

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Uso alternado de antipiréticos para tratamento de febre em crianças.**

Gracian Li Pereira

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, Janeiro de 2012.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Uso alternado de antipiréticos para tratamento de febre em crianças.**

Gracian Li Pereira

**Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiane da Silva Dal Pizzol**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.

2012

### CIP - Catalogação na Publicação

Pereira, Gracian Li

Uso alternado de antipiréticos para tratamento de febre em crianças. / Gracian Li Pereira. -- 2012. 107 f.

Orientadora: Tatiane da Silva Dal-Pizzol.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. febre. 2. crianças. 3. tratamento. 4. antipiréticos. 5. alternado. I. da Silva Dal-Pizzol, Tatiane, orient. II. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Sotero Serrate Mengue, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Professor Clécio Homrich da Silva, Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, minha família e meus muitos amigos.  
Aos colegas e professores que me auxiliaram nessa jornada.  
À Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela sua excelência e apoio à ciência.

"The dictionary is the only place that success comes before work. Hard work is the price we must pay for success. I think you can accomplish anything if you're willing to pay the price."

Vince Lombardi

## SUMÁRIO

Abreviaturas e siglas	6
Resumo	7
Abstract	8
1. APRESENTAÇÃO	9
2. INTRODUÇÃO	10
3. REVISÃO DA LITERATURA	
3.1 Definição de febre	11
3.2 Fisiopatologia da febre	12
3.3 Manejo da febre	13
3.4 Uso alternado de antipiréticos	16
4. OBJETIVOS	17
5. REFERÊNCIAS	18
6. ARTIGOS	
6.1 Uso alternado de antipiréticos para tratamento de febre em crianças: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.	22
TABELAS E FIGURAS - ARTIGO 1	37
6.2 Uso alternado de antipiréticos para tratamento de febre em crianças na cidade de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil.	41
TABELAS E FIGURAS - ARTIGO 2	53
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
8. ANEXOS	
ARTIGO 1	62
ARTIGO 2	71

**ABREVIATURAS E SIGLAS**

AAS: ácido acetilsalicílico

AINE: antiinflamatório não-esteróide

COX1: cicloxigenase 1

COX2: cicloxigenase 2

FDA: *Food and Drug Administration*

FNT: fator de necrose tumoral

IL-1: interleucina 1

PGE2: prostaglandina E2

RP: razão de prevalência

## RESUMO

A febre é uma das queixas mais comuns na procura por atendimento pediátrico de emergência. Embora não haja consenso sobre a necessidade de se tratar agressivamente o aumento de temperatura como resposta fisiológica contra processos infecciosos, o uso de medicamentos antipiréticos é a primeira medida tomada pela maioria dos pais quando os filhos apresentam febre, como demonstrado em pesquisas sobre o comportamento de pais e pediatras diante da criança febril em países da Europa, Ásia, América Latina e nos Estados Unidos. Nesses estudos, pelo menos 50% dos pais utilizam a alternância de medicamentos, prática que poderia ser considerada exagerada e com riscos agregados a administração de sobredose de medicamentos. Conduzimos uma revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia do uso de terapia alternada de antipiréticos para tratamento de crianças até 12 anos. Identificamos quatro ensaios clínicos randomizados utilizando ibuprofeno e/ou paracetamol com doses semelhantes, mas esquemas de administração diversos. Individualmente, nenhum dos estudos foi capaz de responder nossa questão de pesquisa, mostrando uma tendência à maior eficácia do ibuprofeno, alternado ou não, sobre o paracetamol para diminuir a temperatura das crianças, porém com uma diferença em graus clinicamente discutível (de no máximo 1,5°C ao final de 6 horas de observação). Também conduzimos uma pesquisa sobre o uso de antipiréticos em crianças febris em Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, e encontramos uma menor utilização de terapia alternada de antipiréticos que em estudos prévios em países desenvolvidos, concentrada em crianças maiores de 1 ano, cujos pais são os principais cuidadores, tem mais de oito anos de estudo e pertencem à classe alta. No entanto, encontramos um desacordo entre as temperaturas consideradas como febre pelos pais e as que constam nos compêndios de pediatria, e das doses utilizadas para tratamento da mesma nas crianças, apesar da maioria dos pais informarem que agem baseados nas informações recebidas pelo médico. Concluimos que não só a terapia alternada de antipiréticos é uma prática não baseada em evidências como também os pais podem não estar recebendo a correta orientação quanto à utilização dos medicamentos, administrando-os mesmo quando não são necessários.



## ABSTRACT

Fever is one of the most common complaints that lead to a consultation on a pediatric emergency. Although there is no agreement about the need to treat aggressively the higher temperature as physiological response against infectious processes, the use of antipyretic drugs is the first action that parents take when their children have a fever, as seen in several studies performed on countries in Europe, Asia, Latin America and North America. These studies shows that at least 50% of parents use alternating antipyretics, something that must be considered exaggerated and that aggregates risks of drug overdose. We conduct a systematic review of the literature looking for randomized clinical trials that researched the use of alternated antipyretics to treat fever in children up to 12 years old. We found four randomized clinical trials using ibuprofen and/or acetaminophen with similar doses but very different times between doses. None of them was capable to answer alone our question although all showed a tendency of better efficacy to ibuprofen, alternated or not, against acetaminophen to lower temperature in children, although the temperature difference between groups seem clinically irrelevant (at most 1,5°C in after the first 6 hours of treatment). We also conducted a survey about the use of antipyretics in febrile children in Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, and found less utilization of alternated antipyretics therapy than that found in another studies in developed countries, with higher risk of use in children older than 12 months, whose parents are the caretakers, have better socioeconomic status and at least eight years of formal education. Nevertheless we found a lack of agreement between standard accepted temperature and antipyretics dosage in fever in the literature and the ones that are employed by parents, even though most parents reported acting based upon physicians orientations. We concluded that alternating antipyretics to treat fever in children is a practice not yet confirmed by evidence and that parents may not be receiving adequate information about fever and its correct treatment.

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Uso alternado de antipiréticos para tratamento de febre em crianças”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 24 de janeiro de 2012. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

## 2. INTRODUÇÃO

Febre é uma resposta fisiológica a estímulos bioquímicos que otimizam o organismo na defesa contra agentes infecciosos. Porém, o aumento da temperatura em crianças geralmente gera grande ansiedade nos pais e mesmo em pediatras já que não há evidências conclusivas sobre o papel da temperatura no surgimento de convulsões febris, entidade benigna *per se*, mas que pode acarretar em outros tipos de morbidade (Purssell, 2008).

