

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

MARIANA CALCAGNO GRILLO

Uso racional de antitérmicos em pediatria

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM PEDIATRIA

**Brasília – DF
2009**

www.paulomargotto.com.br

1. INTRODUÇÃO

A febre é uma das principais causas de atendimento nas emergências pediátricas. Estima-se que corresponda de um terço a metade dos atendimentos nos pronto-socorros se considerarmos como o sintoma que motivou a consulta.¹ Embora, em muitos casos é um sintoma benigno e auto-limitado,² faz parte dos sintomas da grande maioria das doenças pediátricas que são predominantemente de causas infecciosas.

Desde o século XVIII, a casca do salgueiro já era utilizada em infusões para tratar a febre. Edward Stone realizou experimentos e testou suas propriedades em pacientes com febre e inflamação com bons resultados. Este experimento motivou outros químicos a identificar e isolar o princípio ativo da casca da *Salix alba*, que foi denominado salicina. O químico francês, Charles Gerardt gerou em 1832 o ácido salicílico, que passou a ser utilizado pela população como antitérmico e antiinflamatório. Entretanto, esta droga apresentava gosto muito desagradável o que motivou Félix Hoffman a sintetizar o ácido acetilsalicílico em agosto de 1897. Esta descoberta foi presenciada pelo químico Heinrich Dreser do laboratório Bayer, que após testar em animais e em si próprio viu que se tratava de uma droga com excelentes efeitos antiinflamatórios e antitérmicos. Assim nascia a Aspirina®, o primeiro antiinflamatório e antitérmico identificado e comercializado.³

Normalmente, a febre é o resultado a uma resposta imunológica a um dano que libera na corrente sanguínea citocinas denominadas pirógenos endógenos, principalmente, interleucinas (Il-1 e Il-6) e fator de necrose tumoral (TNF). Estes pirógenos endógenos alcançam o centro termorregulador hipotalâmico e desencadeiam a síntese de prostaglandinas a partir do ácido aracdônico. A PGE2 é a principal responsável pelo aumento da temperatura corporal.⁴ Há três isoformas da ciclooxigenase, enzima responsáveis pela transformação do ácido aracdônico em prostaglandina: a COX-1 que tem ampla distribuição e desempenha funções de manutenção, a COX-2 que é um produto da resposta inflamatória e imune imediata e a COX-3, recentemente identificada, é uma variante da COX-1, parece estar ligada a febre e ser o primeiro alvo dos antiinflamatórios não-esteroidais no combate a febre.⁵

Muitos pais vêem a febre como uma doença com conseqüências devastadoras, o que traz muita preocupação. Muitos estudos descrevem um comportamento denominado “febre fobia”. Este termo é usado para descrever a ansiedade dos pais associada ao aumento da temperatura corporal na criança. Nesses casos há adequada vontade dos responsáveis em minorar o desconforto da criança e a equivocada concepção de que ao medicar, impediria a ocorrência de convulsão, dano cerebral e morte.¹

Apesar de ser um sintoma muito freqüente, por muito tempo discutiu-se a necessidade de tratá-la. Diversos estudos têm demonstrado que a febre tem papel protetor contra multiplicação de microorganismos; existem trabalhos que indicam que a eliminação da febre poderia diminuir as defesas do hospedeiro e afetar, desfavoravelmente, a evolução das doenças infecciosas.⁶ Hoje, aceita-se que a principal indicação para o tratamento da febre seja aliviar o desconforto do paciente. Assim, associados à febre, os pacientes costumam apresentar outros sintomas como mal-estar, ardências, sensação de dores em geral, tonturas e irritabilidade, sintomas e sinais que podem ser melhorados apenas com o emprego de antitérmicos. Assim, embora não seja necessário eliminar totalmente a febre, aceita-se como boa prática médica o emprego de medicamentos capazes de controlá-la.⁷

Dessa forma, o uso de antitérmicos é habitual, porém, muitas vezes incorreto o que resulta em queda na efetividade dessa medida terapêutica.¹ Além disso, apesar da relativa segurança dos antitérmicos qualquer medicamento pode causar efeitos indesejáveis e as crianças são mais sensíveis que os adultos aos efeitos tóxicos destes.⁸

Além dos motivos de ordem médica para utilização de medicamentos, não se pode esquecer que muitos outros fatores denominados não-médicos seguramente interferem na escolha e utilização dos medicamentos. Já está provado que diversos fatores culturais têm grande importância na terapêutica. Dentre estes fatores, está a percepção dos sintomas, o desconhecimento sobre o efeito placebo, a legislação que controla a comercialização de fármacos, o papel da indústria que estimula o consumo através da propaganda, as dificuldades na atualização e reciclagem médica que muitas vezes é feita através da própria propaganda comercial e, finalmente, a toxicidade dos medicamentos.⁶

Comparando a prescrição de medicamentos, estes são muito mais prescritos nos países de origem latina do que na Suécia ou Inglaterra e isso se deve, pelo menos em parte, a falta de informações dos médicos e leigos sobre os riscos dos medicamentos e a liberdade que é dada a indústria farmacêutica para fazer propaganda e comercializar seus produtos.⁶

Embora existam muitos medicamentos com ação antitérmica para crianças, poucos são os fármacos aprovados para tratamento da febre. Nos EUA, apenas AAS, o paracetamol e o ibuprofeno são aprovados pelo FDA para tratamento da febre em crianças menores que 12 anos e os novos antiinflamatórios não-hormonais devem ser reservados apenas para tratamentos reumatológicos crônicos e sob supervisão médica.⁶

O universo das drogas utilizadas como antitérmicos no Brasil gira em torno da dipirona, paracetamol e ibuprofeno. É sabido que o mundo ocidental sofre grande

influência dos Estados Unidos e o fato da dipirona não ser aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), o ácido acetilsalicílico estar associado à Síndrome de Reye em algumas viroses, impôs a estes fármacos inúmeras restrições, favorecendo a maior prescrição de paracetamol e ibuprofeno.^{9,10} No caso do paracetamol, vem crescendo o número de artigos originais de revisão, que comprovam sua maior toxicidade e menor eficácia quando comparado a dipirona e ibuprofeno, o que vem influenciando médicos a reavaliarem seus conceitos.⁹

O uso racional de medicamentos é promover que os pacientes recebam o medicamento adequado a suas necessidades clínicas, nas doses correspondentes a suas características individuais, durante o período de tempo adequado com o menor custo possível. Estima-se que a metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma inadequada e que a metade dos pacientes não tomam seus medicamentos corretamente.¹¹

Os medicamentos escolhidos devem ter os menores riscos de reações adversas, contra-indicações, ação rápida e posologia simples.¹¹ Assim, desejamos com esse estudo, inicialmente, uma revisão bibliográfica dos antitérmicos utilizados na faixa pediátrica para, posteriormente, desmitificarmos erros comuns na prescrição desses medicamentos, auxiliar o colega na prescrição correta e melhor instrução ao paciente para evitarmos a manutenção da “febre fobia”. Nosso hospital, HRAS, encontra-se inserido como um dos principais hospitais secundários do Brasil, sendo, portanto, justificável nossa posição quanto ao uso correto desses úteis, contudo deliberados medicamentos.

