuprofeno. Em 2004, Goldman e colaboradores³⁴ e Wahba³⁵ confirmaram esses dados. A similaridade de eficácia antitérmica e segurança foi reiterada em outra metanálise de 17 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos realizados em crianças³⁶. Revisão Cochrane³⁷ avaliou 12 ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados (n = 1509 crianças entre três meses e 15 anos) que compararam paracetamol com placebo, nenhum tratamento e métodos físicos de resfriamento com vistas a desaparecimento de febre e prevenção de convulsão febril. Não houve suficientes evidências em relação aos desfechos definidos. A metanálise de dois ensaios não encontrou diferença significativa entre paracetamol

e esponjas. Os efeitos adversos não variaram entre paracetamol, placebo e métodos físicos. Segundo os autores da revisão, isso não significa que paracetamol seja ineficaz, mas apenas que são insuficientes os estudos comparativos relevantes para definir seu benefício terapêutico. Na ausência de efeitos adversos de monta, não se justifica deixar de usá-lo na prática clínica.

Não há evidência de maior benefício com a associação de paracetamol e ácido acetilsalicílico. Estudo que comparou essa combinação com o uso isolado de cada um dos agentes mostrou efeito prolongado por seis horas com a associação, sem haver, no entanto, diferenças em velocidade e nível de queda de temperatura³⁸. Como os dois agentes têm mecanismos de ação similares, não há benefício de seu uso conjunto. Também não se recomenda a alternância de paracetamol e ibuprofeno, pois não há evidências de qualquer benefício com essa estratégia³⁹. Apesar disso, em levantamento norte-americano⁴⁰, 50% dos respondentes, em sua maioria pediatras, recomendavam aos pais aquela alternância. Logo, a prescrição de um único antipirético parece ser a prática mais racional no momento.

Prática vigente no Brasil é tratar hipertermia com dipirona, sendo crença comum que ela funciona quando paracetamol não foi eficaz. Essa presumível vantagem pode ser explicada pelo fato de dipirona ser utilizada após paracetamol, somando os efeitos de ambos, e em momento mais próximo ao fim natural do episódio febril. Outro fato comum é que se empreguem doses subterapêuticas de paracetamol em crianças, ou que não seja esperado o período de latência do fármaco.

Os efeitos antipiréticos de dipirona, ibuprofeno e paracetamol foram comparados em ensaio clínico randomizado e duplo-cego⁴¹, realizado em 628 crianças. A normalização de temperatura foi equivalente com dipirona (82%) e ibuprofeno (78%) e menor com paracetamol (68%; $P=0,004$). Dipirona teve efeito mais duradouro, medido em quatro e seis horas.

Outro ensaio clínico randomizado⁴² – realizado em 30 pacientes adultos, criticamente doentes e com temperaturas acima de 38,5 °C – comparou os efeitos antipiréticos da administração intravenosa de dipirona e propacetamol e do resfriamento externo. Todos diminuíram a temperatura similarmente em duas e quatro horas, mas dipirona determinou significativa queda na pressão arterial média e no débito urinário em relação às medidas basais, pelo que não deve ser recomendada em pacientes instáveis. O resfriamento determinou maior gasto de energia para cada grau Celsius de queda na temperatura, contrariamente aos dois fármacos que reduziram o gasto energético e o consumo de oxigênio em 5-7%. Segundo os autores, a similar eficácia antitérmica das três alternativas, os efeitos adversos hemodinâmicos da dipirona e sua associação com rara, mas potencialmente letal agranulocitose, devem desencorajar o uso rotineiro desse medicamento em pacientes instáveis.