Métodos físicos e farmacológicos para tratamento da febre têm sido utilizados desde a Antigüidade (El-Radhi, 2009). Medicamentos antipiréticos são largamente utilizados para diminuir a temperatura de crianças febris devido a processos infecciosos comuns na infância. Desses, destacamos os anti-inflamatórios do tipo não-esteróide (como o ibuprofeno), o paracetamol e a dipirona, o último amplamente utilizado em países latinoamericanos, da Europa e Oriente Médio, porém poucos estudos em crianças foram feitos após a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) emitir relatório proibindo a utilização do mesmo na década de 1970 após ser associado à meiolotoxicidade (Gardner, 1977). O ácido acetilsalicílico (AAS) foi muito utilizado durante a década de 1980, porém abandonado após sua associação com Síndrome de Reye induzida pelo seu uso em crianças com infecções virais (Schrör, 2007).

Buscando um melhor controle da curva térmica e maior tempo sem febre, alguns autores começaram a publicar, a partir de 2006, estudos sobre a terapia com antipiréticos orais em regime alternado em crianças, notadamente ibuprofeno e paracetamol, prática já recomendada como rotina por grande parte dos pediatras. Nesse trabalho, buscamos encontrar respaldo para essa prática na literatura, além de investigar como se comportam os pais frente à situação da criança febril na cidade de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, no que concerne a utilização da terapia alternada, comparando os resultados com outros estudos semelhantes.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Definição de febre

Febre é definida clinicamente como uma temperatura corporal  $1^{\circ}\text{C}$  ou mais acima da média de temperatura durante um dia para determinado indivíduo. Para fins de diagnóstico, é aceito como febre temperatura retal maior ou igual a  $38^{\circ}\text{C}$ , oral e timpânica maior ou igual a  $37,6^{\circ}\text{C}$  ou axilar maior ou igual a  $37,4^{\circ}\text{C}$ .

A temperatura corporal normal sofre variações durante o ciclo circadiano, tendo seus níveis mais baixos entre 4 e 6 horas da manhã e as medidas mais elevadas por volta das 18 horas, dependendo de diversos fatores, incluindo atividade física e temperatura ambiente (Figura 1).

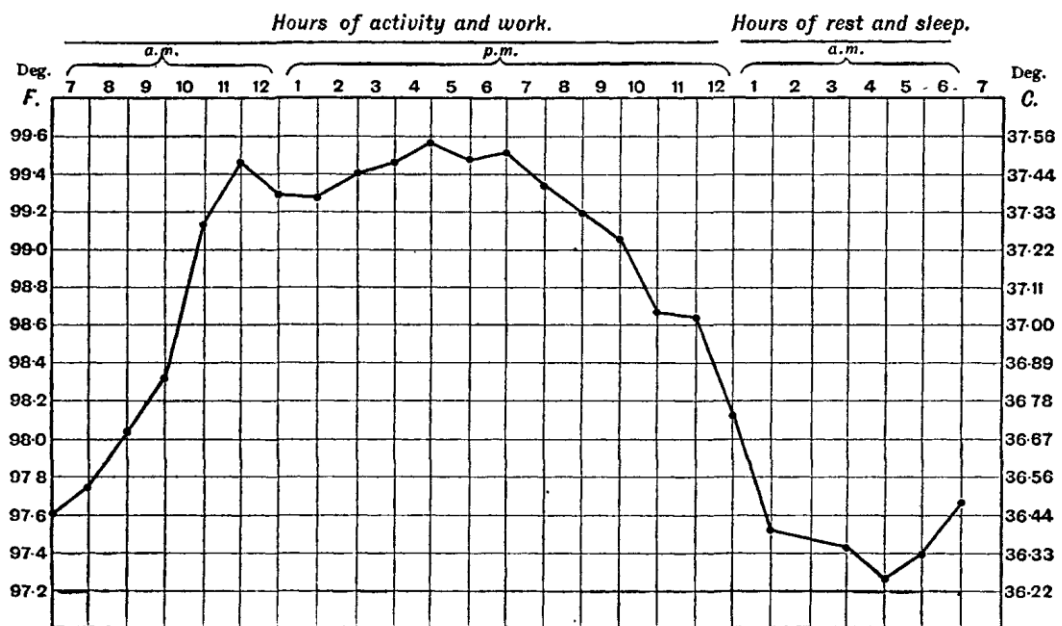


Figura 1. Gráfico da variação de temperatura normal em seres humanos adultos. Fonte: Encyclopaedia Britannica, 11ª edição.

Os mecanismos de termorregulação são imaturos em neonatos e crianças pequenas. Eles amadurecem ao final do primeiro ano de vida, sendo o ritmo circadiano de temperatura estabelecido perto do segundo ano, com diferenças de temperaturas mais pronunciadas, entre o valor diário mais alto e mais baixo, que nos adultos. As crianças também têm médias de temperaturas maiores que os adultos, essa diferença começa a diminuir com um ano de vida e alcança os níveis adultos por volta da puberdade (El-Radhi, 2009; Guyton, 2010).

### 3.2 Fisiopatologia da febre.

Febre é um processo complexo resultante da interação entre o sistema neuroendócrino, autonômico e hipotalâmico como resposta a estímulos infecciosos (processos virais ou bacterianos, comumente de vias respiratórias) e inflamatórios (doenças auto-imunes, cânceres, reações a medicamentos), levando a uma série de mudanças fisiológicas que iniciam com vasoconstrição, evoluindo para espasmos musculares e elevação da temperatura corporal, seguido por um platô na temperatura, e terminam por vasodilatação e liberação de calor pelo suor (Aiyagari, 2007). O processo é ativado quando células fagocíticas, que entraram em contato com pirógenos exógenos como uma proteína de lipopolissacarídeo de membrana de uma bactéria gram-negativa, começam a produzir interleucina 1 (IL-1) ou fator de necrose tumoral (FNT) e outras citocinas. Essas citocinas ativam o ciclo do ácido aracídico quando se ligam aos receptores do endotélio vascular ou na microglia das áreas circunventriculares cerebrais, produzindo prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 agirá nos neurônios da área pré-óptica ligando-se aos receptores 3 de prostaglandina E, que inervam o hipotálamo dorso-medial, o núcleo pálido rostral da rafe na medula oblonga e o núcleo paraventricular do hipotálamo. As duas primeiras áreas vão estimular o sistema simpático levando a aumento da temperatura por ativação de tecido adiposo marrom (mais importante em crianças pequenas) e vasoconstrição. A via do núcleo paraventricular possivelmente medeia os efeitos neuroendócrinos da febre por regulação da hipófise e outras glândulas endócrinas. O hipotálamo então coordena o aumento da temperatura via sistema autonômico aumentando a produção de calor através de espasmo muscular, tremores e hormônios adrenérgicos, e previne a perda de calor através de vasoconstrição (El-Radhi, 2009; Guyton, 2010; Powell, 2010).

