



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CÁTIA SOFIA LEOCÁDIO CORDEIRO

***FEBRE E ANTIPIRÉTICOS EM PEDIATRIA -
QUANDO E QUAIS USAR?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. JOSÉ ANTÓNIO PINHEIRO
PROF.^a DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA**

MARÇO 2013

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Introdução.....	4
Métodos	5
I – Febre: definição e fisiologia	5
II - Benefícios e efeitos adversos da febre	6
III - Fobia febril.....	7
IV - Antipiréticos.....	8
1. Que antipiréticos devem ser usados?.....	8
1.1. Ibuprofeno	8
1.2. Paracetamol	9
2. Quais os riscos da sua utilização?	9
3. Quando devem ser utilizados?	10
4. Evidência clinica.....	11
5. Terapêutica combinada/alternada?.....	12
5.1. Quais os riscos da sua utilização?.....	12
Conclusão	13
Referências.....	15

Resumo

A febre é muito comum em idade pediátrica e causa frequente de preocupação para pais e profissionais de saúde. O uso de antipiréticos é prática corrente nos dias de hoje, a fim de normalizar a temperatura, mesmo que esta sofra apenas pequenas elevações. No entanto, a febre é um mecanismo fisiológico que tem efeitos benéficos no combate à infecção. Não há evidências de que agrave o curso de uma doença ou que provoque complicações neurológicas. Assim, o objetivo principal do tratamento sintomático da criança febril deve incidir na melhoria do seu conforto global, e não sobre a normalização da temperatura corporal. Deste modo, devem ser enfatizados o bem-estar geral da criança, a importância de monitorizar a sua atividade, observando sinais de alarme, de doença grave e incentivando a ingestão de líquidos. O uso de antipiréticos apenas deve ser considerado quando o desconforto da criança é evidente, e sempre de acordo com o peso da criança. A monoterapia assegura o tratamento adequado para o alívio do desconforto provocado pela febre. Alternar paracetamol com ibuprofeno oferece pouca ou nenhuma vantagem sobre a monoterapia e pode revelar-se perigoso pelo risco acrescido de sobredosagem e toxicidade.

Palavras-chave: Febre em pediatria; Fobia febril; Antipiréticos em idade pediátrica: dose, efeitos adversos, terapia combinada/alternada; Paracetamol; Ibuprofeno.

Abstract

Fever is very common in children and often causes concern in parents and health professionals. Antipyretic therapy is a current practice these days, in order to normalize the temperature, even if that suffers only small increases. However, fever is a physiological mechanism that has beneficial effects in fighting infection. There is no evidence that fever worsens the course of an illness or causes neurological complications. Thus, the main goal of symptomatic treatment of febrile children should focus on improving their overall comfort, rather than on the normalization of body temperature. Thereby, emphasis must be upon the general welfare of the child, monitoring their activity, observing warning signs of serious illness and encouraging fluid intake. Antipyretic therapy should only be considered when the discomfort of the child is evident, and always according to the weight of the child. Monotherapy ensures proper treatment for the relief of discomfort caused by fever. Alternating ibuprofen with paracetamol offers little or no advantage and may be dangerous due an increased risk of overdose and toxicity.

Keywords: Fever in children; Fever phobia; Antipyretics in children: dose, adverse effects, combination therapy / alternating therapy; Paracetamol; Ibuprofen.

Introdução

A febre é um dos sinais de doença mais comuns em Pediatria, estando a abordagem à sua avaliação e orientação em constante discussão e evolução. Um dos atuais desafios é reduzir o uso de antipiréticos. O medo da febre está generalizado e os antipiréticos são utilizados excessivamente numa tentativa de restabelecer a temperatura corporal normal. (1) Em 1980, Schmitt criou o conceito de *fobia febril* para definir os medos irrealistas dos pais em relação à febre. (2, 3) Aproximadamente metade dos pais considera febre uma temperatura acima dos 38°Celsius (C), e 25% daria antipiréticos para temperaturas inferiores a 37,8°C. Para além disso, 85% dos pais afirmam acordar os filhos durante a noite para dar antipiréticos. (4) Assim, a febre continua a ser o principal motivo de consulta das crianças vistas no serviço de urgência. (2) Quando confrontado com uma criança febril, a prioridade do profissional de saúde deve ser estabelecer um diagnóstico causal e excluir uma doença grave. (5) Nos países desenvolvidos, a maioria das situações febris são doenças benignas e autolimitadas. (6) A prevenção da bacteriemia, sépsis e meningite através da introdução de vacinas, levou a uma diminuição significativa da sua incidência, melhorando o panorama clínico das situações febris. (1)

