



RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

PONTO DE VISTA

Uso de antitérmicos: quando, como e por quê*

Use of antipyretics: when, how and why

Danilo Blank

Palavras-chave:

antipirético;
febre;
febrefobia.

Resumo

Objetivo: Atualização de conhecimentos sobre tratamento da febre em pediatria. **Fontes dos dados:** Revisão não-sistemática de MEDLINE, SciELO e Google Scholar, com os termos fever, feverphobia, antipyretic e de listas de referências dos artigos encontrados, capítulos de livro e artigos clássicos. **Síntese dos dados e conclusões:** Febre é a elevação da temperatura corpórea acima da variação diária normal; uma resposta fisiológica complexa à doença, caracterizada por uma elevação regulada da temperatura central do corpo e ativação de sistemas imunológicos; tem baixa probabilidade de causar danos e pode ser benéfica. Há evidências de que a supressão medicamentosa da febre, vista como resposta adaptativa evoluída a infecções, provavelmente aumentaria sua morbidade. Os pais precisam ser bem orientados sobre os objetivos principais em caso de febre: reconhecer sinais de doenças potencialmente graves, melhorar o conforto da criança e manter um estado adequado de hidratação. Não há estudos em humanos que tenham demonstrado de modo convincente que o uso de antipiréticos em infecções comuns virais ou bacterianas traga riscos clinicamente relevantes. Drogas antipiréticas não previnem convulsões febris, devem ser reservadas para crianças com desconforto físico, com temperatura acima de 38,2°C, e devem sempre ser usadas em regime de monoterapia, não superpondo ou intercalando drogas diferentes. As maiores críticas aos regimes de drogas combinadas apontam as diferenças clinicamente desprezíveis e o risco nefrotoxicidade e de erros de dosagem por confusão dos cuidadores.

Keywords:

antipyretic;
fever;
fever phobia.

Abstract

Objective: Knowledge update on fever treatment in pediatrics. **Sources of data:** Non-systematic review of MEDLINE, SciELO and Google Scholar databases, using the terms fever, fever phobia, antipyretic, and reference lists of articles found, book chapters and classic articles. **Summary of the findings and conclusions:** Fever is the elevation of body temperature above the normal daily variation; a complex physiologic response to disease, which is characterized by the regulated rise in core body temperature and activation of immune systems; it has low probability of causing damage, and may be beneficial. There is evidence that using drugs to suppress fever, looked at as an evolved adaptive response to infections, would probably raise morbidity. Parents must be counseled on the main objectives when facing fever: to recognize signs of potentially severe diseases, to improve the child's well-being, and to maintain adequate hydration. No study in humans has convincingly shown that the use of antipyretics in common viral or bacterial infections will bring clinically relevant risks. Antipyretic drugs do not prevent febrile convulsions, must be reserved for children with physical discomfort, with body temperature above 38.2°C, and must always be used in monotherapy regimen, without superimposing or alternating different drugs. The main criticism to combining drug regimens point up the clinically negligible differences as well as the risk of nephrotoxicity e dosing errors caused by caregivers' confusion.

Professor associado do Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Correspondência: Danilo Blank

Rua Gen. Jacinto Osório 150/201 - Porto Alegre, RS.

Tel: 55-51-3019-0092. Fax: 55-51-3331-7435. E-mail: blank@ufrgs.br

*Este artigo é uma adaptação autorizada da seguinte publicação: Blank D. Uso de antitérmicos: quando e como. Rev Amrigs. 2011;55(2supl):12-16.

“Febre é o instrumento da Natureza que ela põe em campo para remover seu inimigo.”

Thomas Sydenham¹

A FOBIA DA FEBRE CORRE SOLTA COM A PARTICIPAÇÃO ATIVA DOS MÉDICOS!

No início deste ano, a mídia estadunidense divulgou com grande destaque^{2,3} o recém-publicado relatório da Academia Americana de Pediatria⁴, que recomenda aos pediatras minimizar a chamada fobia da febre, orientando os pais sobre os baixos riscos e os possíveis benefícios da febre, promovendo o seu manejo seguro e racional, com uso judicioso de drogas antipiréticas. Entre nós, a revista *Veja* comentou o assunto, com a chancela do Departamento Científico de Pediatria Ambulatorial da Sociedade Brasileira de Pediatria, reproduzindo a opinião de Henry Farrar, um dos autores do relatório, de que os pais tendem a exagerar no tratamento da febre, com risco de overdose de medicação⁵.

