



Medicamentos de Uso Corrente no Manejo de Dor e Febre



Nº 8

Lenita Wannmacher*

INTRODUÇÃO

Para manejo de dor leve a moderada e febre, condições prevalentes no atendimento de adultos e crianças, usam-se preferencialmente analgésicos não opioides que incluem paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, este como representante dos anti-inflamatórios não esteroides (Aine) por apresentar menor potencial de efeitos adversos.¹ Todos esses fármacos, inclusive os Aine não citados, têm propriedades analgésica e antitérmica, mas as atividades anti-inflamatória e antiplaquetária não são compartilhadas por paracetamol e dipirona. Esta, embora largamente utilizada, é vista com restrição, como será posteriormente explicado.

Sua propriedade analgésica é atribuída à inibição de ciclo-oxigenase 2 (COX-2), enzima induzida pela reação inflamatória e responsável pela formação de prostaglandinas. Estas sensibilizam nociceptores – terminações nervosas livres de nervos sensitivos – à presença de outras substâncias algógenas (bradicinina, histamina, serotonina, H⁺, K⁺ e ATP), liberadas a partir de estímulos traumáticos ou lesivos. O bloqueio da síntese de prostaglandinas determina analgesia e reduz a resposta inflamatória.²

A propriedade antitérmica tem sido imputada à inibição de ciclo-oxigenases no cérebro, levando ao bloqueio de síntese de prostaglandinas no hipotálamo.

Tais medicamentos também atuam sobre a enzima ciclo-oxigenase 1 (COX-1), a qual é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos e é catalisadora da formação de prostaglandinas com funções homeostáticas, tais como proteção de mucosa gástrica, autorregulação de fluxo sanguíneo renal, ativação de agregação plaquetária e regulação de homeostase vascular. A inibição de COX-1, interferindo nessas funções, condiciona algumas das reações adversas desses fármacos, à exceção de paracetamol que não produz dano gastrointestinal ou efeitos cardiorrenais indesejáveis. Isso se explica por paracetamol exercer fraca inibição sobre COX-1 e COX-2 periféricas, tendo ação basicamente central, o que também ocorre com dipirona.

Os analgésicos não opioides constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename 2010)³ e suas apresentações estão listados no Quadro 1.

*Lenita Wannmacher

Professora de Farmacologia inativa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade de Passo Fundo, RS. Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Consultora em Farmacologia do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ, Rio de Janeiro. Membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde, Genebra.

Quadro 1. Analgésicos não opioides listados da Rename 2010

Nome genérico	Apresentação	Concentrações
Ácido acetilsalicílico ^a	comprimido	500mg
Dipirona sódica ^b	solução injetável	500mg/ml
Ibuprofeno ^c	Comprimido solução oral	200mg e 300mg 50mg/ml
Paracetamol ^c	Comprimido solução oral	500mg 200mg/ml

^a Neste contexto não se encontra o comprimido de 100mg porque o fármaco não é usado comumente em crianças.

^b A solução injetável é destinada ao tratamento de hipertermia em pacientes hospitalizados sem disponibilidade da via oral.

^c Ibuprofeno e paracetamol existem em diferentes formas farmacêuticas e concentrações.

EM MANEJO DE DOR LEVE A MODERADA

SELEÇÃO

Paracetamol é o agente de primeira escolha para tratamento de dores leves a moderadas, tanto agudas quanto crônicas, associadas ou não a reação inflamatória periférica, mostrando-se eficaz e tendo melhor perfil de segurança comparativamente aos outros analgésicos não opioides.⁴ Nos Estados Unidos, é o agente mais prescrito para o tratamento de dores agudas.⁵

Com doses usuais comprova-se eficácia em dor pós-operatória. Revisão Cochrane⁶ de 51 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (n=5.762 adultos) avaliou eficácia de dose oral única de paracetamol para tratamento de dores agudas pós-operatórias moderadas e intensas. Aproximadamente metade dos pacientes tratados alcançou pelo menos 50% de alívio da dor em 4 a 6 horas em comparação com 20% dos alocados para placebo. NNT para esse desfecho foi de 3,5 (IC95%: 2,7–4,8) com 500mg, 4,6 (IC95%: 3,9–5,5) com 600–650mg e 3,6 (IC95%: 3,4–4) com 975–1.000mg. Esses resultados comprovam o efeito

teto (ver adiante). Aproximadamente metade dos pacientes necessitou de analgesia adicional em 4 a 6 horas, em comparação com 70% daqueles que receberam placebo. Eventos adversos (náusea, vômito e sonolência) categorizaram-se como de leve a moderada intensidade, mais provavelmente relacionados aos procedimentos anestésico-cirúrgicos.

Revisão Cochrane⁷ de 21 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (n=2.048) avaliou eficácia e segurança de paracetamol após exodontias de terceiros molares. Paracetamol reduziu significativamente frequência e intensidade de dor em avaliações de 4 e 6 horas (período em que esse sintoma habitualmente alcança seus níveis máximos). Razões de risco para alívio da dor foram de 2,85 (IC95%: 1,89–4,29) em 4 horas e de 3,32 (IC95%: 1,88–5,87) em 6 horas. Comparativamente, dose de 1g determinou benefício estatisticamente superior a doses inferiores a 1g. Seis horas após administração de 1g de paracetamol, NNT para alívio de dor foi de 3. Não houve diferenças significativas quanto à frequência de eventos adversos (19% no grupo paracetamol *versus* 16% no placebo).