Face à relevância e à atualidade deste tema, e dada a necessidade de elucidar a comunidade médica e a população acerca da febre, desmistificando conceitos ainda em vigor e medos não fundamentados, propomo-nos a rever a literatura pediátrica mais importante dos últimos dez anos.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa sistemática da literatura de Janeiro de 2000 até Setembro de 2012, para identificar os artigos de revisão que envolvem a gestão da febre e o conceito de fobia febril, bem como estudos que comparam a eficácia de qualquer dose de uma combinação de paracetamol e ibuprofeno, em conjunto ou separadamente, com qualquer um dos fármacos isoladamente, e dos seus potenciais efeitos adversos. A pesquisa foi feita através do Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), utilizando a sua versão gratuita, PubMed, com a seguinte sequência: febre em pediatria; fobia febril; antipiréticos em idade pediátrica: dose, efeitos adversos, terapia combinada/alternada; paracetamol; ibuprofeno. Os artigos foram escolhidos tendo em conta a credibilidade da revista, a relevância do artigo em si, e o número de citações desse mesmo artigo.

I – Febre: definição e fisiologia

A febre é um dos sinais mais comuns com que nos deparamos nas urgências pediátricas e nas unidades de cuidados primários de saúde, sendo a causa de 65 a 70% de todas as consultas pediátricas. (7)

Por definição, considera-se febre um aumento da temperatura rectal acima dos 38° Celsius (C), uma temperatura oral >37.8°C ou uma temperatura axilar >37.5°C. No entanto, o tratamento é apenas considerado necessário quando a febre está associada a desconforto clínico significativo ou quando atinge valores de temperatura axilar acima de 38.5°C. (8, 9)

De uma forma geral, a febre está associada a desconforto e, especialmente em crianças pequenas, estas não são capazes de compreender o grau do seu desconforto. (10) Por isso se

recomenda uma avaliação mais cuidada das crianças febris com menos de 2 meses de idade, recorrendo a análises sanguíneas, análises à urina e ao líquido cefalo-raquídeo. (11)

Em geral, as doenças febris são de curta duração, benignas e autolimitadas, e a febre pode mesmo proteger o hospedeiro, ajudando-o a recuperar mais rapidamente de infeções virais. (4, 6). No que diz respeito à sua fisiologia, a febre dificulta o crescimento e a reprodução dos vírus e bactérias, aumenta a produção de neutrófilos e a proliferação de linfócitos T e contribui para a reação de fase aguda do organismo. (4) No entanto, estes benefícios acontecem à custa de um consumo metabólico, com aumento da perda insensível de fluidos, e desconforto generalizado. (12)

II - Benefícios e efeitos adversos da febre

Ao contrário do que anteriormente se pensava, a intensidade da febre nem sempre está correlacionada com a gravidade da doença. (4) A resposta da febre aos antipiréticos não deve ser usada como fator prognóstico para determinar a gravidade da situação clínica. Muitos estudos prospetivos sugerem que a febre devida a infeções graves responde igualmente aos antipiréticos tal como em infeções menos graves, e não é discriminatória das causas. (12)

Potenciais efeitos benéficos da redução da febre incluem o alívio do desconforto e redução das perdas insensíveis de água, o que pode diminuir a ocorrência de desidratação. As desvantagens em baixar a temperatura incluem o atraso na identificação do diagnóstico de base, o atraso em iniciar o tratamento apropriado, e a toxicidade potencial das drogas. (4)

Como a febre aumenta a atividade metabólica basal, a sua gestão deve começar com o restabelecimento de nutrientes e água perdidos durante o início da fase febril. Estes objetivos

são conseguidos através de apropriada hidratação e da criação de um ambiente confortável ajustado aos níveis de atividade da criança e ao número de peças de roupa. (12)