Alguns trabalhos demonstraram que essa resposta febril traria vantagens imunológicas contra microrganismos invasores, aumentando a capacidade do "hospedeiro" em se defender, gerando discussões sobre a necessidade de se tratar agressivamente a elevação de temperatura em cenários de infecção não-complicada em indivíduos previamente hígidos (Gozzoli, 2001; Jiang, 2000). Mesmo assim, o temor dos pais de que algo grave acompanhe a febre (principalmente dano cerebral e convulsão febril) faz com que as consultas pediátricas cuja queixa principal é febre sejam a maioria em diversos países, com a criança já tendo sido medicada em casa, muitas vezes com mais de um antipirético e orientação do pediatra, contrariando o consenso de tratar a elevação de temperatura em regime ambulatorial apenas se

houver desconforto da criança (Díez-Domingo, 2001; Hollinghurst, 2008; Melamud, 2008; Purssell, 2008; Wright, 2007).

### 3.3 Manejo da febre

Métodos não-medicamentosos para diminuir a temperatura (banhos frios, ventilação) já foram estudados isoladamente ou com antipiréticos. Uma metanálise de Meremikwu e colaboradores não demonstrou diferença entre métodos físicos, placebo ou paracetamol para tratar febre em crianças, sendo que banhos frios propiciaram mais desconforto nos pacientes. Mesmo assim, pela segurança no uso e como falta de evidência não é “evidência ao contrário”, os autores concluíram que não há razão para posicionarem-se contra a prescrição do medicamento (Meremikwu, 2002). Um trabalho recente, comparando uso de paracetamol isoladamente contra paracetamol e banho frio demonstrou que ao final da segunda hora, os grupos de crianças tinham temperaturas médias semelhantes apesar do grupo com banho frio adicional ter a temperatura reduzida mais rapidamente. Além disso, os pacientes do grupo com banho frio mostrou maior desconforto que o grupo que usou apenas o medicamento (Thomas, 2009).

Uma gama de medicamentos tentando interromper a cascata de ativação da via do ácido aracdônico e a manutenção da temperatura corporal elevada já foi utilizada. Alguns, como a dipirona e o AAS, foram abandonados na maioria dos países após alguns anos de uso por apresentarem efeitos adversos graves como aplasia de medula e Síndrome de Reye, respectivamente (Drugdex, 2010).

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não-esteróide (AINE) não seletivo cuja atividade analgésica e antipirética está ligada ao seu efeito em reduzir a produção da ciclo-oxigenase 1 (COX1) e ciclo-oxigenase 2 (COX2) derivados principalmente da PGE2, implicados na reação inflamatória. Começa a agir em torno de 15 minutos com pico de ação entre 1,5 e 2 horas. Tem uma meia-vida de 2 horas e excreção predominantemente renal. É uma medicação muito segura quando utilizada em doses baixas (800 - 1.200 mg/dia), sendo raro o surgimento de efeitos adversos como sangramento gastrointestinal ou dano renal (menos de 1% de incidência quando administrado por via oral para ambos eventos adversos) quando comparado a outros AINEs. A dose recomendada de ibuprofeno por via oral para tratamento de febre é de 5 a 10 mg/kg a cada 6 a 8 horas, máximo de 4 doses por dia para crianças de 6 meses a 12 anos (Tabela 1). Quando comparado ao paracetamol para tratamento de febre em crianças, o ibuprofeno tem a mesma eficácia, com alguns estudos demonstrando uma pequena tendência

de melhor efetividade com doses maiores, na maioria das vezes com a utilização de 10 mg/kg (Tabela 2) (Drugdex, 2010; Katzung, 2010; Rainsford, 2009).

Autor (ano)	N. de crianças	Faixa etárea (anos)	Dose (mg/kg)	Eficácia (dose)
Kotob et al. (1985)	44	2–12	5; 7,5	7.5 > 5
Walson et al. (1989)	127	2–11	5; 10	10 > 5
Sidler et al. (1990)	90	0,4–13	7; 10	10 > 7
Wilson et al. (1991)	178	0,25–12	5; 10	10 > 5
Mariott et al. (1991)	93	Média de 2,5	0,625; 1,25; 2,5; 5	–
Kauffman and Nelson (1992)	37	2–12	7,5; 10	7.5 = 10
Nahata et al. (1992)	56	0,4–12	5; 10	10 > 5
Walson et al. (1992)	64	0,5–11	2,5; 5; 10	–

Tabela 1. Estudos comparativos de dose de ibuprofeno para tratamento de febre em crianças. Adaptado de Rainsford, 2009.

	Dose frequência	Idade (anos)	N. de crianças	Dose de ibuprofeno (mg/kg)	Dose de paracetamol (mg/kg)	Desfecho
Sidler et al. (1990)	Múltiplas	1,25–13	90	7 or 10	10	Ibu 7 > Para Ibu 10 > Para
Wilson et al. (1991)	Única	0,25–12	178	5 or 10	12,5	Ibu 10 > Para
Autret et al. (1994)	Múltiplas por 3 dias	0,5–5	154	7,5	10	Ibu = Para
Van Esch et al. (1995)	Múltiplas por 3 dias	0,25–4	70	7,5	10	Ibu > Para
Vauzelle-Kerroëdan et al. (1997)	Única	4 ± 0,6	116	10	10	Ibu = Para
Autret et al. (1997)	Única	0,5–2	351	7,5	10	Ibu > Para

Tabela 2. Estudos comparativos de eficácia de ibuprofeno e paracetamol para tratamento de febre em crianças. Adaptado de Rainsford, 2009.

O paracetamol (ou acetaminofeno) é um inibidor fraco da COX-1 e COX-2 nos tecidos periféricos e não tem efeitos anti-inflamatórios significativos. Sua ação antipirética é provavelmente central, induzindo vasodilatação periférica e perda de calor por inibição de síntese de prostaglandinas no hipotálamo, porém seu exato mecanismo de ação é desconhecido. Seu início de ação é de 30 minutos com pico em duas horas. Possui uma meia-vida de 2 a 4 horas e metabolização principalmente hepática, sendo indicada cautela no seu uso em pacientes com qualquer doença desse órgão. A dose usual de paracetamol para tratamento de febre em crianças é de 10 mg/kg a cada 4 a 6 horas, máximo de 5 doses por dia (Drugdex, 2010). É o antipirético mais utilizado no mundo por sua segurança e as evidências sugerem que seja tão eficaz quanto o ibuprofeno em diminuir a temperatura de crianças febris (Purssell, 2002; Perrott, 2004). Os eventos adversos mais temidos estão relacionados à insuficiência hepática em adultos adictos ao álcool e em crianças, mas não há uma incidência definida (DRUGDEX, 2010).