2. OBJETIVOS

Realizar uma revisão da literatura comparando os principais antitérmicos utilizados na prática pediátrica do Brasil, para promover seu uso racional. Comparar a eficácia e segurança do paracetamol, dipirona e ibuprofeno.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando como forma de busca, textos existentes, publicados nos últimos vinte seis anos que atendessem ao objetivo deste trabalho. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) antitérmicos 2) pediatria; 3) paracetamol; 4) dipirona; 5) ibuprofeno; 6) reações adversas; 7) racional; 8) febre.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Também foram utilizados como fonte de dados livros textos conceituados pela classe médica.

4. DISCUSSÃO

4.1. PARACETAMOL

4.1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS:

Paracetamol ou acetaminofeno é um analgésico e antitérmico, muito utilizado em nosso meio. É o n-acetil-p-aminofenol, metabolito ativo na fenacetina, analgésico bastante conhecido derivado alcatrão.^{12,13} Foi utilizado a primeira vez em 1890, quando foi isolado em urina de pessoas que haviam usado a fenacetina.

Desde 1950, é o analgésico/antitérmico mais utilizado nos EUA, quando ganhou popularidade. Pode ser encontrado em mais de 200 preparações, seja como monoterapia, seja combinado a outro medicamento. É encontrado em diversas apresentações como comprimido, líquido e cápsula. Seu uso aumentou muito devido as restrições impostas ao ácido acetilsalicílico e por isso é um dos fármacos mais utilizados em pediatria e no Brasil.¹⁴

Tem sua segurança e eficácia bem estabelecida.¹⁴ Não produz nenhum efeito sobre o sistema cardiovascular e digestivo. Entretanto, é considerado a principal causa de insuficiência hepática na Grã-Bretanha e Estados Unidos da América, seja por ingestão acidental ou uso abusivo, e a principal causa de morte por medicamentos relatada à Academia Americana de Pediatria.^{12,13}

4.1.2. FARMACOCINÉTICA

O acetaminofeno é administrado por via oral. Sua biodisponibilidade gira em torno de 62 a 89% e está relacionada ao esvaziamento gástrico. As concentrações sanguíneas máximas são alcançadas em torno de 30 a 60 minutos. O volume de distribuição do acetaminofeno é de 0,95L/Kg. A biodisponibilidade não varia na dose de 5 a 20mg/kg, mas alguns autores afirmam que o pico e a concentração plasmática são dose-dependente no intervalo de 325 a 2000mg.^{12,13,15,16}

O acetaminofeno liga-se às proteínas plasmáticas em torno de 20 a 25% nas doses terapêuticas habituais e às hemácias em torno de 10 a 20%. Ele atravessa placenta e está presente no leite materno. No leite materno, oitenta e cinco por cento está ligado a proteínas do leite.^{12,13,15,16} Pode ser usado em doses terapêuticas durante a gravidez e é seguro para ser usado durante a lactação.¹⁷

Noventa por cento do paracetamol é metabolizado por enzimas microsossomais hepáticas (enzimas situadas no retículo endoplasmático do fígado e outros órgãos, e são

comumente referidas como enzimas microsossomais ou enzimas metabolizadoras de drogas) e convertido em sulfato e glicuronídeo de acetaminofeno que são farmacologicamente inativos e excretado pelos rins.^{12,13,14,15} Nas crianças menores de 12 anos, o sulfato de acetaminofeno é o principal metabólito e nas crianças maiores e adultos, o principal metabólito é o glicuronídeo de acetaminofeno. Menos de 5% da droga, é excretada sob forma inalterada.¹⁴ O restante é metabolizada pelo metabolismo do citocromo P450 e forma um metabólito menor, mas altamente ativo conhecido como N-acetil-benzoquinona (NAPQI). Este metabólito torna-se importante em altas doses em virtude de sua toxicidade para o fígado e para o rim.¹⁴

A glutathiona é o responsável pela neutralização deste metabólito transformando-o em ácido mercaptúrico. Entretanto, este antioxidante tem sua quantidade limitada, assim em caso de overdoses, o seu esgotamento leva a reação do NAPQI com os grupos sulfidrilas das proteínas hepáticas levando a um acúmulo intracelular de cálcio e ativação da endonuclease dependente de cálcio. Esta endonuclease fragmenta o DNA, levando a necrose celular e insuficiência hepática. Idade, dietas, doenças do fígado, alcoolismo e doenças crônicas afetam os estoques da glutathiona no fígado. As crianças normalmente apresentam grandes estoques da glutathiona, mas estados como febre, diarreia, vômitos e subnutrição a deixam tão vulneráveis quanto os adultos. Alguns medicamentos como fenobarbital, rifampicina, fenitoina, isoniasida, carbamazepina e zidovudina que usam o metabolismo do citocromo P450, promovem o incremento do metabólito tóxico, NAPQI, favorecendo a toxicidade do paracetamol.^{13,14,18}

O paracetamol apresenta meia-vida de 2 a 4 horas e em 24 horas pode-se recuperar até 95% da droga ingerida na urina.¹⁵

4.1.3. FARMACODINÂMICA

Embora acetaminofeno tenha sido descoberto há mais de 100 anos e seja amplamente usado desde 1950, seu mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido e continua a ser estudado.