Em tempo: fobia da febre foi um termo cunhado por Barton Schmitt⁶, há mais de 30 anos, para designar a preocupação exagerada de muitos pais com febres baixas (temperatura axilar de 38,5°C ou menos) - devido à crença infundada de cerca de metade deles de que febres de 39,5°C poderiam causar danos neurológicos e que, sem tratamento medicamentoso, a temperatura subiria até 43°C -, o que levaria 85% desses cuidadores à administração intempestiva de drogas antipiréticas a crianças com febre bem abaixo de 38°C (nível recomendado pela Organização Mundial da Saúde para o emprego de antipiréticos⁷).

No Brasil, apesar da falta de registros documentais, a simples observação do dia-a-dia do atendimento pediátrico evidencia que a fobia da febre corre tão solta quanto informa a literatura de fora, que aponta que 90% dos pais acreditam que a febre pode ter efeitos danosos, metade consideram altas temperaturas de 38,5°C e medem a temperatura mais do que de hora em hora durante episódios febris; 25% administram antipiréticos para crianças com temperatura abaixo de 37,0°C; 85% acordariam a criança para dar a medicação⁸. Sobretudo, é preocupante a informação de que 67% dos pais afirmam alternar drogas antipiréticas - em geral, acetaminofeno e ibuprofeno -⁹, prática formalmente contraindicada por todos os consensos de especialistas^{4,10-18}. Pior: a maioria dos pais afirma que usa antipiréticos seguindo a orientação dos pediatras^{8,9}! Com efeito, ainda que não documentada, a atitude dos pediatras brasileiros é conspicuamente sintônica com o que relata a literatura de fora: dois terços dos pediatras sempre prescrevem antipiréticos em casos de febre, 90% das vezes para temperaturas axilares entre 37,5°C e 38,0°C¹⁹; metade deles - principalmente aqueles com menos de cinco anos de prática - aconselha explicitamente os pais a alternar acetaminofeno e ibuprofeno²⁰.

COLOCANDO OS PONTOS NOS IS NAS CONSULTAS DE PUERICULTURA

O aconselhamento apropriado acerca do manejo da febre começa por discutir com os cuidadores o que é e o que não é febre, que a medida da temperatura em si não deve ser o foco de atenção (até porque não existe um consenso sobre pontos de corte) e, principalmente, que a febre tem baixíssima probabilidade de causar danos e pode ser benéfica^{4,18}. Recomenda-se que isso seja feito no contexto da orientação antecipatória das consultas de puericultura e, sempre que possível, com o emprego de fôlderes²¹.

Quanto à definição de febre, em vista da oscilação natural da temperatura do corpo conforme a hora do dia, circunstâncias externas, idade e entre indivíduos, além da enorme variabilidade de medidas obtidas por tipos diferentes de termômetros e locais de aferição, a tendência atual é desenfaturar valores numéricos, necessariamente arbitrários, e utilizar definições fisiológicas reconhecidas^{18,21,22}. Assim, uma definição sintética enfatiza as noções de defesa natural e benigna da reação pirética do organismo: febre é uma resposta fisiológica complexa à doença, caracterizada pela ativação de sistemas imunológicos do corpo e pela elevação regulada da sua temperatura central acima da variação diária normal^{18,22,23}.

Para aqueles que precisam de números, pode-se pautar o aconselhamento pelas faixas de temperatura relacionadas na Tabela 1, sempre enfatizando que se trata de definições arbitrárias e que quaisquer medidas terapêuticas sempre visarão ao conforto e bem-estar do paciente, em vez da simples tentativa de reduzir a temperatura^{4,12}.

Tabela 1. Níveis de temperatura corporal de interesse pediátrico*

	°C		°F	
	Axilar	Retal	Axilar	Retal
Faixa de variação circadiana	36,5	37,3	97,7	99,1
	37,2	38,0	99,0	100,4
Limite mínimo para uso de antipirético (OMS)**	38,2	39,0	100,8	102,2
Febre moderada (limite inferior)	38,5	39,3	101,3	102,7
Febre alta (limite inferior)	39,5	40,3	103,1	104,5
Risco de bacteriemia > 10%	39,7	40,5	103,5	104,9
Risco de dano neurológico	42,0	42,8	107,6	109,0

* Valores arbitrários, conforme ocorrências mais usuais na literatura^{7,12,22,23,26}

** Programme for the Control of Acute Respiratory Infections. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. Geneva: World Health Organization; 1993.