O AAS é um ácido orgânico simples, rapidamente absorvido na mucosa gástrica e que inibe irreversivelmente as COX nas plaquetas (que são repostas de 8 - 10 dias) e nos tecidos (que sintetizam novas COX em 6 a 12 horas). Foi o antipirético e analgésico mais utilizado na prática pediátrica até a década de 1980, quando vários casos de Síndrome de Reye (encefalopatia aguda associada à degeneração gordurosa do fígado) ligados ao uso de AAS em crianças com doenças virais levaram o Comitê de Doenças Infecciosas da Academia Americana de Pediatria a concluir que não se deve prescrever AAS nesses casos. Seu pico de ação é de 1 a 3 horas com início de ação entre 5 e 30 minutos. A dose recomendada até então era de 10 a 15 mg/kg, a cada 4 a 6 horas. Efeitos adversos incluem aqueles comuns aos anti-inflamatórios (como sangramento gastrointestinal, *rash*, urticária, danos renais) e indução de crise asmática (Drugdex, 2010; El-Radhi, 2009).

A dipirona, ou metamizol, é um AINE derivado pirazolônico comercializado livremente em nível mundial entre as décadas de 1920 a 1970. Em 1977, a FDA o banuiu do mercado norte-americano depois de relatos de casos de agranulocitose, aplasia de medula, e outros eventos adversos hematológicos graves possivelmente ligados ao uso do medicamento (Huguley, 1964). No entanto, ainda é muito utilizado como antipirético e analgésico na América Latina, Ásia e em alguns países europeus. Órgãos de vigilância de diversos países acompanharam a incidência de agranulocitose e anemia aplástica relacionada ao uso de dipirona. Esses dados gerados foram reunidos em um relatório da Organização Mundial da Saúde em 1998 mostrando que o risco absoluto de mortalidade associada à dipirona parece ser substancialmente menor que o risco associado aos AINEs. Considerando-se o somatório de eventos adversos de diversos medicamentos, a comissão que redigiu o relatório calculou o risco de 0,20 mortes por milhão de pacientes expostos à dipirona, um valor menor que 0,25 mortes por milhão de pacientes expostos ao paracetamol (CIOMS, 1999). A dose recomendada de dipirona em crianças é de 20 mg/kg a cada 6 a 8 horas. O pico de ação ocorre em 4 a 6 horas, com início de ação entre 30 minutos e 1 hora. A meia vida dos metabólitos ativos da dipirona está entre 2 a 5 horas e sua excreção é principalmente renal. Age via inibição da síntese de prostaglandinas: 1) inibindo produção das COX nos tecidos, 2) síntese de tromboxano pelas plaquetas, 3) agregação plaquetária pelo ácido aracônico, e 4) síntese total de PGE1 e PGE2 no organismo. É tão potente quanto o AAS. Há evidências de que sua ação na redução da temperatura na febre também seja a nível central hipotalâmico (Drugdex, 2010).



### 3.4 Uso alternado de antipiréticos

O uso alternado de antitérmicos consiste na utilização de duas drogas distintas administradas na metade do intervalo de dose da outra. Por exemplo, um paciente em regime alternado de paracetamol e ibuprofeno utilizaria a primeira dose de um dos medicamentos e receberia o outro em 3 a 4 horas, voltando a receber o primeiro nas próximas 3 a 4 horas.

O hábito de alternar antipiréticos para um melhor controle da curva térmica corporal começou a aparecer em diversos países do mundo como Espanha, Argentina, Austrália e Estados Unidos. Muito embora essa prática possa ter respaldo farmacológico, não há nenhum trabalho científico na literatura que justifique sua utilização. Muitos autores atribuíram esse "modismo" à ansiedade dos pais quanto à febre dos filhos, resumindo esse sentimento no que ficou sendo chamado "febre-fobia" (Purssell, 2008). Díez-Domingo verificou que 68,8% dos pediatras na Espanha alternavam antipiréticos, sendo que 96,9% deles indicavam a alternância de ibuprofeno e paracetamol (Díez-Domingo, 2001). Melamud e colaboradores encontraram um número semelhante: 59% dos pediatras na Argentina alternavam dois antipiréticos (Melamud, 2008). Utilizando uma pesquisa com pediatras durante encontros da especialidade nos Estados Unidos, Mayoral e colaboradores verificaram que 50% destes indicavam terapia alternada com antipiréticos, sendo que o esquema de dose e intervalo entre elas variava muito, além do fato de que pediatras com menos de 5 anos de prática eram mais inclinados a alternar antipiréticos provavelmente devido a "febre-fobia" dos pais (Mayoral, 2000). Na Austrália, Walsh e colaboradores pesquisaram o comportamento dos pais com relação à febre e dos 92% que usavam antipiréticos, 51,8% responderam que alternavam medicamentos na maior parte das vezes por orientação médica (49,5%) (Walsh, 2008). Wright e colaboradores, investigando pais e cuidadores de crianças no Alabama, Estados Unidos, verificaram que 93% dos pais administravam antipiréticos para a criança febril; desses, 67% alternavam dois medicamentos e em 81% das vezes devido à orientação do pediatra (Wright, 2007). No Brasil, estudos apontam a febre como um dos principais motivos para o uso de medicamentos em crianças, embora não haja dados sobre a utilização de esquema alternado de doses (Béria, 1993; Carvalho, 2008; Freitas, 2007).

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

**Investigar o manejo da febre em crianças por meio do uso alternado de antipiréticos.**

Os objetivos específicos desta pesquisa são:

- 1) sumarizar os achados de ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia do uso alternado de antipiréticos com o uso de cada medicamento isolado para o tratamento ambulatorial de febre em crianças em uma revisão sistemática e;
- 2) descrever e avaliar o uso alternado de antipiréticos para tratamento de febre em crianças residentes na área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil

## 5. REFERÊNCIAS

Aiyagari V, Diringer MN. Fever control and its impact on outcomes: what is the evidence? *J Neurol Sci.* 2007;261(1-2):39-46.

Béria JU, Victoria CG, Barros FC, Teixeira AB, Lombardi C. Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de centro urbano da região sul do Brasil. *Rev Saúde Pública.* 1993;27(2):95-104.