Sabe-se que o paracetamol age na via das ciclooxigenases impedindo a formação de prostaglandinas, assim como os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), entretanto, paracetamol não age sobre a agregação plaquetária, a inflamação e não tem efeitos colaterais sobre o trato gastrointestinal. Assim, paracetamol não parece agir periféricamente e sim ter um efeito central.^{19,20,21}

Alguns mecanismos de ação foram propostos e muitos deles já caíram por terra. Entre eles, um mecanismo central de ação do paracetamol, em que a via de produção da serotonina. Outro mecanismo proposto foi de que ele seria capaz de modular receptores canabinoides.^{19,20,21}

In vitro inibe fracamente a COX-1 e a COX-2. Há evidências que o paracetamol iniba uma variante da COX-1, a COX-3. Acredita-se que o paracetamol aja sobre a peroxidase da COX inibindo a formação do ácido aracônico em prostaglandina 2, pelo mecanismo de oxiredução desta enzima.^{19,20,21}

Seu efeito antipirético é decorrente da ação direta em centros hipotalâmicos. Produz uma vasodilatação periférica, aumento do fluxo sanguíneo, sudorese e perda de calor e agiria modulando a temperatura corpórea.^{19,20,21}

Tem fraca potência como antiinflamatório e por isso não é útil para tratar condições inflamatórias. Isso se deve, provavelmente, ao fato do paracetamol ser um inibidor fraco da ciclooxigenase em presença de concentrações altas de peróxidos nas lesões inflamatórias.¹²

4.1.4. REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

O risco de se apresentar reações adversas ao medicamento (RAM) é menor em crianças do que em adultos.^{18,22} Quando utilizado em doses terapêuticas apresenta poucas reações adversas.⁶

A incidência de manifestações dispépticas associada ao uso de acetaminofeno varia entre 0,1 e 5%, enquanto a hemorragia digestiva ocorre em menos de 0,1%.

Não age sobre as plaquetas e o tempo de sangramento.¹²

Em doses terapêuticas pode causar elevação das enzimas hepáticas sem icterícia em até 10% dos pacientes. Esta alteração é reversível com a suspensão do medicamento. Além disso, não se relaciona a aumento do risco de insuficiência hepática que está relacionada ao uso de doses elevadas.^{6,13} A hepatotoxicidade, que pode levar a insuficiência hepática fulminante, constitui uma manifestação tardia de difícil tratamento. É a reação adversa mais dramática, pois sem um tratamento adequado, no momento oportuno, a sobredosagem do paracetamol, provavelmente, levará ao óbito. A intoxicação por acetaminofeno, tipicamente inclui quatro fases. Na primeira fase, o paciente apresenta anorexia, vômitos, mal-estar e sudorese. Alguns pacientes podem ficar assintomáticos. Estes sintomas duram até 24 horas. Na segunda fase, os sintomas inespecíficos da primeira fase desaparecem e o paciente passa a apresentar dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia e oligúria podem

acontecer. As taxas das enzimas hepáticas, bilirrubinas e tempo de ativação da protrombina podem se elevar. Essa fase pode durar mais 48 horas. Na terceira fase, que pode durar 3 a 5 dias, os sintomas da primeira fase reaparecem acompanhados de sintomas de falência hepática como hipoglicemia, icterícia, coagulopatia e encefalopatia. Falência renal (necrose tubular aguda é o mais comum) e miocardiopatia podem acontecer. A quarta fase é caracterizada pela recuperação ou falência total do fígado e morte, pode durar 5 a te 14 dias após a última ingestão do fármaco.^{14,18,22}

Em doses habituais, o acetaminofeno não é nefrotóxico e sua nefrotoxicidade está relacionada ao seu uso crônico que pode causar necrose tubular aguda.⁶ Também há evidências que a nefrotoxicidade seja mais prevalente em pacientes mais idosos. A fenacetina, seu precursor, tem seu uso crônico relacionado à necrose papilar renal e nefrite intersticial crônica, mas não há evidências suficientes que apontem o paracetamol como causador deste tipo de lesão.

Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme são pouco comuns.⁶ Urticária tem aparecimento ocasional.⁶

O consumo de acetaminofeno tem sido relacionado a um aumento na frequência da rinite alérgica e asma. Uma revisão aponta possível associação entre uso de paracetamol e aparecimento de asma em pacientes suscetíveis entre 6 e 7 anos de idade, no México, atribuindo-o à depleção de glutathiona pulmonar e estresse oxidativo.²³

Em alcoolistas, com consumo moderado ou elevado de álcool, em uso de doses repetidas de paracetamol por 48 horas não mostrou alteração dos níveis de aminotransferases e tempo de protrombina e nem manifestações clínicas em relação ao uso do placebo. Em outros estudos, dose única de 1 a 2 g de paracetamol não causou dano hepático. Assim, aceita-se como razoável o uso do acetaminofeno em pacientes que fazem uso crônico de álcool.²⁴

Segundo este mesmo autor, em estudos randomizados mostrou-se que o paracetamol pode ser usado em pacientes hepatopatas com segurança por períodos de até 14 dias sem reações adversas ao medicamento.²⁴

Esudos caso-controle não mostraram associação entre paracetamol e agranulocitose e aplasia de medula.^{40,41}

4.1.5. INDICAÇÕES

Dor leve a moderada e tratamento da febre. Tem pouca eficácia como antiinflamatória.²⁵

4.1.6. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao paracetamol. Deve ser evitado em pacientes com menos de três meses. As doses máximas diárias em crianças devem ser controladas.²⁵

4.1.7. DOSE RECOMENDADA

A dose recomendada para criança é de 10 a 20mg/kg, sendo a dose tóxica de 120 a 150mg/kg.^{18,22}

Para adultos, a dose recomendada é de 500mg a 1g por dose sendo a dose máxima 4g/dia.²⁵

4.2. DAPIRONA

4.2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Sua síntese remonta de 1883, quando, ao se pesquisar um termolítico substituto para quinina (antimalárico peruano derivado da *Cinchona*), Perkin isolou o primeiro corante sintético – a anilina – que serviu para extração do derivado pirazolônico, a antipirina. O metamizol ou dipirona é um derivado pirazolônico sintetizado na Alemanha em 1920.²⁶

Desde sua introdução no mercado mundial e no Brasil em 1922, sob o nome de Novalgina® pela Hoechst, dipirona tem sido amplamente utilizada.^{26,27,28}

Sua comercialização foi mundialmente crescente até 1970, quando foram relatados casos graves de agranulocitose, exigindo suspensão do medicamento e tratamento médico de urgência. Foi por isso proscrita em diversos países, como EUA, Inglaterra, Suécia, Austrália e Japão. Entretanto, este fármaco vem sendo utilizado em diversos países como Brasil, Rússia, Índia e outros países africanos, sul-americanos, caribenhos e asiáticos.^{25,27,28}

Embora haja grandes ataques ao uso da dipirona, sua ação na dor e na febre já foi amplamente comprovada em diversos estudos e é um dos antitérmicos e analgésicos mais prescritos no Brasil.²⁹

4.2.2. FARMACOCINÉTICA

Pode ser administrada por via oral, venosa, intramuscular e retal. Sua biodisponibilidade é de aproximadamente 90%, não sendo alterada quando administrada via oral concomitantemente a alimentos.