NND foi de 33 (IC95%: 14,3 ao infinito) para todas as doses.

Revisão Cochrane⁸ de 65 ensaios clínicos (n=11.237) mostrou que Aine superaram o placebo, apresentando mais efeitos adversos e mais alto custo. Porém, não foram mais eficazes do que paracetamol para o controle de dor lombar aguda e crônica. Paracetamol mostrou menos efeitos adversos.

O *BMJ Clinical Evidence*⁹ enfatiza que a ingestão de menos de 125mg/kg em adultos não leva a risco significativo de hepatotoxicidade. O limiar de toxicidade após ingestão aguda parece ser maior em crianças, sendo dose única de 200mg/kg raramente associada à hepatotoxicidade. Em doses que não excedam 4g diários, paracetamol é seguro mesmo em pacientes que sofrem de alcoolismo.¹⁰ Raramente têm-se descrito interações clinicamente relevantes com paracetamol. Em estudos experimentais, identificaram-se vários compostos capazes de contribuir para a hepatotoxicidade de paracetamol, mas tal não ocorreu com doses terapêuticas.¹¹ Entretanto, uso de múltiplas preparações que contêm paracetamol (em geral combinações em doses fixas) ou emprego simultâneo com opioides constituem fator de risco para hepatotoxicidade.⁹

Mais favorável perfil de efeitos adversos comparativamente a outros analgésicos, melhor tolerabilidade digestiva em relação aos Aine e baixo custo tornam recomendável o uso de paracetamol, desde que sejam empregadas corretas prodozes (para obter eficácia) e reconhecidas as doses máximas diárias permitidas (para evitar efeitos tóxicos). Preconiza-se o não emprego de subdoses, sem o que perdurará a impressão de que o medicamento tem menor eficácia, levando à

administração de outros analgésicos carreadores de maior risco.¹²

Ibuprofeno é intercambiável com paracetamol, apresentando similar eficácia. Dose oral única de ibuprofeno também foi avaliada no controle de dor pós-operatória em revisão Cochrane¹³ de 72 estudos (9.186 participantes). Comparativamente a placebo, doses de 200mg e 400mg determinaram 46% e 54% de obtenção de alívio de dor de ao menos 50%, com NNTs de 2,7 (2,5 a 3,0) e 2,5 (2,4 a 2,6), respectivamente. A necessidade de nova administração dentro de 6 horas foi menos frequente com a maior dose. Uso de sais mais solúveis de ibuprofeno mostrou maior eficácia. Eventos adversos foram raros e não diferiram dos do placebo. Ibuprofeno só deve ser prescrito a crianças com mais de três meses, exceto para fechamento de *ductus arteriosus* patente em recém-nascidos de baixo peso.

Dentre os Aine, ibuprofeno é considerado o representante de primeira escolha por ter o menor risco gastrointestinal, enquanto diclofenaco e naproxeno têm risco intermediário e piroxicam e cetorolaco, o maior risco.⁴ Ibuprofeno e paracetamol demonstram a mesma tolerabilidade.¹⁴

Ácido acetilsalicílico é opção alternativa para paracetamol, apresentando eficácia analgésica equivalente. No entanto, seus efeitos adversos podem limitar o uso em algumas situações clínicas. Por isso, paracetamol é preferido em pacientes suscetíveis a efeitos adversos dos salicilatos e em crianças com infecções virais.

Revisão Cochrane¹⁵ de 72 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (n=6.550 adultos) avaliou eficácia e segurança de dose oral única de ácido acetilsalicílico para tratamento de dores agudas

moderadas a intensas. Houve benefício significativo com doses de 600/650mg, 1.000mg e 1.200mg, em relação a placebo, observando-se, respectivamente, NNTs de 4,4 (IC95%: 4–4,9), 4 (IC95%: 3,2–5,4) e 2,4 (IC95%: 1,9–3,2) para pelo menos 50% de alívio da dor. Esse efeito analgésico foi muito similar ao de paracetamol em doses equipotentes. Dose única de 600/650mg produziu significativamente mais sonolência e irritação gástrica que placebo, com NND de 28 (IC95%: 19–52) e 38 (IC95%: 22–174), respectivamente. Sonolência foi similar à relatada com ibuprofeno, mais incidente após cirurgias dentárias. Em dores agudas de moderadas a intensas, ácido acetilsalicílico tem clara resposta analgésica dependente de dose, aumentada com duplicação da dose usual. Entretanto, mesmo em dose única, ocorre irritação gástrica em 1 a cada 38 pacientes tratados.

Dipirona é largamente empregada no Brasil, o que não ocorre na maioria dos países europeus e nos Estados Unidos, de onde foi banida há muitos anos, em decorrência de reações alérgicas graves (como edema de glote e anafilaxia) e idiossincrásicas (agranulocitose potencialmente fatal). Apresenta similar eficácia antitérmica e analgésica quando comparada aos outros analgésicos não opioides.

Revisão Cochrane¹⁶ de 15 ensaios clínicos randomizados (oito controlados por placebo) avaliou eficácia e segurança de dose única de dipirona no tratamento de dores pós-operatórias moderadas a intensas. Dose oral de 500mg, dada a 173 participantes, resultou em alívio de pelo menos 50% da dor em período de 4 a 6 horas em 70% deles. Dose oral única de 500mg mostrou eficácia similar à de 400mg de

ibuprofeno. Não foram relatados efeitos adversos importantes.