FEBRE: AMIGA OU INIMIGA?

A citação de Thomas Sydenham, que abre este texto, define a visão corrente até meados do século XIX, de que a

febre era benéfica. Ao longo do século passado, prevaleceu a visão “moderna” - não apoiada em evidências científicas - de que deveria ser combatida²⁴. Hoje, segundo Matthew J. Kluger, há evidências fortes de que a supressão medicamentosa da febre, vista como uma resposta adaptativa a infecções que evoluiu por milhões de anos, provavelmente levaria ao aumento da morbidade por muitos desses processos infecciosos^{25,26}.

Jayne Murahovschi sintetizou de modo muito ilustrativo o dilema de tratar ou não tratar a febre, como mostra a Tabela 2, que deve ser cuidadosamente considerada por pediatras e cuidadores¹².

CONDUTAS GERAIS FRENTE À CRIANÇA FEBRIL

Os pais precisam ser bem orientados sobre os objetivos principais em caso de febre: reconhecer sinais de doenças potencialmente graves, melhorar o conforto da criança e manter um estado adequado de hidratação^{4,27}.

O primeiro objetivo exige o reconhecimento de sinais de alerta de gravidade: idade inferior a três meses, principalmente recém-nascido; febre de mais de 39,4°C (especialmente se acompanhada de calafrios); mau estado geral, com letargia e/ou irritabilidade excessiva, ausência de sorriso; pele muito pálida ou moteada; choro inconsolável; respiração gemente, entrecortada ou ofegante; duração da febre maior que 72 horas¹². Nessas circunstâncias, a criança deve ser levada imediatamente para avaliação médica. Uma discussão mais detalhada deste tópico está fora do escopo deste texto, mas sugere-se que todo pediatra leia com atenção a diretriz do National Institute for Health and Clinical Excellence, “Feverish illness: assessment and initial management in children younger than 5 years”¹⁸, bem como seu guia de referência rápida, disponíveis em <http://www.nice.org.uk/CG047>.

Crianças com febre não devem ser despidas ou muito agasalhadas. Caso a criança febril sinta frio, deve ser protegida com um cobertor²⁷. O ambiente deve ser bem ventilado; a criança pode ficar ao ar livre, sem exposição direta ao sol¹².

Líquidos de qualquer natureza devem ser oferecidos

com frequência e insistência gentil, de acordo com o gosto e a tolerância da criança. A oferta de comida deve respeitar a aceitação natural; lembrar que drogas antipiréticas não melhoram o apetite^{4,12}.

Esponjar o corpo com água tépida pode reduzir temporariamente a temperatura do corpo, mas causa mais desconforto, arrepios e tremores do que qualquer benefício^{13,18,21}. Tal prática só está indicada em casos de temperatura acima de 41°C, sempre meia hora depois da administração de antipirético²⁷. Banhos com álcool misturado à água são sempre contraindicados^{4,7,18}.

PELO USO DE ANTIPIRÉTICOS APOIADO EM EVIDÊNCIAS

A decisão do pediatra de prescrever medicação antipirética de ser bem pesada, levando em conta os contrapontos da Tabela 2, mas principalmente que a prescrição leviana de tais drogas indica preocupação (que os leigos não percebem como infundada) com riscos apenas presumidos da febre, promovendo um sentido de busca exagerada pela normotermia^{4,11,21}.

Quem opta por prescrever antitérmicos conta com a justificativa do devido respeito pelas crenças e desejos dos pais, além do fato de que, apesar da febre aumentar as funções imunológicas, não há estudos em humanos que tenham demonstrado de modo convincente que o uso dessas drogas em infecções comuns virais ou bacterianas traga riscos clinicamente relevantes.⁷

Drogas antipiréticas não devem ser utilizadas com o objetivo de reduzir a temperatura em si em crianças que pareçam estar se sentindo bem. Devem ser reservadas para crianças com desconforto físico ou dor^{4,7,10}.

Drogas antipiréticas não previnem convulsões febris e não devem ser usadas com esse objetivo^{18,22}.