Após administração por via oral, a dipirona passa por rápida hidrólise não-enzimática, no suco gástrico determinando a formação do metabólito MAA (4-metil-amino-antipirina) e é absorvido nesta forma. É, a seguir, metabolizado no fígado por demetilação à AA (4-amino-antipirina), e por oxidação à FAA (4-formil-amino-antipirina). Nenhum desses metabólitos liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, sendo predominantemente excretados pelo rim. Os efeitos analgésicos correlacionam-se, de modo bem próximo, com as concentrações dos dois primeiros metabólitos acima descritos (MAA e AA).^{26,30,31} Apenas 58% da droga se ligam às proteínas do plasma. Seu efeito pode ser esperado em 20 a 30 minutos, tem meia-vida de 2 a 3 horas e tem duração de 4 a 6 horas. Os metabólitos da dipirona são encontrados no líquido céfalo-raquidiano e no leite materno em altas concentrações igual ou até maior que no plasma até 48 horas após ingestão oral de dipirona.³² É uma droga segura para ser usada durante a lactação, entretanto, a longo prazo, tenha seu efeito incerto.³³

4.2.3. FARMACODINÂMICA

Seu mecanismo de ação não é totalmente esclarecido. A dipirona possui ação anti-ciclooxigenase periférica, mas seu efeito antitérmico parece ser mediado pela inibição de IL-8, em uma via pirogênica intermediada pelo fator liberador de ACTH e independente das prostaglandinas. É bastante provável, entretanto, que a dipirona também bloqueie a COX -2 ou 3 na síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central e, notadamente, no hipotálamo, dada a sua extrema eficiência como antitérmico.^{26,30,34,35}

4.2.4. REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

A dipirona é muito imunogênica. Ela não é responsável somente pela reação de hipersensibilidade na medula óssea, mas por todo um espectro de doenças imunogênicas graves como nefrite intersticial, hepatite, alveolite e pneumonite tanto quanto doenças

cutâneas graves como a síndrome de Stevens-Johnson ou a de Lyell. Uma reação rara, porém grave, é uma vasculite que clinicamente pode se manifestar como uma síndrome de choque distributivo, entretanto não responsiva a volume e vasopressores, pois há uma destruição das células endoteliais.²⁴ Dados provenientes de sistema hospitalar de vigilância de reações adversas medicamentosas da SOBRAVIME sugerem que as reações de choque do tipo vasculite induzidas pela dipirona ocorrem 10 (dez) vezes mais freqüentemente que a agranulocitose.³⁶

Os eritemas pigmentares fixos estão relacionados também ao uso intermitente da dipirona.³⁷

A dipirona é um fármaco freqüentemente associado à discrasias sanguíneas como anemia aplástica, mais raramente, e agranulocitose. Por isso tem seu uso proibido em diversos países. Entretanto, a prevalência de agranulocitose não é uniforme em todo o mundo. No Brasil, diversos estudos não comprovaram o aumento do número de agranulocitose induzida pela dipirona.^{38,39} A associação entre dipirona e a aplasia de medula é menor que a associação com agranulocitose, entretanto, é mais grave, pois o desfecho fatal é mais comum.³⁸

A ANVISA liberou um painel em 2001, a fim de promover um amplo esclarecimento sobre os aspectos de segurança da dipirona. Nele constava que os riscos da dipirona promover agranulocitose e aplasia de medula são similares, ou menores, que o de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado, portanto, a dipirona continuaria sendo uma droga vendida sem receita médica e de segurança comprovada.²⁹

Um estudo de caso-controle realizado nos países da América Latina publicado recentemente, The LATIN Study, não mostrou relação entre o uso de dipirona e aplasia de medula. Esse mesmo estudo mostrou que a associação entre dipirona e agranulocitose não pode ser excluída. Foram relatados 10 casos e 22 controles que usaram dipirona nos 10 dias que antecederam o diagnóstico, entretanto estes dados não foram estatisticamente confiáveis. Este estudo novamente mostrou que a prevalência de agranulocitose varia entre as regiões e que, no Brasil, este risco é muito baixo a despeito da dipirona ser um dos medicamentos mais amplamente utilizado.^{40,41}

A administração venosa rápida pode causar queda da pressão sanguínea proporcional às doses administradas ou em pacientes com pressão arterial baixa (pré-existente redução dos fluidos corpóreos, desidratação, instabilidade circulatória) ou em crianças com febre muito alta em que a dipirona pode causar sudorese profusa e

vasodilatação levando a desidratação e hiponatremia. A prática clínica fala a favor da administração venosa lenta (< 3 min) de dipirona, especialmente em crianças e idosos debilitados.²⁶

O uso prolongado da dipirona pode causar nefrite intersticial, papilite necrosante e insuficiência renal, também pode levar à piora aguda da função dos rins, em pacientes que já tenham algum comprometimento da função renal com oligúria, anúria ou proteinúria.²⁶

No sistema nervoso central, doses elevadas de dipirona podem provocar excitação ou hipotermia, sobretudo em crianças. Também podem provocar vertigem e sonolência.²⁶

Estudos conduzidos no Brasil encontraram associação entre mães que usaram dipirona durante a gestação e Tumor de Wilms (paracetamol versus dipirona como mensurar, formulário terapêutico), entretanto, o efeito mutagênico e carcinogênico da dipirona foi comprovado apenas em estudos com animais, *in vitro* e em altas doses (dipyron use during pregnancy and adversal perinatal events). Pode acentuar o oligoâmnios no final da gestação por redução da diurese do feto (hipoperfusão renal),²⁶ mas não foi associada ao aumento do risco teratogênico, parto prematuro e baixo peso ao nascer.⁴²

4.2.5. INDICAÇÕES

Dor leve a moderada e para tratamento da febre. É um fraco antiinflamatório em doses terapêuticas.²⁵

4.2.6. CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicada em pacientes com história de hipersensibilidade a droga e alterações hematológicas. Deve ser evitada em crianças menores de 3 anos e menores de 5kg. Em pacientes com alteração renal e hepática deve ser usado com cautela, pois há diminuição da excreção.^{25,26}

4.2.7. DOSE RECOMENDADA

Para tratamento da febre em crianças, a dose usual varia de 10 a 20mg/kg/dose de 6/6h.²⁵

Em adultos, pode-se usar de 0,5 a 1g de 4/4h, sendo a dose máxima 4g/dia.²⁵

4.3. IBUPROFENO

4.3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS:

O ibuprofeno (ácido 4-isobutil- α -metilfenilacético) é um antiinflamatório não-esteroidal, derivado do ácido propiônico, que tem boa ação como antitérmico.