III - Fobia febril

A febre é frequentemente considerada pelos pais, médicos e outros profissionais de saúde como o maior e mais nocivo sinal de doença, quase como se fosse uma doença por si só e não apenas um sinal. (13)

Em 1980, Schmitt cunhou o termo *fever phobia* para descrever a abundância de equívocos praticados pelos pais em relação à febre e aos seus potenciais efeitos prejudiciais em crianças. (2)

O medo dos pais em relação à febre, resultando no uso excessivo de medicamentos para normalizar a temperatura, está bem documentado, e persiste apesar da existência de diretrizes opostas, fundamentadas. (3) Preocupações com lesões cerebrais, convulsões febris e morte, associadas a febre leve a moderada, existem num alargado espectro sociocultural. (12)

Há poucas ou nenhuma evidências de que a febre por si só piore o curso de uma doença ou que cause complicações neurológicas persistentes. Hoje em dia, especula-se que a gestão farmacológica possa prolongar a excreção viral e, subsequentemente, a duração do processo viral. Apesar disso, pais, enfermeiros e alguns pediatras continuam com medos irrealistas sobre a febre. (6)

Embora a grande maioria dos pediatras concorde que o tratamento de uma criança febril com antipiréticos é essencialmente para o alívio dos sintomas associados à febre, muitos tendem a prescrever antipiréticos a qualquer criança febril. Desta forma, os pediatras podem

estar a contribuir para a fobia febril ao prescrever antipiréticos a crianças que estão apenas ligeiramente febris ou quando recomendam o uso alternado de ibuprofeno e paracetamol. (13)

IV - Antipiréticos

Como dissemos, os antipiréticos são frequentemente prescritos para tratar o desconforto geral que acompanha a febre. (6)

As razões para o seu uso se ter tornado tão comum são complexas. Estes medicamentos têm duplo efeito de analgesia e apirexia. A disponibilidade de muitos medicamentos antipiréticos adquiridos sem receita médica levou à opinião generalizada que da sua utilização não decorrem riscos. (14)

1. Que antipiréticos devem ser usados?

Os medicamentos antipiréticos que estão aprovados para tratamento na criança são o paracetamol e o ibuprofeno. O uso de ácido acetilsalicílico é fortemente desencorajado em crianças com menos de 15 anos devido ao risco de Síndrome de Reye. (15)

1.1. Ibuprofeno

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) com atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, e é usado para o tratamento sintomático da dor leve a moderada e da febre. (10) A dose pediátrica é de 5 a 10 mg/kg cada 4 a 6 horas. (4, 5, 12, 15, 16, 17) Funciona através da inibição da ciclo-oxigenase (COX), inibindo assim a síntese de prostaglandinas, através da qual exerce a sua ação antipirética. (16) Este efeito apenas está presente em estado febril. Tal como os outros antipiréticos, não reduz a temperatura corporal normal. (12)

1.2. Paracetamol

O paracetamol é um antipirético de uso geral estabelecido desde há muito tempo, que é também indicado para o alívio da dor ligeira a moderada e redução da febre. (10) A dose recomendada é de 10 a 15 mg/kg por dose (máximo 1 g por dose), dada 4 a 6 vezes por dia. (4, 5, 12, 15, 16, 17) De igual modo inibe a atividade enzimática da COX, reduzindo assim a produção de prostaglandinas que atuam na produção de febre através da sua ação no hipotálamo e da vasodilatação. É metabolizado no fígado e excretado a nível renal. A toxicidade hepática em crianças é possível quando se atingem doses de 200 mg/kg. (16)

2. Quais os riscos da sua utilização?

O paracetamol e o ibuprofeno são antipiréticos eficazes e geralmente bem tolerados. (15) No entanto, devido ao facto de ambos estarem também incluídos na composição de muitos medicamentos, o risco de sub ou sobredosagem aumenta significativamente. (10, 18)

Relativamente ao ibuprofeno, pode causar reações alérgicas, efeitos adversos gastrointestinais e toxicidade renal (19) No entanto, entre os AINEs, o ibuprofeno é o que tem menor risco de efeitos adversos severos do trato gastrointestinal superior. (15)