Carvalho DC, Trevisol FS, Menegali BT, Trevisol DJ. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(3):238-244.

CIOMS Working Group IV: Benefit-risk balance for marketed drugs. Evaluating safety signals. 1999, ISBN 92 9036 068 2 Sw.fr. 15. Disponível em: URL: <http://www.cioms.ch/publications/g4-benefit-risk.pdf>. Acessado em 2 de maio de 2010.

Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of fever. *J Support Oncol.* 2006;4:9-16.

Díez-Domingo J, Burgos Ramírez A, Garrido García J, Ballester Sanz A, Moreno Carretero E. [Use of alternating antipyretics in the treatment of fever in Spain]. *An Esp Pediatr.* 2001;55(6):503-510.

DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acessado em 2 de maio de 2010.

El-radhi AS, Carroll J & Klein N (2009). *Clinical manual of fever in children.* Verlag Berlin Heidelberg: Springer.

Freitas SL, Metzker FS, Batista ROF, Oliveira LC, Silva TM, Souza Silva CM, Souza, FHV. Uso racional de antipiréticos em crianças da cidade de Anápolis. In: 6th International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2007, Ribeirão Preto. Program and Abstracts of 6th

International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2007. Disponível em: URL:<http://www.prp.ueg.br/06v1/conteudo/pesquisa/inic-cien/eventos/sic2007/flashsic2007/arquivos/resumos/resumo65.pdf>. Acessado em 2 de maio de 2010.

Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano C (2009). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG *Basic and clinical pharmacology*. 11ª edição. New York, NY: McGraw-Hill. 621-642.

Gardner, Sherwin. Food and Drug Administration (FDA). Drug products containing Dipyrone: Withdrawal of approval of new drugs applications. FR Doc. 77-16779. Disponível em: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/briefingbook/1998-3454B1\\_03\\_WL20.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/briefingbook/1998-3454B1_03_WL20.pdf). Acessado em 15 de maio de 2010.

Gozzoli V, Schottker P, Suter PM, Ricou B. Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):121-123.

Guyton AC, Hall JE (2010). Body temperature, temperature regulation, and fever. In: Guyton AC, Hall JE *Textbook of Medical Physiology*. 12ª edição. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 867–878.

Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C, Montgomery A, Fletcher M, Peters TJ, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1490.

Huguley CH. Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA*. 1964;189:938-941.

Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infect Immun*. 2000;68(3):1265-1270.

Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Grennsner J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics*. 2000;105:1009-1012.

Melamud A, Suwezda A, Matamoros R, Ringuelet L. [Antipyretics indication by pediatricians. Internet as a tool in data collections]. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(5):404-408.

Meremikwu Martin M, Oyo-Ita Angela. Paracetamol versus placebo or physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. No. CD003676. DOI: 10.1002/14651858.CD003676.pub2

Normal human body temperature. Disponível em: URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Normal\\_human\\_body\\_temperature](http://en.wikipedia.org/wiki/Normal_human_body_temperature). Acessado em 2 de maio de 2010.

Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):521-526.

Powell KR (2010). Fever. In: Behrman RE, Kliegman R, Nelson WE *Nelson textbook of pediatrics*. 19ª edição. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 839-841.

Purssell E. Parental fever phobia and its evolutionary correlates. *J Clin Nurs*. 2009;18(2):210-218.

Purssell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs*. 2002;7(6):316-320.

Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol*. 2009;17:275-342.

Schrör K. Aspirin and Reye syndrome. *Pediatr Drugs*. 2007;9(3):195-204.

Thomas S, Vijaykumar C, Maik R, Moses PD, Antonisamy B. Comparative

effectiveness of tepid sponging and antipyretic drug versus only antipyretic drug in the management of fever among children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*. 2009;46:133-136.

Walsh A, Edwards H, Fraser J. Parents' childhood fever management: community survey and instrument development. *J Adv Nurs*. 2008;63(4):376-388.

Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(2):146-150.

## 6. ARTIGOS

### **6.1 Uso Alternado de Antipiréticos para Tratamento de Febre em Crianças: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.**

Uso Alternado de Antipiréticos para Tratamento de Febre em Crianças: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

Alternating antipyretics to treat fever in children: systematic review of randomized trials.

Gracian Li Pereira, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Gracian Li Pereira<sup>1</sup>

Josiane Magda Camarotto<sup>2</sup>

Tatiane da Silva Dal Pizzol<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, médica anestesiológica.

<sup>2</sup> Médica residente do Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, pediatra.

<sup>3</sup> Docente permanente do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, farmacêutica.

**A ser enviado ao Jornal de Pediatria.**

## Resumo

**Objetivo:** Sumarizar, por meio de uma revisão sistemática, as evidências existentes sobre a eficácia da terapia alternada com antipiréticos no manejo da febre em crianças comparada às terapias com cada medicamento isolado.

**Fonte de dados:** Busca eletrônica em bases de dados online (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, SciELO, IBECs, Web of Science, Clinical Trials), sites de busca na Internet (Google Scholar) e referências dos artigos encontrados, durante o mês de novembro de 2009.

**Seleção dos estudos:** Foram incluídos na revisão ensaios clínicos randomizados em que um dos braços fosse terapia alternada com antipiréticos para tratamento de febre em crianças menores de 12 anos. Cinco ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão.

**Extração dos dados:** Dois revisores extraíram para uma ficha pré-definida os dados dos estudos e os compararam, atribuindo marcadores de qualidade e resumizando os achados.

**Síntese dos dados:** Os estudos selecionados apresentaram grande heterogeneidade de intervenção e desfecho, até mesmo para a temperatura de ponto de corte para diagnóstico de febre. Os grupos de tratamento variaram de 19 a 155 pacientes em cada braço e em dois deles o cálculo de amostra feito no início do estudo para algumas variáveis não foi alcançado. Dois artigos compararam três braços de terapia (paracetamol, ibuprofeno e paracetamol+ibuprofeno alternados), enquanto dois compararam terapia alternada e paracetamol, e apenas um comparou terapia alternada e ibuprofeno isolado. Apenas um estudo utilizou outra posologia que paracetamol 15 mg/kg/dose e ibuprofeno 10 mg/kg/dose, mas o intervalo entre as doses foi dos mais diversos. De modo geral, os artigos apontaram para uma tendência a menor média de temperatura nos grupos de terapia alternada, mas sem responder a questão definitivamente. Poucos efeitos adversos foram relatados, dado esperado para eventos raros em estudos com poucos participantes e de curta duração, não necessariamente refletindo segurança do seu uso.