É uma molécula que foi desenvolvida na década de 60 e é utilizada na Inglaterra desde 1967. Liberado para uso nos Estados Unidos da América em 1974 para tratamento de artrite e, em 1984, liberado seu uso como analgésico pelo FDA. Sua aprovação para uso pediátrico foi em 1989, mas só em 1995 foi possível sua compra sem prescrição médica.^{6,43,44}

4.3.2. FARMACOCINÉTICA

O ibuprofeno é uma mistura racêmica de dois isômeros, (S)-Ibuprofeno e o (R)-Ibuprofeno. Entretanto, o (S)-Ibuprofeno equivale à forma ativa. A forma (R), inativa, pode se transformar na forma (S) ativa por via enzimática, mas esta transformação é lenta e incompleta.⁴⁵

É uma droga que pode ser utilizada sob forma oral e uma outra forma, tópica, vem sendo testada, mas ainda não foi liberada pelo FDA no Brasil. É uma droga rapidamente absorvida por via oral e suas concentrações plasmáticas máximas são observadas 15 a 30 minutos após a ingestão. A ingestão concomitante de alimentos pode retardar sua absorção, entretanto, não altera sua biodisponibilidade. Sua ação pode durar de 4 a 8 horas após administração. Tem meia-vida de aproximadamente 2 horas. Praticamente toda droga ingerida é eliminada em 24 horas.^{12,13}

O ibuprofeno liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (99%). Ele é metabolizado no fígado pela CYP2C8 e CYP2C9. Mais de 90% do ibuprofeno ingerido é excretado na urina sob forma de metabólitos ou seus conjugados e apenas uma pequena parte é excretada de forma inalterada.^{12,13}

Em testes laboratoriais, em animais, este fármaco penetra facilmente a barreira placentária.¹² O ibuprofeno tem uma razão leite/plasma que varia de 0,008 a 0,06 e uma meia-vida curta, de 2 horas. Assim sendo, o ibuprofeno é considerado seguro para a amamentação por ter uma meia-vida reduzida, baixa passagem para o leite materno, ausência de metabólitos ativos e de eventos adversos relatados.³³

4.3.3. FARMACODINÂMICA

Ibuprofeno é um antiinflamatório não-esteroidal, inibidor não-seletivo da COX-1 e da COX-2. Impedindo a formação de prostaglandinas pela via dos tromboxanos. Entretanto, não impede a formação de leucotrienos pela via das lipoxigenases.

Ele atua como antitérmico impedindo a formação de prostaglandinas, principalmente a tipo 2 nas regiões periventriculares e perto do hipotálamo.^{12,13}

4.3.4. REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

Assim como todos os antiinflamatórios não-esteroidais não-seletivos, o ibuprofeno pode provocar reações no trato gastrointestinal como indigestão, náuseas, diarréia, acidez, dor de estômago e úlceras, relacionadas à inibição da COX-1. Entretanto, ele é o que está menos relacionado a estes efeitos. Tem o risco de provocar hemorragia digestiva alta em 0,072% das crianças que usam ibuprofeno.^{8,44}

O ibuprofeno não foi relacionado à maior incidência de Síndrome Reye.^{8,44,46}

Em alguns estudos, o ibuprofeno foi relacionado à neutropenia e mais raramente à agranulocitose e aplasia de medula.^{44,46} Ele induz, em certos casos, o aumento do tempo de sangramento devido à inibição da agregação plaquetária causada pela inibição da produção do tromboxano.^{12,13}

O ibuprofeno muitas vezes é usado para o fechamento do canal arterial em recém-nascidos prematuros devido a sua ação de inibir as prostaglandinas. Entretanto, esta droga compete com a bilirrubina na ligação com a albumina. Assim, esses prematuros estariam correndo maior risco de desenvolver encefalopatia bilirrubínica, uma vez que a bilirrubina livre penetra mais facilmente a barreira hematoencefálica.⁴⁷

O uso do ibuprofeno nos dois primeiros trimestre de gestação é aprovado e não há comprovação de que esteja relacionado a malformações fetais. No terceiro trimestre, o uso regular desta droga se relaciona ao fechamento do canal arterial intra-útero e, conseqüentemente, hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. Além disso, está relacionado ao atraso do início do trabalho de parto, trabalho de parto prolongado e aumento do risco de sangramento durante o parto.²⁵

Reações adversas renais são incomuns, mas quando se manifestam podem ser graves. Essas reações estão relacionadas ao uso de doses maciças do ibuprofeno e ao uso crônico.⁴³ Existem três maneiras do ibuprofeno lesar o rim. Em condições normais as prostaglandinas participam apenas com uma parte da função glomerular e manutenção do

fluxo sanguíneo, mas em condições de desidratação e hipofluxo renal, as prostaglandinas assumem um papel importante para manter um fluxo renal adequado provocando vasodilatação e estimulando o sistema renina-angiotensina. A diminuição das prostaglandinas em situações como estas, pode provocar distúrbios hidroeletrólíticos, hipoperfusão renal, necrose tubular aguda ou necrose cortical que podem ser reversíveis. Outra forma de agressão ao rim, mas desta vez irreversível é a reação de hipersensibilidade ao ibuprofeno que pode provocar síndrome nefrótica e nefrite intersticial. O ibuprofeno e seus metabólitos também podem ser citotóxicos e causar nefrite intersticial e necrose papilar.⁴⁸

Têm se especulado a participação do ibuprofeno como agente indutor da asma e processos alérgicos. Entretanto, alguns estudos não comprovaram a participação desta droga com a indução da asma. Lesko et al (2005)⁴⁹ não mostrou em seu estudo aumento da exacerbação da asma ou aumento das internações por asma em crianças devido ao uso do ibuprofeno por períodos curtos. Entretanto, já em pacientes com rinite alérgica, pólipos nasais e história prévia de processos respiratórios induzidos por aspirina, o ibuprofeno esteve relacionado com o aparecimento de angioedema e urticária.⁵⁰