Dipirona - pela gravidade e pela imprevisibilidade de seus potenciais efeitos adversos - só deve ser empregada em pacientes com febre que necessitem de via parenteral (forma injetável) e não possam pagar o preço de outro antitérmico-analgésico-antiinflamatório injetável. Em pequeno estudo piloto⁴³, dipirona, diclofenaco e

propacetamol, em diferentes esquemas de administração intravenosa, foram testados em pacientes oncológicos com febre (temperatura igual ou acima de 38 °C), todos mostrando significativos benefícios terapêuticos (redução da temperatura e melhora de conforto), sem diferenças significativas entre eles. Os efeitos antitérmicos de dipirona e propacetamol foram dependentes de dose.

Apesar de ter sido banida dos Estados Unidos em 1979 devido à associação com agranulocitose fatal⁴⁴, dipirona continua ali sendo usada por imigrantes latinos, dando origem a casos de neutropenia ou leucopenia e grave infecção associada⁴⁵, como mostra um levantamento realizado com 113 pacientes de fala espanhola ou portuguesa durante 15 dias. Nele se aponta que o fármaco era usado por 35% deles, 20% dos quais o tinham em casa e 25% o haviam comprado nos Estados Unidos.

As listas do Micromedex Drugdex⁴⁴ incluem mais de 240 preparações comerciais existentes em 18 países. Antigo estudo⁴⁶ mostrou a associação de agranulocitose com dipirona, cujo risco era variável em diferentes países. Coorte de base populacional encontrou risco 23 vezes maior de agranulocitose em associação com dipirona⁴⁷.

De maneira geral, a frequência de agranulocitose é baixa, com variação de dados entre diferentes autores. Descreveu-se predisposição genética como fator presente na agranulocitose induzida por dipirona⁴⁸. Outros efeitos adversos também têm sido descritos. Estudo de casos e controles conduzido no Brasil encontrou associação entre aumento do risco de tumor de Wilms em crianças cujas mães usaram o fármaco durante a gestação (OR =10,9; IC95%: 2,4-50)⁴⁹.

Hepatotoxicidade com Paracetamol

Paracetamol é considerado seguro em doses terapêuticas. A hepatotoxicidade relacionada ao metabólito ativo e a outros fatores apresenta considerável variação individual. A suscetibilidade a esse efeito fica aumentada pelo consumo de álcool, mas é rara nas doses terapêuticas. A hepatotoxicidade ocorre com dose única de 10 a 15 gramas. Estudos de nível I controlados por placebo mostraram que a ingestão repetida de dose terapêutica de paracetamol durante 48 horas por pacientes com alcoolismo grave não produziu aumento em aminotransferases hepáticas, nem manifestações clínicas adversas. Estudos de nível II revelaram que aquela dose pode ser administrada a pacientes com diferentes doenças hepáticas (cirrose alcoólica, biliar primária, pós-necrótica, hepatite viral aguda, crônica ativa ou de outra causa) por períodos de até 14 dias, sem efeitos adversos. É em estudos de nível III, frequentemente incompletos e contraditórios, que aparece o dano causado por paracetamol. Análise mais acurada, entretanto, mostra, por exemplo, que as doses empregadas, ditas terapêuticas, eram, na realidade, tóxicas. Finalmente, em vários estudos, dose única de 1-2 g de paracetamol, administrada a pacientes alcoólicos para estudar metabolismo, não causou dano hepático. Em estudo realizado em pacientes alcoolistas, paracetamol em doses terapêuticas não determinou alterações clínicas ou laboratoriais⁵⁰.

Evidências contemporâneas sobre o uso de Antitérmicos

- Febre é sintoma, não doença, só precisando ser controlada quando compromete o estado geral do paciente.
- Antipiréticos não previnem aparecimento de convulsões ou sua recorrência.
- Algumas medidas não-medicamentosas são sinérgicas com os medicamentos em relação à eficácia antitérmica, especialmente durante a latência do fármaco.
- Com doses ajustadas ao peso corporal de paracetamol (15-30 mg/kg), ibuprofeno (5-10 mg/kg), ácido acetilsalicílico (10 mg/kg) e dipirona (16 mg/kg), os picos de efeito devem ser atingidos em 3-4 horas após a administração. Só depois desse período outras medidas antitérmicas devem ser consideradas ante a ineficácia do primeiro tratamento.
- Informações adequadas a pais e cuidadores podem evitar a fobia da febre.
- Dipirona, por seus potenciais efeitos adversos, não deve ser primeira escolha em pacientes febris que possam ter acesso a outras alternativas igualmente eficazes e mais seguras.
- Doses terapêuticas de paracetamol são seguras em indivíduos normais, hepatopatas e alcoolistas.