**Conclusão:** Embora haja uma tendência na redução das médias de temperatura em crianças que tratam a febre com terapia alternada de antipiréticos em relação à terapia com um único antipirético, não existe evidência suficiente para afirmar que essa prática é mais eficaz que a terapia com os medicamentos de forma isolada.

**Descritores:** febre, criança, antipiréticos, ibuprofeno, paracetamol, dipirona, terapia alternada, revisão sistemática.



## Abstract

**Objective:** To summarize in a systematic review the existent evidence regarding the efficacy of alternating antipyretics to treat fever in children when compared to their isolated use.

**Data source:** We searched for randomized clinical trials on the subject in online databases, search engines and references of key articles through November 2009.

**Articles selection:** Five randomized clinical trials were selected. These studies had at least one therapy arm being alternating antipyretics to treat fever in children under 14 years old.

**Data extraction:** Two reviewers extracted the data to a pre-established form, evaluating in addition the quality of the articles.

**Data synthesis:** The five selected studies presented a wide heterogeneity of interventions and outcomes, including the level of temperature considered to be fever, making impossible summarize quantitative data on a meta-analysis. The number of participants in each arm of intervention varied from 19 to 155 and some of the studies haven't achieved the number needed to give the article enough power to show differences between groups. Two trials compared three arms of therapy (alternated paracetamol and ibuprofen, paracetamol alone, and ibuprofen alone), while two others compared alternating therapy with paracetamol alone, and one had an alternating therapy arm against ibuprofen alone. Only one study used dosages other than paracetamol 15 mg/kg/dose and ibuprofen 10 mg/kg/dose, but time between doses varied considerably. In general, all studies found a somewhat lower mean temperature in the alternating therapy groups but none answered the clinical question definitively. Few patients reported adverse effects of the medications as expected with rare events and a relatively small sample sizes. Thus, safety cannot be assumed.

**Conclusion:** Although a somewhat lower mean temperature with the alternating antipyretics therapy when compared to single drug therapy has been reported, no solid evidence exists that the former is more efficacious in treating fever in children than the latter.

**Key words:** fever, children, antipyretics, ibuprofen, paracetamol, acetaminophen, dipyrrone, alternating therapy, systematic review.

## Introdução

Embora a febre seja um processo adaptativo normal e com algumas vantagens em desfechos importantes em modelos animais<sup>1,2</sup>, o temor por parte dos pais de uma convulsão febril, dano cerebral ou mesmo morte fazem com que essa entidade seja uma das causas mais comuns da procura por atendimento pediátrico (de 25 a 40% das consultas)<sup>3</sup>, muitas vezes com a criança já tendo sido medicada em casa<sup>4</sup>, movimentando uma quantidade razoável de dinheiro com medicamentos antipiréticos sem prescrição<sup>5</sup>. Embora a terapia antipirética não pareça diminuir a chance de uma convulsão febril que, na grande parte das vezes, é benigna, pediatras em todo mundo tem tratado esse sinal agressivamente. Estudos realizados na Argentina, EUA, Espanha e Austrália verificaram que o uso alternado de antipiréticos variou de 51% a 61%, sendo que 59% a 97% dos pediatras, nesses países, orientavam a utilização do esquema alternado de antipiréticos<sup>6,7,8,9</sup>.

A instituição de uma terapia alternada é geralmente indicada para que um medicamento esteja agindo quando outro esteja com sua curva de ação na descendente, nesse caso impedindo que a temperatura suba novamente na criança quando o horário da próxima dose de antipirético se aproximar. De acordo com curvas de concentração *versus* diferença de temperatura do ibuprofeno e paracetamol em crianças, esse princípio é plausível<sup>10,11</sup>, justificando a sua utilização nesse esquema para, teoricamente, manter a criança por mais tempo com temperatura normal.

A eficácia e segurança de ibuprofeno e paracetamol utilizados de forma isolada para o tratamento de febre em crianças estão bem estabelecidas<sup>12</sup>. Em metanálise conduzida por Perrott e colaboradores<sup>13</sup> verificou-se que o ibuprofeno foi mais efetivo como antipirético que o paracetamol, produzindo temperaturas mais baixas 2, 4 e 6 horas após o tratamento. Não parece haver diferença entre os medicamentos no que concerne a segurança de uso.

Embora a dipirona não seja utilizada nos Estados Unidos, países da América Latina, Europa, África e Ásia ainda comercializam a medicação livremente e alguns estudos sobre a eficácia da dipirona no tratamento da febre em crianças têm sido reportados<sup>3,14,15,16</sup>. Sabe-se que o risco de aplasia de medula está associado ao uso de dipirona, mas nas populações em que seu uso é liberado, como no Brasil, as taxas de aplasia de medula são tão baixas quanto em populações onde a dipirona foi banida, sugerindo, talvez, uma propensão genética para a ocorrência do efeito adverso<sup>17,18</sup>.

O objetivo desta revisão sistemática é sumarizar os achados de ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia do uso alternado de quaisquer antipiréticos com o uso de cada medicamento isolado para o tratamento de febre em crianças.

## Métodos

Protocolo de pesquisa: um protocolo de pesquisa foi redigido para guiar a elaboração da revisão sistemática (Anexo 1).

Fonte de dados: foi conduzida uma busca eletrônica durante o mês de novembro e dezembro de 2011 nas principais bases de dados disponíveis e em sites de busca por ensaios clínicos randomizados, onde a febre fosse tratada em regime ambulatorial com alternância de antipiréticos: MEDLINE, EMBASE, Registro de Ensaios Clínicos da Cochrane Library, Lilacs, Scielo, IBECs, Web of Science, ClinicalTrials e Google Scholar. As buscas por dissertações, teses e anais de congressos foram realizadas pela ferramenta de busca do Google Scholar. Foram utilizados para a busca os termos que abrangessem a questão de pesquisa como *febre, crianças, antipiréticos, alternada*, com filtros para ensaio clínico randomizado e suas correspondentes em língua inglesa (*fever, children, antipyretics, alternating/alternated*) (Anexo 2). Não houve restrição para idioma ou ano de publicação. A lista de retorno de cada uma das buscas foi compilada numa lista única de resumos, retirando-se entradas repetidas. Essa lista foi revisada por dois pesquisadores (GLP, JMC) para selecionar artigos em que os participantes fossem crianças com 12 anos ou menos (idade de corte escolhida por convenção), pelo menos um dos braços com terapia alternada de antipiréticos para tratar febre em regime ambulatorial por ensaios clínicos randomizados. Casos de discordância foram discutidos pelos revisores até que chegassem a um consenso. Os artigos relevantes foram lidos na íntegra e seus autores foram contatados em caso de dúvida. As referências desses artigos foram acessadas como fonte de novas referências.