4.3.5. INDICAÇÕES

Ibuprofeno está indicado para dores de origem inflamatória de intensidade moderada ou em dores em que a forte inibição de prostaglandinas esteja indicada como a dismenorréia. Também está indicado para o tratamento de febre em crianças.²⁵

4.3.6. CONTRA-INDICAÇÕES

O ibuprofeno deve ser evitado em crianças que apresentem sabidamente hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou outro antiinflamatório não-esteroidal, síndromes dispépticas e durante o terceiro trimestre de gravidez (formulário terapêutico). Não deve ser utilizado em pacientes com alterações renais e evitado em pacientes com desidratação.⁵⁰

O uso em crianças menores de seis meses deve ser restrito, salvo os casos com indicação do fechamento do canal arterial.^{25,47}

4.3.7. DOSE RECOMENDADA

Para tratamento da febre em crianças recomenda-se a dose de 5 a 10mg/kg/dose, 3 a 4 vezes por dia.^{10,25}

Quando usado como antiinflamatório a dose preconizada é de 30 a 40mg/kg/dia em 3 a 4 doses, sendo a dose máxima recomendada de 60mg/kg/dia.²⁵

Em adultos a dose recomendada é de 300 a 600mg por dose, 3 a 4 vezes por dia com dose máxima de 2,4g/dia.²⁵

4.4. ESTUDOS COMPARATIVOS

No estudo de Lomar, em que usou paracetamol 15mg/kg e dipirona 12mg/kg, na quarta hora os pacientes tiveram e mantinham uma queda de temperatura de 1,5°C em 78,9% no grupo do paracetamol e 64,1% no grupo que usou dipirona. Sendo que o tempo necessário para atingir esta queda foi semelhante do ponto de vista estatístico.⁷

Estudo comparou o uso de paracetamol e dipirona durante o primeiro trimestre de gestação e não houve diferença significativa em relação aos efeitos teratogênicos das duas drogas.²⁴

Em um estudo comparando ibuprofeno oral com dipirona oral e intramuscular, os resultados mostraram que não há diferença entre as drogas e as formas de aplicação. O mesmo foi concluído quanto às reações adversas e a velocidade de se abaixar a febre.⁵¹

Lesko (1999)⁵² estudou a segurança do uso do acetaminofeno e ibuprofeno em crianças menores de 24 meses e mostrou que os riscos de reações adversas nesse grupo, que usou estas drogas por aproximadamente três dias, são muito baixos. Nesse estudo não houve nenhum caso de insuficiência renal, anafilaxia ou Síndrome de Reye. A principal causa de internação nas quatro semanas que se seguiram ao uso dos antitérmicos foi por sangramento gastrointestinal sem diferença entre paracetamol e ibuprofeno e da mesma forma, o risco de exacerbação da asma e bronquiolite não foi diferente entre os antitérmicos utilizados. Já nas crianças que necessitaram de hospitalização, os níveis de creatinina no grupo que fez uso de ibuprofeno foram ligeiramente maiores (0,08mg/dl). Entretanto, não houve diferença entre as crianças que usaram doses de ibuprofeno de 5mg/kg e as que usaram 10mg/kg e não foi demonstrado relação com a idade. Assim, esta alteração da

creatinina é discutível, pois foi demonstrada nas crianças que necessitaram de hospitalizações e, conseqüentemente, estão mais sujeitas a alterações da função renal.⁵²

Da mesma maneira, Aguado e col (2005)⁵³ compararam acetaminofeno na dose de 15mg/kg e ibuprofeno na dose de 7mg/kg em crianças espanholas entre seis meses e doze anos de idade sem demonstrar diferenças entre as duas drogas, que foram eficazes em baixar a febre em 90% das crianças do estudo nas quatro horas após a administração da droga. O ibuprofeno foi capaz de baixar a temperatura em $1,87^{\circ}\text{C} \pm 0,97^{\circ}\text{C}$ e o paracetamol em $1,64^{\circ}\text{C} \pm 0,83^{\circ}\text{C}$, sendo que o ibuprofeno foi mais rápido em atingir a temperatura mínima, levou 2 horas, e o paracetamol levou 3 horas. Outro aspecto observado neste estudo foi o fato de ambas as medicações serem incapazes de deixar a criança eutérmica caso a criança tivesse temperatura maior que $39,87^{\circ}\text{C}$ para o ibuprofeno e $39,64^{\circ}$ para o paracetamol.⁵³

Em uma meta-análise comparando o uso de ibuprofeno na dose de 5-10mg/kg e paracetamol na dose de 10-15mg/kg, o ibuprofeno foi considerado melhor antitérmico que o paracetamol em termos de redução da temperatura e manutenção do efeito antipirético. Essa mesma meta-análise não mostrou diferenças entre as reações adversas, a medicação utilizada e o uso de placebo.⁵⁴

Uma revisão bibliográfica comparando o uso do paracetamol e do ibuprofeno em crianças concluiu que o uso do ibuprofeno e do paracetamol nas doses de 10mg/kg teve o mesmo efeito antipirético para os dois medicamentos, mas o paracetamol foi apresentou maior redução da temperatura inicialmente e o ibuprofeno após quatro horas, além disso, o ibuprofeno manteve seu efeito antitérmico por mais tempo que o paracetamol. A segurança do uso foi a mesma para os dois medicamentos.⁵⁵

Em um estudo brasileiro com objetivo de comparar dose oral única de ibuprofeno (10mg/kg) e dipirona (15mg/kg) entre crianças febris de seis meses a oito anos de idade, mostrou que o ibuprofeno promove uma antipirese mais rápida, mais potente e mais duradoura em crianças com febre alta ($39,1^{\circ}\text{C}$). Já nas crianças com febre baixa, não houve diferença entre a potência e a durabilidade da antipirese, apenas na velocidade de baixar a febre em que o ibuprofeno foi novamente mais rápido.⁵⁶

Outro estudo brasileiro comparando o uso de paracetamol (13mg/kg) e dipirona (15mg/kg) em crianças de seis meses a seis anos de idade, verificou que ambas as drogas foram eficazes em combater a febre sem diferenças entre elas e praticamente isentas de reações adversas.⁵⁷

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paracetamol mostrou ser um medicamento eficaz, seguro e com poucas reações adversas. Os pediatras têm o costume de prescrever 1gota/kg, o que equivale a 10mg/kg, correspondente a dose posológica mínima. A maioria dos estudos usa a dose de 15mg/kg, demonstrando eficácia e segurança. O paracetamol em altas doses pode provocar necrose hepática e insuficiência hepática, entretanto a dose terapêutica se encontra muito distante da dose tóxica.