No que diz respeito ao paracetamol, a hepatotoxicidade parece ser o efeito adverso mais sério e melhor documentado. (19) Administrações repetidas de paracetamol em doses ligeiramente superiores às recomendadas (~90mg/kg/d), a uma criança febril durante mais do que um dia, pode resultar em lesão hepática, morte ou necessidade de transplante hepático (20) O uso de paracetamol raramente provoca urticária, erupções maculopapulares e reações de hipersensibilidade, que podem cursar com broncospasmo, vasculite e síndrome de Steven-Johnson. As doenças alérgicas também podem ser associadas ao seu uso. (19) Evidências recentes indicam um possível risco associado entre o uso de paracetamol e o aparecimento de

asma em crianças (21), sendo fator de risco para a existência de pieira recorrente em crianças entre os 2 e os 6 ou mais anos. (19) Um estudo do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) em crianças dos 6 aos 7 anos, concluiu que o uso frequente de paracetamol estava associado a um risco aumentado de sintomas de asma, e que dependia do número de doses administradas. Riscos semelhantes foram referidos para o uso de paracetamol e outras doenças alérgicas, nomeadamente rinoconjuntivite e eczema. (19)

3. Quando devem ser utilizados?

De acordo com as recomendações do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 2007, *os antipiréticos não devem ser usados por rotina no tratamento de crianças com febre*. Podem ser utilizados em crianças que mostrem sinais de desconforto geral, incluindo choro prolongado, irritabilidade, atividade reduzida, perda de apetite e distúrbios do sono. Embora, as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) referentes ao ano 2000, recomendem o uso de *paracetamol sempre que a temperatura corporal esteja acima dos 39°C*, outro documento mais recente, de 2003, *não indica o uso de antipiréticos por rotina em crianças*. (15)

O paracetamol é o único antipirético indicado no recém-nascido, devendo a dose e a frequência de administração serem ajustadas à idade gestacional. (15)

Os antipiréticos são frequentemente usados com o objetivo de evitar convulsões febris, embora tal associação não esteja provada. Pelo contrário, serão mesmo *ineficazes na prevenção das convulsões febris*. (20). O seu uso também *não está recomendado para reduzir a incidência de febre e reações locais em crianças antes ou logo após as vacinações*. (15)

Os casos em que o paracetamol especificamente deverá ser utilizado com cuidado e ponderação acrescidos, correspondem a crianças com varicela, podendo a sua administração

aumentar a duração da formação de crostas. Nas crianças a receber vacinação, pode conduzir a uma resposta atenuada à vacina. (14)

Por seu lado, o ibuprofeno deve ser utilizado com cuidado em crianças desidratadas, devido ao risco aumentado de insuficiência renal. O uso deste medicamento não é recomendado na varicela devido ao potencial risco aumentado de sobreinfecção da pele e tecidos moles, e infeção estreptocócica invasiva. O ibuprofeno também deve ser evitado em doentes com doença de Kawasaki tratados com ácido acetilsalicílico, uma vez que inibe o efeito anti-agregante plaquetar. (15)

4. Evidência clínica

Vários estudos têm sido publicados comparando a eficácia antipirética do paracetamol e do ibuprofeno.

Uma revisão demonstrou semelhante segurança e eficácia analgésica para a dor moderada a grave. No entanto o ibuprofeno mostrou ser o antipirético mais eficaz, comparativamente com o paracetamol, proporcionando uma maior duração de ação no controlo da febre. (12, 16)

O ibuprofeno não só demonstrou uma tendência de superioridade antipirética, mas também proporcionou superior conforto comparativamente com o paracetamol. (10)

No entanto não existem diferenças significativas que possam ter importância clínica. O efeito antipirético do ibuprofeno isoladamente é mais prolongado, e pode ser dado cada 6 horas em vez de 4 em 4 horas como por vezes é necessário com o paracetamol. Sidler demonstrou que 7 mg/kg de peso de ibuprofeno tem o mesmo efeito de redução da febre que 10 mg/kg de peso de paracetamol. (16) Mas a dose recomendada de ibuprofeno é de 5 a 10 mg/kg e do paracetamol de 10 a 15 mg/kg. (4, 5, 12, 15, 16, 17)