Outra revisão Cochrane¹⁷ de quatro estudos (n=636 adultos) mostrou que dipirona foi eficaz em cefaleia tensional (dois estudos) e enxaqueca (um estudo). Somente dois estudos referiram efeitos adversos, sem encontrar eventos graves ou agranulocitose. Porém, este é um efeito idiossincrásico raro, e a amostra foi relativamente pequena. Dipirona oral em dose de 1g foi mais eficaz do que 1g de ácido acetilsalicílico em cefaleia tensional.

No manejo da dor da cólica renal, revisão Cochrane¹⁸ de 11 estudos mostrou que dipirona em dose única (dada a 550 participantes) equiparou-se a outros analgésicos em eficácia. Dipirona por via intramuscular foi menos eficaz do que 75mg de diclofenaco. Dipirona por via intravenosa foi mais eficaz do que a administrada por via intramuscular. Boca seca e sonolência foram os efeitos adversos relatados. Não houve menção à agranulocitose.

A eficácia de dipirona precisa ser balanceada com as reações adversas que acarreta, dentre as quais foram descritos leucopenia, agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anafilaxia, reações dermatológicas graves e distúrbios gastrintestinais.¹²

Agranulocitose é rara, mas grave doença, com taxa de fatalidade em torno de 6–10%. A associação de dipirona à agranulocitose apresenta incidência variável em diferentes estudos. A variabilidade geográfica, com taxas de risco entre 0,8 e 23,7, pode ser parcialmente explicada por diferenças em padrões de uso, doses, duração de tratamento e uso concomitante de outros medicamentos.¹⁹ Em estudo multicêntrico de

casos e controles²⁰, realizado em Barcelona, a agranulocitose adquirida na comunidade teve incidência anual de 3,46:1 milhão, aumentando com a idade. A taxa de fatalidade foi de 7% e a de mortalidade foi de 0,24:1 milhão. Cinco medicamentos foram responsáveis por 68,6% dos casos, dentre os quais a dipirona (OR: 25,76; IC95%: 8,39–79,12). A incidência anual atribuída a cada fármaco individualmente foi inferior a 1:1 milhão. Os mesmos autores analisaram, em separado, o risco atribuído à dipirona mediante acesso a banco de dados de vigilância de discrasias sanguíneas, incluindo 177 casos e 586 controles pareados. A exposição à dipirona na semana precedente ao dia índice ocorreu em 30 casos de agranulocitose (16,9%) e em nove controles (1,5%). A incidência atribuída foi de 0,56 (0,4–0,8) casos por milhão de habitantes por ano. O risco desapareceu depois de mais de 10 dias da última dose do medicamento e aumentou com a duração de uso. Os casos de agranulocitose foram expostos à dipirona por mais tempo que os controles.²¹ Entre os fatores de mau prognóstico para o aparecimento de agranulocitose estão contagem de leucócitos inferior a 100/mm³, idade superior a 65 anos, septicemia ou choque e comorbidades graves.

Outros efeitos adversos descritos incluem nefrite intersticial, hepatite, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como as síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell. Dipirona pode causar vasculite por hipersensibilidade, clinicamente manifesta como síndrome de choque, de início agudo ou demorado e de difícil recuperação. Nessa reação, reposição de volume e administração de vasopressores falham na elevação da pressão arterial em razão da destruição das células

endoteliais vasculares, decorrente da vasculite induzida por dipirona.²²

Análise secundária de coorte de gestantes (n=5.564) atendidas pelo SUS em seis capitais brasileiras, entre 1991 e 1995, das quais 555 (11,5%) relataram uso de dipirona, não mostrou associação entre a exposição a esse fármaco e anomalias congênitas (OR= 1,11; IC95%: 0,58–2,10), morte intrauterina (OR =0,69; IC95%: 0,33–1,43), parto prematuro (OR=0,94; IC95%: 0,73–1,20) e baixo peso ao nascer (OR=0,88; IC95%: 0,64–1,22).²³

No Brasil, a permanência de produtos comerciais com dipirona, isoladamente ou em associação, atende a uma tradição de prescrição. Seu uso não se baseia em evidências, mas na crença de eficácia superior à de outros analgésicos e antitérmicos. Muitos profissionais da saúde consideram que os efeitos adversos são tão raros que não se constituem em problema de saúde pública. Tendo igual eficácia e menor segurança em relação a outros analgésicos, considera-se que não há razão para seu emprego.¹²

PRESCRIÇÃO

Em dores leves, inicia-se pela menor dose terapêutica do agente selecionado, a qual pode ser dobrada ou triplicada quando há necessidade de maior efeito analgésico. Nesta eventualidade, deve-se cotejar o benefício daí advindo com o maior risco de reações adversas. Analgésicos não opioides apresentam efeito teto, ou seja, após determinada dose, a eficácia analgésica não aumenta, apenas os efeitos indesejáveis o fazem. Como há variação individual de respostas a diferentes dosagens, uma forma de não induzir toxicidade é considerar como doses máximas valores que não

excedam de 1,5 a 2 vezes as doses inicialmente recomendadas.²⁴

Em revisão sistemática²⁵ de 50 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, em que se compararam efeitos de ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno no tratamento de dores agudas, observou-se que doses de 1.000/1.200mg de ácido acetilsalicílico foram estatisticamente mais eficazes que as de 500/600mg, com NNT de 16 (IC95%: 8 a >100). Houve diferença estatisticamente significativa de eficácia analgésica entre 200mg e 400mg de ibuprofeno, com NNT de 10 (IC95%: 6–23), e entre 500mg e 1.000mg de paracetamol, com NNT de 9

(IC95%: 6–20), privilegiando as maiores doses. Logo, confirma-se que a resposta a esses três analgésicos é dependente de dose.