Seleção dos artigos: os critérios de seleção foram (1) ensaios clínicos randomizados controlados, abertos ou cegados; (2) um dos braços de terapia constituído por antipiréticos em regime alternado para tratamento de febre em nível ambulatorial; (3) os participantes fossem crianças de 12 anos ou menos; e (4) dados disponíveis para mensurar o efeito da terapia como diferença da média de temperatura entre os grupos. O processo de seleção dos estudos pode ser visualizado na Figura 1.

Desfechos clínicos: redução da temperatura corporal foi o desfecho primário escolhido para testar a eficácia dos tratamentos (média da temperatura corporal entre os grupos de

tratamento). Outras formas de medir os benefícios (escala de estresse, recorrência de febre, visitas à emergência) também foram descritas quando encontradas. Efeitos adversos dos tratamentos foram analisados como desfecho secundário.

Extração dos dados: os dados dos artigos selecionados foram extraídos independentemente por dois pesquisadores (GLP, JMC) para uma ficha pré-estabelecida (Anexo 3). Os casos de discordância foram todos resolvidos por consenso. Os pesquisadores não foram cegados para revista e autores.

Avaliação da qualidade: a qualidade dos artigos foi avaliada de acordo com os itens do CONSORT<sup>19,20</sup>, sendo classificados pelos revisores como de alta ou baixa qualidade.

Análise estatística: devido ao pequeno número de ensaios clínicos identificados e a grande heterogeneidade entre eles, os dados dos estudos individuais foram avaliados qualitativamente, sem emprego de metanálise.

As diretrizes do grupo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foram seguidas para a elaboração dessa revisão sistemática<sup>21</sup>.

## Resultados

Quatro ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão<sup>22-25</sup>. As características estão sumarizadas na Tabela 1. Existe uma grande heterogeneidade de tipos de intervenção e de medidas de desfecho entre os artigos selecionados impossibilitando a realização de metanálise.

### Características dos Estudos

Sujeitos: o número total de participantes em cada estudo variou de 38<sup>23</sup> a 464 crianças<sup>22</sup>. Foram incluídas crianças a partir de 6 meses de idade até 8 anos, procedentes dos Estados Unidos<sup>23,25</sup>, Inglaterra<sup>24</sup> e Israel<sup>22</sup> em atendimento ambulatorial ou que necessitassem, no máximo, de observação em *day care*<sup>25</sup>. Em alguns estudos, foram excluídas crianças que receberam antibióticos<sup>22</sup> e/ou antipiréticos<sup>22,23</sup> nas últimas 4 a 8 horas.

Diagnóstico de febre: o ponto de corte de diagnóstico de febre variou de 37,8°C<sup>24</sup> a 38,4°C<sup>22</sup>, medidos por via retal<sup>22,23</sup>, oral<sup>23</sup>, axilar<sup>24</sup> e de artéria temporal<sup>25</sup>. Hay e colaboradores<sup>24</sup> usaram um aparelho conectado a um probe axilar que registrava a temperatura da criança eletronicamente a cada 30 segundos durante as primeiras 24 horas do estudo, utilizando termometria axilar para as 4, 16, 24, 48 horas e no quinto dia de tratamento antitérmico.

Intervenções: em todos os estudos, o tratamento alternado investigado incluiu ibuprofeno e paracetamol. Um estudo apresentou um único grupo de comparação com paracetamol isolado<sup>23</sup>. Sarrell<sup>22</sup> e Hay<sup>24</sup> apresentaram estudos com dois grupos de comparação – ibuprofeno isolado e paracetamol isolado. Paul<sup>25</sup> comparou ibuprofeno isolado contra ibuprofeno e paracetamol combinados (administrados no mesmo momento) e ibuprofeno e paracetamol alternados (administrados no intervalo de dose). Não foram encontrados ensaios clínicos que alternassem outros antipiréticos para tratar febre em crianças. Apenas o estudo de Sarrell<sup>22</sup> utilizou outras doses posológicas diferentes de 15 mg/kg/dose de paracetamol e 10 mg/kg/dose de ibuprofeno. Os intervalos entre as doses variaram; para os antipiréticos usados isoladamente, a administração ocorreu a cada 4 a 6 horas para o paracetamol e dose única ou a cada 8 horas para o ibuprofeno. Para o esquema alternado, Sarrell<sup>22</sup> manteve o intervalo entre doses fixo em 4h, mas as doses ou número de administrações variaram. Dois dos estudos<sup>23,25</sup> apresentaram intervalo entre doses de 3 horas. Hay e colaboradores<sup>24</sup> mantiveram as medicações com seus intervalos de dose costumeiros (4 a 6 horas para o paracetamol e 6 a 8 horas para o ibuprofeno) deixando a critério dos pais a administração do próximo medicamento após as primeiras 24 horas de tratamento, critério esse também utilizado por Sarrell após a dose inicial do estudo.

Desfecho principal: em três estudos, o desfecho primário analisado foi a diferença da média de temperatura entre os grupos após diferentes intervalos de tempo, medido em horas<sup>23,25</sup> ou dias<sup>22</sup>. Um dos estudos<sup>24</sup> apresentou seu resultado principal como tempo sem febre, porém dados de diferença de média de temperatura foram conseguidos através de contato com o autor. Sarrell<sup>22</sup> obteve menor média de temperatura no grupo de terapia alternada nos dias 1, 2 e 3 quando comparado aos demais ( $p < 0,001$  contra o paracetamol e contra o ibuprofeno isolados), com diferenças maiores nas médias de temperaturas entre os grupos (de até 1,1°C entre o grupo ibuprofeno e o grupo de terapia alternada no dia 3), porém nenhuma média de temperatura inferior a 37,8°C, ponto de corte para considerar a criança afebril. Outros desfechos primários desse estudo<sup>22</sup> são diferença no *Checklist* de Dor em Crianças Não-Comunicativas (em inglês NCCPC) e quantidade de medicação utilizada nos 3 dias de estudo, havendo uma diferença de menor pontuação na escala e menor utilização de medicação para o grupo de terapia alternada contra os medicamentos isolados (todas as variáveis com  $p < 0,001$ ). Kramer e colaboradores<sup>23</sup> encontraram uma diferença estatisticamente significativa entre a terapia alternada e o grupo paracetamol apenas após as 4 e 5 horas da primeira dose da intervenção ( $p = 0,05$  e  $p = 0,003$ , respectivamente), cujas diferenças absolutas das médias em graus foram 0,6 e 0,8°C. Vale ressaltar que nesse estudo<sup>23</sup>