A dipirona tem eficácia comprovada e poucas reações adversas. Seu uso está relacionado à agranulocitose, mas este risco é extremamente baixo, o que não justifica a proibição do uso desta medicação. Normalmente, a dose recomendada por pediatras para dipirona é de 1gota/kg, o que equivale a 25mg/kg, acima da dose terapêutica recomendada, o que provoca uma percepção eventual de eficácia superior da dipirona em relação aos outros antitérmicos, mas deixa a dose muito próxima da dose tóxica, principalmente se esta dose for repetida várias vezes ao dia. Apesar disso, a maioria dos estudos comparativos entre dipirona e outros antitérmicos usa a dose preconizada de 15mg/kg.

O uso de ibuprofeno em crianças menores de seis meses é contra indicado, apesar de alguns estudos com crianças nesta idade mostrarem que o medicamento é seguro. O uso com indicação de fechamento do canal arterial é permitido em crianças prematuras, mas devem ser levados em consideração os níveis de bilirrubinas. Os estudos comparativos entre ibuprofeno, paracetamol e dipirona não mostraram diferenças entre as reações adversas destes medicamentos quando usados agudamente. Entretanto, o ibuprofeno é um antiinflamatório não-esteroidal e, portanto, apresenta reações adversas referentes à inibição das ciclooxigenases. Assim, seu uso crônico está relacionado à maior prevalência de reações adversas.

Os três antitérmicos são considerados seguros para o lactente quando usados pela mãe durante a lactação por curtos períodos. Se for necessário o uso prolongado, a dipirona deve ser evitada.

Entre estes três antitérmicos, o paracetamol é o antitérmico mais seguro para ser usado durante a gravidez. A dipirona também é considerada segura, mas deve ser usada com cautela. O ibuprofeno tem seu uso aprovado nos dois primeiros trimestres de gestação, mas deve ser evitado no último trimestre da gravidez, já que pode provocar fechamento do canal arterial intra-útero e provocar hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Também pode causar atraso do início do trabalho de parto, trabalho de parto prolongado e hemorragias durante o trabalho de parto.

Considerando similar a eficácia entre os antitérmicos estudados, escolher o que apresenta boa eficácia, menor risco potencial de reações adversas, posologia fácil e que atenda aos preceitos do uso racional de medicamentos. Dessa forma, o paracetamol e a dipirona em nossa leitura e revisão bibliográfica mostraram ser os antitérmicos que mais atendem a estes conceitos, desde que sejam difundidas as doses recomendadas, evitando assim o uso de subdoses e sobredoses respectivamente, para que possamos atingir os melhores resultados com mínimas reações adversas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sukiennik R, Halpern R, Manica JL L, Plentz FD, Bergamin G, Loss L, Ayres MV, Dalphiane KP. Antitérmicos na emergência pediátrica: estamos usando a dosagem adequada?. *Ped São Paulo*. 2006; 28 (3):175-183.
- 2- Alves JGB, Cardoso NJ, Almeida CDC, Almeida NDC. Dipyron and acetaminophen: correct dosing by parents?. *Sao Paulo Medical Jornal*. 2007 Jan; n° 1, 125(1):57-59.
- 3- Diogo LP, Saitovitch D, Biehl M, Bahlis LF, O’Keeffe CF, Carvalhal GF, Gomes VO. Existe associação entre antiinflamatórios não-esteroides e nefropatia induzida por contraste?. *Scientia Medica, Porto Alegre*. 2008 jul./set; v. 18, n. 3, p. 133-140.
- 4- Domingo JD, Ramírez A B, García JD, Sanz AB, Carretero EM. Utilización de la alternancia de antipiréticos en el tratamiento de la fiebre en España. *An Esp Pediatr*. 2001; 55: 503–510.
- 5- Mandell, Benett & Dolin, editors. *Principles and Practice of infectious disease*. New York: Churchill Livingstone; 2005.
- 6- Bricks LF. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-hormonais: controvérsias sobre sua utilização em crianças-parte II. *Ped São Paulo*. 1998 jul.-set; 20(3):230-46.
- 7- Lomar AV, Ferraz JEMC. Estudo comparativo duplo-cego e randomizado entre acetaminofen e dipirona nas doenças febris em pediatria. *Pediatr Mod*. 1985 ago; 20(7):383-8.
- 8- Bricks LF. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-hormonais: toxicidade-parte I. *Ped São Paulo*. 1998 abr.-jun; 20(2):126-36.
- 9- Migowski E, Noronha TG. Febre e dor: eficácia e segurança do ibuprofeno. *Assoc Med Rev*. 2003 dez; Disponível em:

- www.somerj.com.br/revista/200312/2003_12_artigocientifico.htm Acesso em: 5 agos 2009.
- 10- Bricks LF. Tratamento da febre em crianças. *Ped São Paulo*. 2006; 28(3):155-8.
- 11- Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Promoción Del uso racional de medicamentos:componentes centrales. Organización Mundial de la Salude Ginebra. 2002 Sept; Disponível em: www.whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.3_spa.pdf Acesso em 14 out 2009.
- 12- Goodman & Gilman's. As bases farmacológicas da terapêutica. 9º ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996.
- 13- Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 8º ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap 36.
- 14- Defendi GL, Tucker JR. Toxicity, acetaminophen. *Emedicine*, 2009 aug 25; Disponível em: www.emedicine.medscape.com/article/1008683-overview Acesso em 14 out 2009.
- 15- Kalantzi CR, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: acetaminophen (paracetamol). Wiley Interscience , 2005 aug 13; Disponível em: www.interscience.wiley.com Acesso em: 05 ago 2009.
- 16- Marx: Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 6º ed Elsevier, 2006. cap 146
- 17- Chaves RG, Lamounier JA, Cesar CC, Corradi MAL, Mello RP, Gontijo CM, et al. Amamentação e uso de antiinflamatórios não-esteróides pela nutriz: informações científicas versus conteúdo em bulas de medicamentos comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant*. 2006 jul-set; 6 (3): 269-276