Como esses analgésicos podem ser vendidos sem prescrição, é importante que os consumidores sejam adequadamente informados para não exceder as doses máximas diárias e não utilizar subdoses. Também devem ser alertados para atentar à somação de doses quando usam com frequência as comuns associações em doses fixas, o que pode levar inadvertidamente à sobredosagem.

No Quadro 2, listam-se esquemas de administração de analgésicos comuns.

Quadro 2. Administração oral de analgésicos não opioides recomendada para adultos

Medicamento	Prodose (mg)	Intervalo (h)	Dose máxima/dia (g)
Ácido acetilsalicílico	A: 500–1000	4	4
Paracetamol	A: 500–1000	4	4 (3,25) ^a
Ibuprofeno	A: 200–400	4-6	1,2-2,4 ^b

Fonte: (FERREIRA, 2010, com adaptações)

^a Dose máxima diária reduzida em alcoolistas crônicos e hepatopatas.

^b Na dependência da concentração da apresentação e do intervalo entre administrações.

Analgésicos em esquema de demanda podem ser prescritos para dores leves. Porém, devem ser instituídos precocemente, visto ser mais fácil tratar dor inicial do que a já instalada. Vários agentes inibem hiperalgesia, justificando a melhor resposta clínica obtida com tratamento precoce. O tratamento de dor instalada (analgesia) é mais difícil, pois já foram desencadeados mecanismos que a intensificam. Em dores moderadas e intensas, preferem-se administrações em intervalos fixos.

A prescrição desses fármacos para crianças pequenas envolve algumas peculiaridades. A primeira diz respeito à forma farmacêutica, aí se levando em

conta aspectos como apresentações líquidas orais, mais fáceis de serem deglutidas, com mais altas concentrações que permitam usar pequenos volumes e com aceitável palatabilidade para propiciar maior adesão a tratamento. Suspensões são amplamente difundidas e aceitas por crianças, pelo sabor adocicado e flavorizado. No entanto, é a preparação que mais contém açúcar, podendo limitar o uso em pacientes com diabetes melito, além de favorecer a ocorrência de cáries. Além disso, suspensões podem conter partículas sólidas do fármaco, não dissolvidas mesmo depois da agitação. Se esta não for adequada, podem estar sendo oferecidas doses inferiores ou

superiores num mesmo volume. As preparações comerciais devem conter dispositivos calibrados que permitam administrar o volume correto, o que não é garantido com utensílios de uso doméstico.²⁶

Supositórios de paracetamol e ibuprofeno inexistem no Brasil, ao contrário de em outros países. Apesar da possibilidade de absorção errática por essa via, muitas vezes é a solução em criança que vomita após a administração de formulações orais. De qualquer modo, a administração retal deve ser exceção, pois o maior número de contrações pulsáteis no reto infantil pode condicionar expulsão dos supositórios, prejudicando a resposta terapêutica. Além disso, o pH local é

mais alcalino na maioria das crianças, o que contribui para a ineficácia.²⁶

No Brasil, a única formulação para administração retal é o supositório infantil de dipirona com 300mg. Seu maior problema consiste na excessiva concentração para crianças com menos de quatro anos, o que constitui uma contraindicação ao uso. No entanto, verifica-se que dipirona é assim prescrita, havendo recomendação de que o supositório seja dividido em duas ou três partes, o que é farmacotecnicamente inaceitável.

No Quadro 3 descrevem-se os elementos prescritivos de analgésicos e antitérmicos para crianças e no Quadro 4, os esquemas de administração em diferentes faixas etárias.

Quadro 3. Analgésicos e antitérmicos para crianças

Agente	Forma farmacêutica	Dose	Dose máxima	Intervalo
Paracetamol	Sol. oral 100 e 200mg/ml Susp. oral 100 e 32mg/ml	10 a 15mg/kg	50-75mg/kg/dia*	4-6 h
Ibuprofeno	Sol. oral 20, 40, 50, 100 e 200mg/ml Susp. oral 20, 30, 50 e 100mg/ml	5 a 10mg/kg	40mg/kg/dia	6-8 h

* Máximo de cinco doses por dia (correspondendo a 50-75mg/kg/dia).

Quadro 4. Esquema de administração oral de paracetamol e ibuprofeno em crianças

Peso corporal ^a (kg)	Faixa etária	Paracetamol		Ibuprofeno	
		Prodose (mg)	Intervalo (h)	Prodose (mg)	Intervalo (h)
2,7-4,9	0-3 meses	40	6-8	-	-
5-8	4-11 meses	80	6-8	50	6-8
8,1-10,9	12-23 meses	120	4-6	75	6-8
11-15,9	2-3 anos	160	4-6	100	6-8
16-21,9	4-5 anos	240	4-6	150	6-8
22-26,9	6-8 anos	320	4-6	200	6-8
27-32,9	9-10 anos	400	4-6	250	6-8
33-43	11 anos	480	4-6	300	6-8

Fonte: (FERREIRA, 2010, com adaptações)

^a Recomenda-se o uso preferencial do cálculo com base no peso corporal. Caso este não esteja disponível, usa-se, então, a idade como parâmetro de escolha da dose a ser empregada.