5. Terapêutica combinada/alternada?

A alternância entre o paracetamol e o ibuprofeno é uma prática comum. Com a potencial toxicidade quando estas drogas são usadas em conjunto, e os possíveis efeitos tóxicos quando ocorre sobredosagem, *a monoterapia deve ser considerada como tratamento de primeira linha*. Alternar paracetamol com ibuprofeno oferece pouca ou nenhuma vantagem sobre a monoterapia e pode revelar-se arriscado. (4, 16, 22)

A American Academy of Pediatrics (AAP) recorda que não existem evidências que provem que alternar paracetamol e ibuprofeno atinge mais rápida, segura ou mais eficientemente a redução da febre comparativamente com a monoterapia. Algumas crianças estão em maior risco de efeitos secundários, como as crianças desidratadas ou as que sofrem de doença hepática. Além disso, muitas crianças poderão estar também a tomar outros medicamentos não sujeitos a receita médica que podem conter alguma destas duas substâncias. (16)

5.1. Quais os riscos da sua utilização?

Embora o conforto da criança seja sempre importante, a administração de antipiréticos pelos pais é muitas vezes incorreta no que respeita à dose e à frequência. (13, 23) Enquanto que a subdosagem aumenta o recurso aos serviços de saúde e potencia o uso alternado de antipiréticos para manter a temperatura normal, a sobredosagem é prejudicial para a criança. (13) Alternar antipiréticos é ainda mais complicado, podendo levar a erros, como qual a droga a usar na sequência; além disso, aumenta o risco de efeitos adversos ao predispor a criança a uma sobredosagem accidental, resultando em potencial toxicidade, como hematemeses, hepatotoxicidade, e insuficiência renal num doente desidratado. (12, 23, 24) Especificamente, o ibuprofeno inibe a produção de glutathione que, na presença de concentrações aumentadas de

paracetamol, pode levar a toxicidade hepática ou renal, especialmente numa criança com hipovolémia. (12)

Não existem evidências, tendo por base estudos científicos, que demonstrem a superioridade de usar estes dois agentes em vez de usar apenas um. (16) A monoterapia assegura o tratamento adequado para a criança que está desconfortável pela febre. Para além disso, alternar antipiréticos fortalece a *fobia febril* com a ideia que a febre deve ser reduzida a todo o custo, em vez de suportar o conceito de que a febre pode ser benéfica no combate à infeção. (23) Sendo assim, não existem razões para usar a terapia combinada já que a monoterapia é eficaz. (24)

Conclusão

O estado geral e o conforto da criança são atualmente reconhecidos como os fatores mais importantes para iniciar um tratamento antipirético. (4, 5, 6, 25) Os medicamentos antipiréticos que estão aprovados para tratamento na criança são o paracetamol e o ibuprofeno. (15) O paracetamol e o ibuprofeno, quando utilizados nas doses adequadas, são geralmente considerados agentes seguros e eficazes para a maioria das situações clínicas. No entanto, tal como todos os medicamentos, devem ser utilizados judiciosamente para minimizar o risco de efeitos adversos e toxicidade. A monoterapia deve ser considerada terapêutica de primeira linha, dado que assegura o tratamento adequado da criança que está desconfortável devido à febre. (16, 23) A alternância de antipiréticos, para além de não demonstrar benefícios clinicamente significativos, pode colocar as crianças em maior risco, devido a erros de dosagem e efeitos adversos, e estes potenciais riscos devem ser

cuidadosamente considerados. O uso preventivo de antipiréticos não é recomendado para reduzir a incidência de febre e de reações locais em crianças submetidas a vacinação, e os mesmos não têm nenhum papel na prevenção das convulsões febris. (1, 4, 15) O aconselhamento adequado sobre a gestão da febre começa por ajudar os pais a compreender que a febre, em si, não coloca em risco crianças geralmente saudáveis. Cabe aos pediatras combater a fobia febril, ensinando aos pais que a febre é uma resposta benéfica, e que a temperatura corporal não precisa de ser reduzida ao normal. (1, 2, 3, 4) Deve ser enfatizado que a febre não é uma doença, mas sim uma resposta fisiológica do organismo, com efeitos benéficos no combate à infeção. (4) Apesar do medo que existe em torno da febre, não existem evidências que a febre por si só tenha efeitos prejudiciais. A evolução de uma situação febril depende da condição subjacente e não existem evidências que a redução da temperatura reduza a morbidade e mortalidade adjacentes a essa condição. (5) Para além disso, na pequena percentagem de crianças que desenvolve uma convulsão febril, a temperatura elevada, só por si, tem demonstrado não ser um fator de risco para o aparecimento de convulsões. E ainda, no que diz respeito à lesão cerebral, que corresponde a uma preocupação bastante presente no pensamento dos pais, devemos esclarecer que a sua causa não está associada à febre, mas sim à doença subjacente, responsável pela sintomatologia e pela maioria da morbidade. (12)