- 18- Cabrera MAM. Intoxicaciones por analgésicos antitérmicos. Rev Med, Inst Mex del Seg Soc. 1983; 1(3): 292-196.
- 19- Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. Paed Anaest. 2008 out; 18(10): 915-921
- 20- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. Amer jour ther. 2005 jan/feb; 12 (1): 45-46.
- 21- Lucas R, Warner TD, Vojnic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. The FASEB Journal. 2005;19: 635-637.
- 22- Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. Pediatrics. 2001 out 4; 108(4): 1020-1024.
- 23- Del-Rio-Navarro BE, Ito-Tsuchiya FM, Berber A, Zepeda-Ortega B, Sienna-Monge JLL, Garcia-Almaraz R, Baeza-Bacab M, et al. Study of the relationship between acetaminophen and asthma in mexican children aged 6 to 7 years in 3 mexican cities using ISAAC methodology. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008; 18(3): 194-201.
- 24- Wannmacher L. Paracetamol versus dipirona: como mensurar o risco?. Uso racional de medicamentos. 2005 abr; 2(5).
- 25- Ministério da Saúde. Formulário terapêutico Nacional 2008: rename 2006. 1º Ed Brasília; 2008.
- 26- Vale N. Desmistificando o uso da dipirona. In: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro. Medicina periperatória. 1º Ed Rio de Janeiro; 2006. 1107-1124.

- 27- Dall'Olio G, Betti E, Machado PLRC, Guimarães SO. Agranulocitose induzida por dipirona. Rev Bras Med. 2003 set; 60(9), 693-700.
- 28- Danieli P, Leal MB. Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão. Rev Bras Farm. 2003; 84(1), 17-20.
- 29- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona. 1º ed. Brasília; 2001. Disponível em: www.anvisa.gov.br/divulga/informes/dipirona.htm Acesso em 14 out 2009.
- 30- Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. The FASEB Journal. 2007 aug; 21, 2343-2350.
- 31- Andrade MP. Aspectos atuais do uso da dipirona no tratamento da dor. Prat Hos. 2005 jul-ago; 40.
- 32- Zylber-Katz E, Linder N, Granit L et al. Excretion of dipyrone metabolites in human breast milk. Eur J Clin Pharmacol. 1986; 30:359-361.
- 33- Almeida JLJ, Kubo F, Silva CAA, Issler H. Uso de antiinflamatórios não-hormonais durante a amamentação: quais podem ser utilizados?. Rev Pau Ped. 2006; 24(2): 171-179.
- 34- Voltarelli JV. Febre e inflamação. Med Rib Pré. 1994 jan/jun; 27(1/2): 7-48.
- 35- Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. Inflammation Research. 1994 may; 41(3-4): 188-192.
- 36- Schonhofer PS. Dipyrone (metamizol): restored to good reputation?. Internistische Praxis. 1999; 39:184-185. Disponível em: www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html Acesso em 15 out 2009.

- 37- Silva LM, Roselino AMF. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). Rev Med. 2003 abr-dez; 36: 460-471.
- 38- 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. Oct 1986; 256: 1749 - 1757.
- 39- Hamerschilak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrrone. São Paulo Med J. 2005; 123(5): 247-249.
- 40- Hamerschilak N, Maluf E, Cavalcanti AB, Junior AA, Eluf-Neto J, Falcão RP, et al. Incidence and risk for agranulocytosis in Latin American countries – the LATIN Study. Eur J Clin Pharmacol. 2008 sep; 64(9):921-929.
- 41- Hamerschilak N, Maluf E, Cavalcanti AB, Junior AA, Eluf-Neto J, Falcão RP, et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. Haematologica. 2009; 94(9): 1220-1226.
- 42- Pizzol TSD, Schuler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI. Dipyrrone use during pregnancy and adverse perinatal events. Arch Gynecol Obstet. 2009; 279: 293-297.
- 43- Wyeth Consumer Healthcare. NDAC Meeting on Risks of NSAIDs. 2002 sept 20.
Disponível em:
www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3882B2_06_International%20ibuprofen%20Fou%20ndation.doc Acesso em 15 out 2009.
- 44- Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. JAMA. 1995; 273(12): 929-933.
- 45- Pinto MMM. Análise do ibuprofeno racêmico e (S)-ibuprofeno por formação de derivados diastereoisoméricos. 2007 jan 19. Disponível em:
www.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/ Acesso em 15 out 2009.

- 46- Cútilo LR, Cancelier ACL. Interações entre anti-inflamatório não esteroidais e a resposta imune. *Arq Cat de Med.* 1994 jan-mar; 23(1): 11-17.
- 47- Ahlfors CE. Effects of ibuprofen on bilirubin-albumina binding. *J Pediatr.* 2004; 144: 286-288.
- 48- Buck ML. Ibuprofen-associated renal toxicity in children. *Pediatr Pharm.* 2000; 6(4).
- 49- Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics.* 2002 feb; 109(2).
- 50- Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, see Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidalantiinflammatory drugs among young, asian, atopic children. *Pediatrics.* 2005 nov; 116(5):675-680.
- 51- Prado J, Daza R, Chumbes O, Loayza I, Huicho L. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrone and intramuscular dipyrone in children: a randomized controlled Trial. *São Paulo Med J.* 2006; 124(3):135-140.
- 52- Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two year old. *Pediatrics.* 1999; 104:e39.
- 53- Aguado C, Lopez J, Pinilla LC, Garcia C, Lázaro P, Bengoechea B, et al. Eficaca de ibuprofeno y paracetamol como antitérmicos. *An Pediatr (barc).* 2005; 62(2):117-122.
- 54- Perrot DA, Piira T, Goodenough B, Champion D. Efficacy and safety of acetaminophen VS ibuprofen for treating children's pain or fever. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 jun; 158: 521-526.
- 55- Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(2).

- 56- Magni AM, Rosário N, Murahovschi J, Chong DC, Pinheiro L, Neto AAL. Efeito antipirético e tolerabilidade do ibuprofeno versus a dipirona, em dose oral única, em pacientes pediátricos – estudo aberto, randomizado, multicêntrico brasileiro. Janssen-Cilag Farmacêutica. Disponível em: www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3521 Acesso em 6 out 2009.
- 57- Chiara AMM. Uso de paracetamol e dipirona, em dose única, em crianças portadoras de quadro febril. Rev Paul Pediatría. 1996 maç 01; 14(01): 26-30.