EM MANEJO DE FEBRE

Febre não é doença por si só, mas sim manifestação de uma série de agravos à saúde. Apresenta-se como aumento da temperatura corporal, vasoconstrição periférica, aumento das frequências cardíaca e respiratória, falta de apetite, dores musculares difusas, sonolência e mal estar geral. Por isso, em primeiro lugar, é fundamental descobrir a causa da febre para que o manejo não se limite a reduzir a temperatura. Por vezes o afã em diminuí-la contribui para o mascaramento da doença e o retardo no estabelecimento de um diagnóstico. O controle da hipertermia visa o conforto do paciente e pode ser obtido com medidas não medicamentosas e antitérmicos (primordialmente paracetamol e ibuprofeno).²⁷

Em crianças, febre é comum e causa comprometimento de estado geral, levando ansiedade a pais e cuidadores que, por vezes, mostram a “fobia da febre”. Esta se acentua naqueles que julgam que febre alta se associa a convulsões. Privilegiam o uso de medicamentos por desacreditarem nos tratamentos não medicamentosos, como resfriamento corporal (banho e compressas mornas etc.) e ambiental (por exemplo, arejamento do quarto), retirada de roupas e abundante hidratação.²⁸

Revisão Cochrane²⁹ de 12 estudos (n=1.509 participantes) com grande variabilidade não mostrou diferença significativa entre paracetamol e resfriamento com esponjas na redução da temperatura após 2 horas do início do tratamento (dois estudos; n=120; RR=1,84; IC95%: 0,94-3,61). Não se observaram efeitos adversos graves. O número de crianças com efeitos adversos leves não diferiu significativamente

quando se compararam paracetamol e placebo ou paracetamol e métodos físicos, mas os estudos foram pequenos. Com métodos físicos de resfriamento, os efeitos mais comuns foram calafrios, choro e desconforto. Em conjunto, as evidências apontam para o papel coadjuvante dos métodos físicos no controle da hipertermia, sobretudo enquanto se aguarda o período de latência dos medicamentos.

Ensaio clínico randomizado brasileiro³⁰ comparou a eficácia de dipirona (20mg/kg, por via oral) a dipirona mais esponjas tépidas durante 15 minutos na redução de temperatura superior a 38°C em 106 crianças entre seis meses a cinco anos. Após os primeiros 15 minutos, a queda de temperatura foi significativamente maior no grupo que usou esponjas ($P < 0,001$). Entre 30 e 120 minutos, o melhor controle de febre foi observado no grupo que recebeu dipirona. Choro e irritabilidade ocorreram nas crianças sob o uso de esponjas. Esses resultados corroboram o papel coadjuvante do método físico durante a latência do antitérmico.

Dentre os erros frequentemente cometidos com antitérmicos figuram seu uso em qualquer elevação de temperatura corporal, sem levar em conta sua variação rítmica diária (que oscila fisiologicamente entre 36°C no início da manhã e 37,5°C ao fim da tarde), e a excessiva repetição de administrações, sem observar o período de latência desses fármacos. Como antitérmicos são consumidos sem necessidade de prescrição médica, o desconhecimento do tempo necessário para se iniciar o efeito conduz à falsa ideia de que alguns antitérmicos (paracetamol e ibuprofeno, por exemplo) não sejam tão eficazes, exigindo a administração de outro agente (em geral dipirona) para supressão da febre. Tal opinião e a

prática decorrente são muito difundidas em pediatria. A presumível vantagem de dipirona pode ser explicada pelo fato de ser utilizada após paracetamol, somando os efeitos de ambos, e em momento mais próximo ao fim natural do episódio febril. Outra explicação para a pretensa ineficácia antitérmica de paracetamol e ibuprofeno em crianças é o emprego de subdoses terapêuticas ou a não espera do período de latência.³¹

SELEÇÃO

Os antitérmicos de uso corrente são paracetamol e ibuprofeno. Ácido acetilsalicílico não tem sido utilizado em crianças com varicela ou *influenza* pelo risco de síndrome de Reye. 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 hipertermia. Assim, o antitérmico em doses terapêuticas gera alcalose respiratória, compensada por acidose metabólica. Aumentos importantes de concentração sérica determinam diretamente acidose metabólica.³² Também pode provocar reações alérgicas como urticária e broncoespasmo em crianças atópicas.