Referências Bibliográficas

1. SIMON, H. B. **Hyperthermia.** *N Engl J Med*, London, v. 329, p. 483-487, 1993.
2. GREISMAN, L. A.; MACKOWIAK, P. A. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis*, v. 15, p. 241-245, 2002.
3. KRAMER, M. S. et. al. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet*, London, v. 337, p. 591-594, 1991.
4. KLUGER, M. J. Drugs for childhood fever (Letter). *Lancet*, London, v. 339, p. 70, 1992.
5. ROBERTS, N. J. JR. Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis*, Chicago, v. 13, p. 462-472, 1991.
6. CRANSWICK, N.; COGHLAN, D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am J Ther*, [S.I.], v. 7, p. 135-141, 2000.
7. AL-EISSA, Y. A. et. al. Home management of fever in children: rational or ritual? *Int J Clin Pract*, Surrey, v. 54, p. 138-142, 2000.
8. SHANN, F. Antipyretics in severe sepsis. [Editorial] *Lancet*, London, p. 345: 338, 1995.
9. BERNARD, G. R.; WHELLER, A. P.; RUSSELL, J. A. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. Ibuprofen in sepsis study group. *N Engl J Med*, Boston, v. 336, p. 912-918, 1997.
10. EL SYNDROME de Reye y su relación con el uso de ácido acetilsalicílico. *Butletí Groc*, [S.I.], n. 9, p. 1-4, 1986
11. SCHMITT, B. D. Fever in childhood. *Pediatrics*; Evanston, v. 74, Suppl. 2, p. 929-936, 1994.
12. CARUSO, C. C. et. al. Cooling effects and comfort of four cooling blanket temperatures in humans with fever. *Nursing Research*, New York, v. 41, p. 68-72, 1992.
13. AGBOLOSU, N. B. et. al. Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in febrile children. *Ann Tropical Paediatrics*, London, v. 17, p. 283-288, 1997.
14. AXELROD, P. External cooling in the management of fever. *Clin Infect Dis*, Chicago, v. 31, Suppl 5, p. 224-229, 2000.
15. PURSSEL, E. Physical treatment of fever. *Arch Dis Childhood*, London, v. 82, p. 238-239, 2000.
16. MEREMIKWU, M.; OYO-ITA, A. Physical methods for treating fever in children (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Oxford, n. 2, 2003.
17. MACKOWIAK, P. A.; PLAISANCE, K. I. Benefits and risks of antipyretic therapy. *Ann Ny Acad Sci*, [S.I.], v. 856, p. 214-223, 1998.
18. VERITY, C. M.; BUTLER, N. R.; GOLDING, J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. Prevalence and recurrence in the first five years of life. *BMJ*, London, v. 290, p. 1307-1310, 1985.
19. OFFRINGA, M. et. al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr*, St. Louis, v. 124, p. 574-584, 1994.
20. BERG, A. T.; SHINNAR, S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*, New York, v. 47, p. 562-568, 1996.
21. VAN STUIJVENBERG, M. et. al. Parents' fear regarding fever and febrile seizure. *Acta Paediatrica*, [S.I.], v. 88, p. 618-622, 1999.
22. CROCETTI M, MOGHBETI N, SERWINT J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*, Evanston, v. 107, p. 1241-1246, 1991.
23. OFFRINGA M, MOYER VA. Evidence based paediatrics: Evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ*, London, v. 323, p. 1111-1114, 2001.
24. VAN STUIJVENBERG, M. et. al. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics*, Evanston, v. 102, pE51, 1998.
25. UHARI, M. et. al. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr*, St. Louis, v. 126, p. 991-995, 1995.
26. SCHNAIDERMAN, D. et. al. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr*, Heidelberg, v. 152, p. 747-749, 1993.
27. KNUDSEN, F. U. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*, New York, v. 41, p. 2-9, 2000.
28. AUTRET, E. et. al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol*, Berlin, v. 51, p. 367-371, 1997.
29. ROBERTS II, L. J.; MORROW, J. D. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10 ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 817-831.
30. TRÉLUYER, J. M. et. al. Antipyretic efficacy of an initial 30 mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15 mg/kg maintenance dose. *Pediatrics*, Evanston, v. 108, p. e73, 2001.
31. VAUZELLE-KERVROEDAN, F. et. al. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr*, St. Louis, v. 131, p. 683-687, 1997.
32. MCINTYRE, J.; HULL, D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Childhood*, London, v. 74, p. 164-167, 1996.
33. PURSELL, E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs*, [S.I.], v. 7, p. 316-320, 2002.
34. GOLDMAN, R. D. et. al. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother*, Cincinnati, v. 38, p. 146-150, 2004.
35. WAHBA, H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy*, Charlisle, v. 24, p. 280-284, 2004..