Há um consenso de que antipiréticos devem ser reservados para febres acima de 38,2°C, mas principalmente para minimizar o desconforto; lembrar que crianças não cos-

Tabela 2. Contrapontos (apoiados em evidências científicas) sobre benefícios e prejuízos da febre*

A febre é uma amiga..., mas nem tanto, porque:	A febre é uma inimiga..., mas nem tanto, porque:
há evidências experimentais, em animais e humanos, de que temperaturas elevadas levam à redução da reprodução microbiana e viral e ao estímulo da atividade imunitária, ... mas não há demonstração clínica substancial de que a terapia antipirética possa piorar a evolução das infecções comuns;	<p>umenta o consumo de oxigênio e prejudica o rendimento cardíaco, ... mas isso só tem relevância clínica em crianças muito debilitadas, em pneumonias graves, em que se acentua a hipoxemia, e nos cardiopatas;</p> <p>pode causar convulsão, ... mas só em casos de instalação súbita, em menos de 5% das crianças normais; além disso, convulsões febris, embora indesejáveis, não causam lesão cerebral;</p>
a curva febril auxilia o diagnóstico, ... mas um antitérmico dado num pico febril não produz alterações significativas;	pode causar dano neurológico, ... mas isto só ocorre com febres altas, muito raras, acima de 42,0°C;
antitérmicos podem mascarar a gravidade da doença, ... mas é o contrário: nos casos duvidosos, com toxemia moderada, o reexame da criança após o efeito de uma dose de antitérmico pode determinar se o caso é realmente grave (a criança continua muito abatida) ou é benigno (a disposição da criança apresenta melhora evidente).	se associa com outros sintomas que causam desconforto (dor muscular, irritabilidade, mal-estar, astenia e anorexia), ... mas os antipiréticos só aliviam a dor, não melhoram a astenia e a anorexia.

* Adaptado de: Murahovschi J. A criança com febre no consultório. J Pediatr (Rio J). 2003;79(Supl.1):S55-S64.

tumam manifestar desconforto com temperaturas inferiores a 39,5°C^{7,27}.

Ao optar por prescrever um antitérmico, o pediatra deve informar os pais explicitamente que a medicação não diminuirá a temperatura até o nível normal e não impedirá que picos febris se repitam por vários dias, enquanto a infecção durar, sob pena de ser procurado novamente porque “o remédio não baixou a febre”^{6,12}.

Drogas antipiréticas devem sempre ser usadas em regime de monoterapia, não superpondo ou intercalando drogas diferentes^{4,7,10-13,17,21,22}. Contudo, se a criança não responde a uma opção, pode se usar uma alternativa¹⁸. Evitar doses de ataque maiores do que aquelas recomendadas, pois não têm efeito antipirético mais rápido ou superior⁴.

As três drogas antipiréticas consideradas efetivas (embora causem reduções térmicas da ordem de 1 a 2°C, de relevância clínica marginal) e igualmente seguras são o acetaminofeno (ou paracetamol), a dipirona (ou metamizol) e o ibuprofeno. Estudos em humanos indicam eficácia analgésica e antipirética similar entre as duas últimas, ambas mais eficazes do que a primeira²⁸⁻³⁰. A Tabela 3 mostra as informações principais para a sua prescrição.

Tabela 3. Informações sobre drogas antipiréticas*

	Acetaminofeno	Ibuprofeno	Dipirona
Diminuição da temperatura (°C)	1-2	1-2	1-2
Início da ação (h)	<1	<1	<1
Pico do efeito (h)	3-4	3-4	3-4
Duração do efeito (h)	4-6	6-8	4-6
Dose (mg/kg)	10-15, 4/4 h	5-10, 6/6 h	15-20, 6/6 h
Idade mínima (meses)	3	6	3
Dose máxima diária (mg/kg)	90	40	80
Dose máxima diária - adulto (g/d)	4	2,4	4

* Adaptado de: Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics*. 2011 March 1, 2011;127(3):580-7.

Prado J, Daza R, Chumbes O, Loayza I, Huicho L. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J*. 2006;124:135-40.

SOBRE A ALTERNÂNCIA DE ANTITÉRMICOS

A prática de combinar drogas antipiréticas simultânea ou alternadamente, embora desaconselhada pelos especialistas^{4,11-18}, é bastante popular entre profissionais de saúde e cuidadores^{7,19,20}. A revisão criteriosa da literatura revela apenas seis estudos randomizados que compararam diversos modos de combinação de acetaminofeno e ibuprofeno com monoterapia.