Ibuprofeno foi diretamente comparado a paracetamol em revisão sistemática e meta-análise de 85 estudos que avaliaram a eficácia analgésica e antipirética e a segurança. Ibuprofeno mostrou-se mais eficaz do que paracetamol em adultos (diferença média estandardizada = 0,69; IC95%: 0,57–0,81) e crianças (diferença média estandardizada = 0,28; IC95%: 0,10–0,46) com relação à analgesia após 2 horas da administração. Com respeito à antitermia em adultos, os dados não

permitiram a comparação. Em crianças, a redução de temperatura por 4 horas após uma dose foi discretamente superior com ibuprofeno (diferença média estandardizada = 0,26; IC95%: 0,10–0,41). Com relação a efeitos adversos, os dois fármacos não exibiram diferença estatisticamente significativa em adultos (OR=1,12; IC95%: 1,00–1,25) e crianças (OR=0,82; IC95%: 0,60–1,12).³³

Outra revisão sistemática³⁴ de 24 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, realizados em crianças e adolescentes até 18 anos, comparou segurança e tolerabilidade de paracetamol e ibuprofeno. Não se evidenciou diferença entre eles e placebo com relação a sintomas gastrintestinais, asma e efeitos renais.

Em outro estudo,³⁵ crianças entre 6 meses e 6 anos, com temperaturas iguais ou superiores a 38,8°C foram alocadas para receber cetoprofeno xarope 0,5mg/kg, ibuprofeno suspensão 5mg/kg ou paracetamol suspensão 15mg/kg a cada 6 horas. Todos os três antitérmicos determinaram similar redução da hipertermia, e não houve aumento de efeitos adversos com cetoprofeno.

Os efeitos antipiréticos de dipirona, ibuprofeno e paracetamol foram comparados em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e 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.³⁶

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-anti-inflamatório injetável. Apesar de o baixo custo ser atrativo, mesmo o uso hospitalar é visto com reservas. Ensaio clínico randomizado³⁷ – 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 (já aprovado no Brasil) 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.

Coorte prospectiva³⁸ mostrou que a administração precoce de dipirona em pacientes com dengue se associou a mais baixa contagem de plaquetas e a risco aumentado de desenvolvimento de dengue hemorrágica.

PRESCRIÇÃO

Em adultos e crianças, usam-se os mesmos esquemas terapêuticos para controle de dor e febre. Diante de não resposta com a menor dose, a maior deve ser empregada, pois é comprovadamente eficaz e segura. A via de administração preferencial, como

já comentado, é a oral. Em hipertermia, respeitados os intervalos de 4 e 6–8 horas para paracetamol e ibuprofeno, respectivamente, a medida da temperatura próxima ao término de cada período condicionará a repetição da administração.

Em levantamento norte-americano,³⁹ 50% dos respondentes, em sua maioria pediatras, recomendavam aos pais a alternância entre antitérmicos a cada administração.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo⁴⁰ comparou a eficácia de paracetamol isolado com a de paracetamol alternado com ibuprofeno em 38 crianças, entre seis meses e seis anos, que procuraram um serviço ambulatorial por hipertermia superior a 38°C. O grupo do esquema alternado apresentou apenas tendência a mais baixas temperaturas às 4 horas (37,4°C *vs.* 38°C; $P = 0,05$) e significativa diferença em 5 horas (37,1°C *vs.* 37,9°C; $P=0,0032$), o que é explicado pela maior duração de efeito de ibuprofeno. Os pais não perceberam diferença de eficácia entre os dois esquemas.

Outro ensaio clínico randomizado⁴¹ comparou a administração conjunta de paracetamol e ibuprofeno com cada um dos fármacos em separado, administrados por 48 horas a crianças entre seis meses e seis anos, com temperaturas entre 37,8–41°C. As doses de paracetamol foram de 15mg/kg, em 4 administrações em 24 horas, no máximo. As de ibuprofeno foram de 10mg/kg, a cada 6–8 horas, em 3 administrações em 24 horas, no máximo. O uso de ambos os fármacos fez cessar a febre mais rapidamente do que paracetamol isolado ($P = 0,015$), mas não em relação a ibuprofeno ($P = 0,8$). Para tempo adicional sem febre (2,5h) nas primeiras 24 horas, os

fármacos administrados conjuntamente foram superiores a paracetamol ($P < 0,001$) ou ibuprofeno ($P = 0,008$), administrados isoladamente. Um quarto das crianças retornou ao normal em 48 horas e um terço, em cinco dias. Não foram observadas diferenças quanto a efeitos adversos. Os antitérmicos administrados conjuntamente mostraram-se a opção de menor custo, devido ao menor uso de serviços de atenção à saúde, o que redundou em menor gasto com transporte e menor absentismo dos pais ao trabalho.

A análise farmacoeconômica⁴² desse estudo não evidenciou forte diferença de custo entre os três tratamentos, mas dados clínicos e de custo juntos mostraram que o uso de ambos os fármacos foi mais custo-efetivo.

USO DE ANTITÉRMICOS NA PREVENÇÃO DE CONVULSÕES FEBRIS

Convulsões febris ocorrem em 2-5% das crianças nos Estados Unidos. Uma primeira convulsão febril acarreta baixo risco de mortalidade e morbidade e não se associa a qualquer dano cerebral. Somente uma minoria recorre e desenvolve epilepsia. Anticonvulsivantes podem prevenir a recorrência das convulsões, mas não alteram o risco de subsequente epilepsia.⁴³

Apesar da difundida crença de que altas temperaturas se associam a

convulsões, febre de breve duração e pouca intensidade (temperatura inferior a 40°C) correlaciona-se com risco de recidivas de convulsões. Tal crença ocasiona a instalação imediata de terapia antitérmica, pelo medo de alcançar altos níveis de temperatura, mesmo em crianças sem risco adicional para convulsões.^{31,44}

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e realizado em 231 crianças⁴⁵ avaliou a eficácia de altas doses de diferentes antipiréticos na prevenção de recorrência por dois anos após uma primeira convulsão febril. Após 8 horas de uma administração retal de diclofenaco ou placebo, usaram-se ibuprofeno, paracetamol ou placebo por via oral. Em 851 episódios febris, 89 incluíram uma convulsão. A recorrência ocorreu em 54 crianças (23,4%). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à prevenção das convulsões febris: 23,4% dos que receberam antipiréticos e 23,5% dos alocados a placebo (diferença: 0,2; IC95%: -12,8 a 17,6; $P = 0,99$).