36. PERROTT, D. A. et. al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. **Arch Pediatr Adolesc Med**, Chicago, v. 158, p. 521-526, 2004.
37. MEREMIKWU, M.; OYO-ITA, A. Paracetamol for treating fever in children (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 1, 2004.
38. STEELE, R. W. et. al. Oral antipyretic therapy: evaluation of aspirin-acetaminophen combination. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 123, p. 204-206, 1972.
39. EILAND, L. S.; BERGER, B. A. Pediatric OTC medications. Part III: fever. **US Pharmacist**, v. 28, n. 12, 2003. **[Full text]**
40. MAYORAL, C. E. et. al. Alternating antipyretics: is this an alternative? **Pediatrics**, Evanston, v. 105, p. 1009-1012, 2000.
41. WONG, A. et. al. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. **Clin Pediatr**, Philadelphia, v. 40, p. 313-324, 2001.
42. GOZZOLI, V. et. al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. **Intensive Care Med**, New York, v. 30, p. 401-407, 2004.
43. OBORILOVÁ, A. et. al. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. **J Pain Symptom Manage**, Madison, v. 24, p. 608-615, 2002.
44. BOZZINI, L.; BUNCH, C. **Dipyron. Micromedex® Health Care Series**. Greenwood Village, CO: Micromedex, Inc; 2000.
45. BONKOWSKY, J. L. et. al. Metamizole use by Latino Immigrants: a common and potentially harmful home remedy. **Pediatrics**, Evanston, v. 109, p. e98, 2002.
46. THE INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. **JAMA**, Chicago, v. 256, p. 1749-1757, 1986.
47. VAN DER KLAUW, M. M. et. al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. **Arch Intern Med**, v. 159, p. 369-374, 1999.
48. VLAHOV, V. et. al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. **Pharmacogenetics**, London, v. 6, p. 67-72, 1996.
49. SHARPE, C. R.; FRANCO, E. L. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. **Epidemiology**, Baltimore, v. 7, p. 533-535, 1996.
50. DART, R. C.; KUFFNER, E. K.; RUMACK, B. H. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) to the alcoholic patient: a systematic review. **Am J Ther**, [S.l.], v. 7, p. 123-134, 2000.

Nº 10 - Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: webmaster.hse@bra.ops-oms.org

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos:

Luiz Carlos Bueno de Lima - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher e Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Fábio Lima Cordeiro - Centro de Documentação (CEDOC) - OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Pithon Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

Ministério
da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.