Em dois estudos, compararam-se monoterapia com ibuprofeno e acetaminofeno e a administração simultânea de ambas as drogas^{31,32}. Verificaram que a combinação seria marginalmente superior ao acetaminofeno e não mais efetiva do que o ibuprofeno sozinho. Porém, ambos os estudos tinham problemas de validade, seleção de amostra e aferição de temperatura além de duas horas. Os autores de um dos estudos concluíram pela não recomendação da combinação de drogas³¹.

Três estudos mostraram superioridade da alternância de acetaminofeno e ibuprofeno em relação a ambas as drogas isoladas³³⁻³⁵. Além de problemas de validade e tamanho das amostras, houve vieses causados por doses inadequadas e as diferenças médias da redução de temperatura, ainda que estatisticamente significativas, eram clinicamente insignificantes, não passando de 1°C. Neste grupo, os autores de dois estudos concluíram pela não recomendação da alternância^{33,35}.

Um estudo mais recente mostrou que tanto a administração simultânea como alternada de acetaminofeno e ibuprofeno teria efeito antipirético mais prolongado do que o ibuprofeno sozinho, mas - de novo - a magnitude da redução da temperatura não passava de 1°C, além de não haver diferença nas primeiras quatro horas³⁶.

Além das diferenças clinicamente desprezíveis, as maiores críticas aos regimes de drogas combinadas apontam o risco nefrotoxicidade e de erros de dosagem por confusão dos cuidadores⁴. Sobretudo, segundo Edward Pursell, estudos como os descritos acima podem ser lidos sem cuidado e usados por aqueles que não entendem os riscos e benefícios de tal abordagem para apoiar um tratamento que não é necessário, para um sintoma que na verdade não precisa de tratamento, nas mãos de pessoas que têm uma chance relativamente alta de fazer o tratamento errado. Com essas ressalvas em mente, sugere que os médicos devam continuar a seguir as principais diretrizes de especialistas e aconselhar os pais a usar somente uma droga antipirética por vez¹⁵.

CONTROLE DA FEBRE: QUANDO, COMO E POR QUÊ

Em síntese, prevalece a recomendação da Organização Mundial da Saúde, feita há quase 20 anos, de que pais e profissionais de saúde não devem - como ocorre com frequência - administrar antipiréticos de maneira automática a todas as crianças com febre. Ao contrário, para evitar que os danos do tratamento não sobrepujem os benefícios, é preciso um olhar criterioso e apoiado nas melhores evidências científicas.

Cabe ao profissional educar convincentemente o cuidador - e, a seu tempo, a própria criança - no sentido de que o controle da febre consiste de ações reflexivas (ponderadas) e não reflexas (involuntárias); isto é, contempla não só quando e como, mas principalmente por quê. A Tabela 4 mostra os pontos principais que devem nortear esse esquema educativo.

Tabela 4. Decálogo do combate à fobia da febre*

1. Educação sobre febre deve ser feita nas primeiras consultas de puericultura.
2. Febre é a resposta normal do corpo à infecção.
3. Febre não é doença, mas um sintoma.
4. A medida da febre não tem que ser e não pode ser exata.
5. A aparência clínica é mais importante do que o termômetro.
6. A expressão “manejo da febre” deve ser usada em vez de “controle da febre”.
7. Os pais têm que se preocupar com o conforto da criança, não com a sua temperatura.
8. O uso de antipirético deve ser reservado para crianças com desconforto e temperatura acima de 38°C.
9. Não se devem alternar drogas antipiréticas, pois os riscos são maiores do que os potenciais benefícios.
10. A febre não vai e não deve ir embora até que a infecção se resolva.

* Adaptado de: Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child.* 1980;134(2):176-81.