Assim, é importante despende tempo para aconselhar os pais, desestimulando seus medos e ansiedades, provocados pela ideia de convulsão, mediante informações que enfatizem o prognóstico normalmente benéfico da maior parte das convulsões febris.³²

Quadro 5. Evidências contemporâneas sobre o uso de antitérmicos

- Todos os analgésicos não opioides têm igual eficácia no tratamento de dores agudas e crônicas de intensidade leve a moderada. Sua escolha baseia-se em segurança, conveniência de uso e facilidade de acesso.
- Para dores leves e moderadas, doses únicas de anti-inflamatórios não esteroides têm atividade analgésica comparável à de paracetamol. Dentre eles, ibuprofeno é a primeira escolha devido ao melhor perfil de segurança.

Continua

- Considerando a similar eficácia dos analgésicos não opioides no controle de dor e febre, escolher os que apresentam risco potencial mais previsível – consequentemente mais fácil de ser prevenido – atende aos preceitos do uso racional de medicamentos.
- Febre é sintoma, não doença, só precisando ser controlada quando compromete o estado geral do paciente.
- Antipiréticos não previnem o aparecimento de convulsões ou sua recorrência.
- Informações adequadas a pais e cuidadores podem evitar a fobia da febre.
- Esponjas mornas são sinérgicas com os medicamentos em relação à eficácia antitérmica, especialmente durante a latência do fármaco.
- Dipirona, por seus potenciais efeitos adversos, não deve ser primeira escolha em pacientes febris que possam ter acesso a alternativas igualmente eficazes e mais seguras.
- Doses terapêuticas de paracetamol são seguras em indivíduos normais, hepatopatas e alcoolistas.

REFERÊNCIAS

1. VERHAGEN, A. P. et al. Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review. **Ned. Tijdschr. Geneesk.**, [S. l.], v. 154, A1924, 2010.
2. FERREIRA, M. B. C. Princípios gerais no tratamento de dor. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2010. p. 214-230.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2010. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 250 p.
4. ONG, C. K. S. et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clin. Med. Res.**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 19-34, 2007.
5. SACHS, C. J. Oral analgesics for acute nonspecific pain. **Am. Fam. Phys.**, [S. l.], v. 71, p. 913-918, 2005.
6. TOMS, L. et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD004602.
7. WEIL, K. et al. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD004487.
8. ROELOFS, P. D. D. M. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD000396.
9. BUCKLEY, N.; EDDLESTON, M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. In: **BMJ Clinical Evidence**, 2010. Web publication date: 04 Dec 2007 (based on March 2007 search).
10. MATTIA, C.; COLUZZI, F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). **Minerva Anesthesiol**, [S. l.], v. 75, n. 11, p. 644-653, 2009.
11. OSCIER, C. D.; MILNER, Q. J. W. Perioperative use of paracetamol. **Anaesthesia**, [S. l.], v. 64, p. 64-72, 2009.
12. WANNMACHER, L. Paracetamol versus dipirona: como mensurar o risco? In: OPAS. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, v. 2, n. 5, abril 2005.

13. DERRY, C. et al. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD001548.
14. WAHBA, H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy*, [S. l.], v. 24, p. 280-284, 2004.
15. EDWARDS, J. et al. Single dose oral aspirin for acute pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD002067.
16. EDWARDS, J. et al. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD003227.
17. RAMACCIOTTI, A. S.; SOARES, B.; ATALLAH, A. N. Dipyrrone for acute primary headaches. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD004842.
18. EDWARDS, J. et al. Single dose dipyrrone for acute renal colic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD003867.
19. HAMERSCHLAK, N.; CAVALCANTI, A.B. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrrone. *Med. J.*, São Paulo, v. 123, n. 5, p.247-249, 2005.
20. IBANEZ, L. et al. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, [S. l.], v. 60, n. 11, p. 821-829, 2005.
21. IBANEZ, L. et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch. Intern. Med.*, [S. l.], v. 165, n. 8, p. 869-874, 2005.
22. SCHONHOFER, P. S. Dipyrrone (Metamizol): Restored to Good Reputate? **Internistische Praxis**, [S. l.], v. 39, p. 184-185, 1999. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html>
23. SCHÜLER-FACCINI, L. et al. Dipyrrone use during pregnancy and adverse perinatal events. *Arch. Gynecol. Obstet.*, [S. l.], v. 279, n. 3, p. 293-297, 2009.
24. FERREIRA, M. B. C. Analgésicos não opioides. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2010. p. 342-378.
25. MCQUAY, H. J.; MOORE, R. A. Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) in analgesic studies. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, [S. l.], v. 63, n. 3, p. 271-278, 2007.
26. MELLO, E. D. de. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2010. p. 1160-1168.
27. GILARDÓN, E. O. A. La fiebre es solo hipertermia? **Boletín PROAPS – Remediar**, [S. l.], v. 2, n. 12, 2004. Disponível em: <www.femeba.org.ar/fundacion>. Acesso em: 24 nov. 2010.
28. ANTIPYRETIC drugs for children. **BMJ**, [S. l.], v. 333, p. 3-5, 2006.
29. MEREMIKWU, M.; OYO-ITA, A. Paracetamol versus placebo or physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD003676.
30. ALVES, J. G.; ALMEIDA, N. D.; ALMEIDA, C. D. Tepid sponging plus dipyrrone versus dipyrrone alone for reducing body temperature in febrile children. *Med. J.*, São Paulo, v. 126, n. 2, p. 107-111, 2008.
31. WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. Febre: mitos que determinam condutas. In: **Farmacoterapia baseada em evidências: temas selecionados**, Brasília, v.1, n. 9, ago. 2004. Disponível em: <www.opas.org.br/medicamentos/urm_e_www.saude.gov.br/scctie>. Acesso em: 24 nov. 2010.
32. BURKE, A.; SMYTH, E. M.; FITZGERALD, G. A. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.) **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 671-715.
33. PIERCE, C. A.; VOSS, B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review.