Referências:

1. Sherman JM, Sood SK. Current challenges in the diagnosis and management of fever. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Jun;24(3):400-6. Review.
2. Poirier MP, Collins EP, McGuire E. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Jun;49(6):530-4. Epub 2010 May 19.
3. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Attitudes and subjective norms: determinants of parents' intentions to reduce childhood fever with medications. *Health Educ Res*. 2009 Jun;24(3):531-45. Epub 2008 Oct 28.
4. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127(3):580-7. Epub 2011 Feb 28.
5. BMJ Group. When the child has a fever. *Drug Ther Bull*. 2008 Mar;46(3):17-21.
6. Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, Web-based survey. *Clin Ther*. 2012 Jan;34(1):250-6. Epub 2012 Jan 2.
7. Senel S, Erkek N, Karacan CD. Comparison of acetaminophen and ketoprofen in febrile children: a single dose randomized clinical trial. *Indian J Pediatr*. 2012 Feb;79(2):213-7. Epub 2011 Jun 25.
8. Duhamel JF, Le Gall E, Dalphin ML, Payen-Champenois C. Antipyretic efficacy and safety of a single intravenous administration of 15 mg/kg paracetamol versus 30 mg/kg propacetamol in children with acute fever due to infection. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007 Apr;45(4):221-9.

9. Walson PD, Jones J, Chesney R, Rodarte A. Antipyretic efficacy and tolerability of a single intravenous dose of the acetaminophen prodrug propacetamol in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2006 May;28(5):762-9.
10. Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr Med Res Opin.* 2007 Sep;23(9):2205-11.
11. Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr.* 2005 Feb;17(1):56-61. Review.
12. Avner JR. Acute fever. *Pediatr Rev.* 2009 Jan;30(1):5-13; quiz 13.
13. El-Radhi AS. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch Dis Child.* 2008 Nov;93(11):918-20. Epub 2008 Jun 18. Review.
14. Young PJ, Saxena MK, Beasley RW. Fever and antipyresis in infection. *Med J Aust.* 2011 Oct 17;195(8):458-9.
15. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F, Esposito S, Festini F, Galli L, Lucchesi B, Mugelli A, de Martino M; Writing Committee of the Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin Ther.* 2009 Aug;31(8):1826-43.
16. Miller AA. Alternating acetaminophen with ibuprofen for fever: is this a problem? *Pediatr Ann.* 2007 Jul;36(7):384-6, 388
17. Crook J. Fever management: evaluating the use of ibuprofen and paracetamol. *Paediatr Nurs.* 2010 Apr;22(3):22-6. Review.

18. Kazouini A, Mohammed BS, Simpson CR, Helms PJ, McLay JS. Paracetamol prescribing in primary care: too little and too much? *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep;72(3):500-4.
19. Southey ER, 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*. 2009 Sep;25(9):2207-22. Review.
20. Bilenko N, Tessler H, Okbe R, Press J, Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin Ther*. 2006 May;28(5):783-93.
21. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther*. 2007 Dec;29(12):2716-23. Review.
22. Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008 Nov;47(9):907-11. Epub 2008 Jun 6.
23. Janet R, Serwint MD. Alternating acetaminophen and ibuprofen in the treatment of fever. *Pediatrics in Review* Vol. 28 No. 10 October 2007 395
24. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Mar;46(2):146-50.
25. McIntyre J. Management of fever in children. *Arch Dis Child*. 2011 Dec;96(12):1173-4. Epub 2011 Oct 28.