Avner JR. Acute Fever. *Pediatr Rev.* 2009 January 1, 2009;30(1):5-13.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Payne JF, Thomas Sydenham. London, T. Fisher Unwin, 1900. apud Kramer MS, Naimark L, Leduc DG. Parental fever phobia and its correlates. *Pediatrics.* 1985;75(6):1110-3.
2. Hill E. Parents stricken with “Fever Phobia”. CBS News. 2011; February 28, 2011 5:31 AM. Acesso: 01/05/2011. Disponível em: <http://www.cbsnews.com/video/watch/?id=7357962n#ixzz1L6XpCcSI>.
3. Roan S. ‘Fever phobia’ may be worse than the fever. Los Angeles Times. 2011; March 5. Acesso: 01/05/2011. Disponível em: <http://articles.latimes.com/2011/mar/05/health/la-he-fever-kids-20110306>.
4. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011;127(3):580-7. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/127/3/580>.
5. Febre de crianças exige cabeça fria dos pais. Veja; São Paulo: Editora Abril S.A.; 2011. Acesso: 11/06/2011. Disponível em: <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/febre-de-criancas-exige-cabeca-fria-dos-pais>.
6. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child.* 1980;134(2):176-81.
7. Programme for the Control of Acute Respiratory Infections. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. Geneva: World Health Organization; 1993. Disponível em: whqlibdoc.who.int/hq/1993/WHO_ARI_93.30.pdf.
8. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics.* 2001;107(6):1241-6. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/107/6/1241>.
9. 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(2):146-50. Disponível em: <http://cpj.sagepub.com/content/46/2/146.abstract>.
10. Richardson M, Lakhanpaul M. Assessment and initial management of febrile illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2007;334(7604):1163-4. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/334/7604/1163.short>.
11. Knoebel EE, Narang AS, Ey JL. Fever: to treat or not to treat. (This Month’s Debate). *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41(1):9-16.
12. Murahovschi J. A criança com febre no consultório. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(Supl.1):S55-S64.
13. El-Radhi ASM. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch Dis Child.* 2008;93(11):918-20. Disponível em: <http://adc.bmj.com/content/93/11/918.short>.
14. Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ.* 2009;339:b3540. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3540.short>.
15. Pursell E. Combining paracetamol and ibuprofen for fever in children. *BMJ.* 2008;337. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a1590.short>.
16. Jow K, Serwint JR. Question from the clinician: alternating acetaminophen and ibuprofen in the treatment of fever. *Pediatr Rev.* 2007;28(10):395. Disponível em: <http://pedsinreview.aappublications.org>.
17. Miller AA. Alternating Acetaminophen with ibuprofen for fever: Is this a problem? *Pediatr Ann.* 2007;36(7):384-6.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Feverish illness: assessment and initial management in children younger than 5 years. London: NICE; 2007. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/CG47/Guidance/pdf/English>.
19. May A, Bauchner H. Fever Phobia: The pediatrician’s contribution. *Pediatrics.* 1992;90(6):851-4. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/90/6/851>.
20. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics.* 2000;105(5):1009-12. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/105/5/1009>.
21. Crocetti MT, Serwint J. Fever: Separating fact from fiction. *Contemp Pediatr.* 2005. Acesso: 01/05/2011. Disponível em: <http://www.modernmedicine.com/modernmedicine/Infectious+Diseases/Fever-Separating-fact-from-fiction/ArticleStandard/Article/detail/143315>.
22. Kayman H. Management of fever: making evidence-based decisions. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42(5):383-92.
23. Avner JR. Acute Fever. *Pediatr Rev.* 2009;30(1):5-13. Disponível em: <http://pedsinreview.aappublications.org>.
24. Kramer MS, Naimark L, Leduc DG. Parental fever phobia and its correlates. *Pediatrics.* 1985;75(6):1110-3. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/75/6/1110>.
25. Kluger MJ. Fever Revisited. *Pediatrics.* 1992;90(6):846-50. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/90/6/846>.
26. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski D. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10(1):1-20.
27. Schmitt BD. Fever in Childhood. *Pediatrics.* 1984;74(5):929-36. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/74/5/929>.
28. Allan GM, Ivers N, Shevchuk Y. Treatment of pediatric fever. *Can Fam Physician.* 2010;56(8):773. Disponível em: <http://www.cfp.ca/content/56/8/773.short>.
29. 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(3):489-506. Disponível em: <http://www.theannals.com/cgi/content/abstract/44/3/489>.
30. 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(6):313-24. Disponível em: <http://cpj.sagepub.com/content/40/6/313.abstract>.
31. Erlewyn-Lajeunesse MDS, 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(5):414-6. Disponível em: <http://adc.bmj.com/content/91/5/414.abstract>.
32. 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/content/337/bmj.a1302.abstract>.
33. Nabulsi M, Tamim H, Mahfoud Z, Itani M, Sabra R, Chamseddine F, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [ISRCTN30487061]. *BMC Medicine.* 2006;4(1):4-12. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/4/4>

-
34. 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(2):197-202. Disponível em: <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/abstract/160/2/197>
35. 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(9):907-11.
36. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin Jr CM. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther.* 2010;32(14):2433-40. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VRS-527NXTT-2/2/bf62e4e96bb792339c29d7645d4c444f>.