Ann. Pharmacother, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 489-506, 2010.

34. SOUTHEY, E. R.; SOARES-WEISER, K.; KLEIJNEN, J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. **Curr. Med. Res. Opin.**, [S. l.], v. 25, n. 9, p. 2207-2222, 2009.

35. KOKKI, H.; KOKKI, M. Ketoprofen versus paracetamol (acetaminophen) or ibuprofen in the management of fever: results of two randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, repeated-dose, multicentre, phase III studies in children. **Clin. Drug Investig.**, [S. l.], v. 30, n. 6, p. 375-386, 2010.

36. WONG, A. et al. Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. **Clin. Pediatr.**, [S. l.], v. 40, p. 313-324, 2001.

37. 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.**, [S. l.], v. 30, p. 401-407, 2004.

38. DIAZ-QUIJANO, F. A.; VILLAR-CENTENO, L. A.; MARTÍNEZ-VEJA, R. A. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. **Enferm. Infec. Microbiol. Clin.**, [S. l.], v. 23, n. 10, p. 593-597, 2005.

39. MAYORAL, C. E. et al. Alternating antipyretics: is this an alternative? **Pediatrics**, [S. l.], v. 105, p. 1009-1012, 2000.

40. KRAMER, L. C. et al. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. **Clin. Pediatr.**, [S. l.], v. 47, n. 9, p. 907-911, 2008.

41. HAY, A. D. et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. **Health Technol. Assess.**, [S. l.], v. 13, n. 27, p. 1-163, 2009.

42. HOLLINGHURST, S. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. **BMJ**, [S. l.], v. 337, p. a1490, 2008.

43. HEMAL, A.; KALRA, B. P.; GUPTA, V. Febrile seizures. **J. Indian. Med. Assoc.**, [S. l.], v. 108, n. 1, p. 36-38, 2010.

44. LUX, A. L. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. **Brain Dev.**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 42-50, 2010.

45. STRENGELL, T. et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, [S. l.], v. 163, n. 9, p. 799-804, 2009.

©2010 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. As responsabilidades pelos direitos autorais de texto e imagem dessa obra são da área técnica.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica
Endereço completo para contato:
Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar, sala 834. CEP: 70058-900. Brasília – DF.
Tels.: (61) 3315-3362
Fax: (61) 3315-2307
E-mails: horus.daf@saude.gov.br
Home page: www.saude.gov.br/horus

Responsável pela Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias OPAS:

Christophe Rérat

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

José Miguel do Nascimento Junior

Coordenação da publicação: Karen Sarmento Costa – CGAFB/DAF/SCTIE/MS

Elaboração: Lenita Wannmacher

Projeto gráfico: Amilton Barreto Souza

Apoio financeiro: MS – OPAS/OMS.

Uso Racional de Medicamentos: Temas

Selecionados: é uma publicação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil

Editora MS

Coordenação de Gestão Editorial
SIA, trecho 4, lotes 540/610.
CEP: 71200-040. Brasília – DF.
Tels.: (61) 3233-1774 / 2020
Fax: (61) 3233-9558
E-mail: editora.ms@saude.gov.br
Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

Equipe editorial:

Normalização: Amanda Soares Moreira

Revisão: Khamila Christine Pereira Silva e Mara Pamplona



Como estratégia de ampliação do conhecimento dos profissionais de saúde, a edição desse tema está disponível no módulo de Uso Racional de Medicamentos (URM) do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, e tem como finalidade contribuir com a promoção do uso racional de medicamentos por meio de informações sobre o uso de medicamentos na atenção primária, vinculadas ao processo de prescrição, dispensação, administração e monitoramento que poderão ser acessadas pela equipe de saúde. Essas informações permitirão aos profissionais de saúde que lidam com medicamentos a adoção de conhecimentos sólidos e independentes e, por isso, confiáveis. Tais informações também poderão ser acessadas pelo usuário do medicamento por meio dos endereços eletrônicos – www.saude.gov.br/horus e www.opas.org.br/medicamentos, visando orientá-lo sobre uso, efeitos terapêuticos, riscos, cuidados e precauções em situações clínicas específicas.