houve diferença entre os grupos no uso de medicamentos associados à intervenção no grupo de terapia alternada (Robitussin e Benadryl,  $p=0,04$ ) e nenhum no grupo de paracetamol isolado. Hay e colaboradores<sup>24</sup> usaram como desfecho primário o tempo sem febre nas primeiras 4 horas após a primeira dose de medicamento (era considerada afebril a criança cuja temperatura fosse menor que  $37,2^{\circ}\text{C}$ ), demonstrando maior tempo sem febre no grupo de terapia alternada que nos outros grupos (171,1 minutos para a terapia alternada, 156 minutos para o grupo ibuprofeno e 116,2 minutos para o grupo paracetamol), cuja diferença é significativa entre a terapia alternada contra paracetamol isolado e ibuprofeno isolado contra paracetamol isolado ( $p<0,001$  para ambas as comparações). Hay e colaboradores<sup>24</sup> também mediram como desfecho primário a proporção de crianças sem desconforto avaliado pelos pais por meio de escala nas primeiras 48 horas, não encontrando diferenças nessa variável cujo poder ficou comprometido pela amostra reduzida. Paul e colaboradores<sup>25</sup> encontraram diferença significativa entre os grupos em estudo quando comparados juntos ( $p<0,001$ ; menor temperatura para os grupos que receberam os dois medicamentos, combinados ou alternados) ou em pares. Houve menor média de temperatura no grupo de terapia alternada quando comparado ao grupo que recebeu apenas ibuprofeno após 4 ( $p=0,003$ ), 5 ( $p<0,001$ ) e 6 horas ( $p<0,001$ ) do início do estudo.

Desfechos secundários: um estudo não mediu desfecho secundário<sup>23</sup>. Sarrell e colaboradores<sup>22</sup> mediram a recorrência de febre no dia 5 e 10 após o início do estudo e encontrou diferença entre os grupos apenas na primeira variável ( $p=0,02$ ), além de menor número de faltas na creche para as crianças do grupo de terapia alternada ( $p<0,001$ ), não havendo diferença entre os grupos no número de visitas a emergência após o início do estudo. Hay e colaboradores<sup>24</sup> mediram vários desfechos secundários às 24, 48 horas e no quinto dia do estudo e verificaram diferenças em apenas dois deles. No tempo até primeiro momento afebril, houve diferença favorecendo a terapia alternada e o ibuprofeno quando comparados ao paracetamol apenas ( $p=0,025$  para terapia alternada *versus* paracetamol isolado, e  $p=0,015$  para ibuprofeno isolado *versus* paracetamol isolado), sendo que a terapia alternada *versus* ibuprofeno não mostrou diferença significativa. A diferença absoluta entre os grupos com diferença significativa ficou em torno de 25 minutos. O outro desfecho secundário com diferenças significativas no estudo de Hay<sup>24</sup> foi o tempo sem febre nas primeiras 24 horas. Não houve diferença significativa entre os grupos de terapia isolada mas a terapia alternada mostrou maior tempo sem febre que paracetamol isolado ( $p<0,001$ ), e ibuprofeno isolado ( $p=0,008$ ). A diferença absoluta entre os grupos com diferença significativa variou de 4,4 a 2,5 horas. Não houve poder suficiente para relacionar desconforto com febre nesse estudo. No

estudo de Paul<sup>25</sup>, o grupo que recebeu terapia alternada teve todos os seus pacientes afebris desde a segunda hora de observação até a hora 6, enquanto o grupo que recebeu apenas ibuprofeno nunca ficou totalmente afebril, mostrando uma diferença de proporção estatisticamente significativa na hora 4 ( $p=0,002$ ), 5 ( $p<0,001$ ) e 6 ( $p<0,001$ ).

Eventos adversos: apenas um estudo não acessou a ocorrência de eventos adversos<sup>25</sup>. Nenhum dos outros relatou evento adverso grave. Sarrell e colaboradores<sup>22</sup> realizaram exames laboratoriais e não encontraram diferença entre os grupos para marcadores de insuficiência hepática ou renal, nenhum paciente com dosagens enzimáticas alteradas na fase aguda (medidas nos dias 3 e 5) persistiu com níveis elevados após o dia 14. Não houve diferença entre os grupos no surgimento de efeitos adversos leves como diarreia, flatulência, náuseas e vômitos, inapetência, dor epigástrica, dor de cabeça e insônia no estudo de Kramer e colaboradores<sup>23</sup>, ocorrendo em apenas 8 pacientes, sem que houvesse prejuízo para a continuidade do tratamento. Diarreia e vômitos foram os principais eventos adversos no estudo de Hay e colaboradores<sup>24</sup>, aparecendo igualmente distribuído entre os grupos. Cinco crianças participantes no estudo foram hospitalizadas, mas não houve relação entre a causa da hospitalização e o tratamento utilizado no estudo.

Não foram encontrados ensaios clínicos que alternassem dipirona ou outro antipirético para tratar febre em crianças.

Utilizando dados de temperatura encontrados nos artigos ou informados por contato direto com os autores, plotamos um gráfico para as primeiras 8 horas de tratamento de cada artigo, quando havia dados disponíveis para tal (Figura 2).

## Discussão

Essa revisão sistemática visa sumarizar os dados da literatura sobre o uso da terapia alternada de antipiréticos para o tratamento da febre em crianças em regime ambulatorial. Após uma busca sistemática na literatura, encontramos quatro artigos que preenchem os critérios pré-estabelecidos para responder nossa questão clínica. A análise do texto integral dos estudos encontrados demonstrou que ainda não há resposta definitiva na literatura para essa questão, apesar do delineamento dos mesmos ser satisfatório, de acordo com os critérios de avaliação do CONSORT. Uma revisão sistemática recente sobre terapia alternada e combinada, mas apenas pesquisando sobre paracetamol e ibuprofeno, também concluiu que não há evidências que suportem o uso desse tipo de administração de medicamentos no tratamento de febre em crianças<sup>26</sup>. Outra revisão, que reuniu tanto estudos com terapia

alternada quanto combinada, concluiu que não há evidência que suporte o uso de tratamentos com mais de um medicamento para um sintoma que sequer precisaria ser tratado quando existe monoterapia eficaz disponível<sup>27</sup>.

Embora haja plausibilidade biológica em utilizar o esquema de antipiréticos alternados para aumentar o tempo sem febre nas crianças, não há concordância nos estudos sobre o esquema de terapia alternada padrão, principalmente no que concerne ao intervalo de doses entre medicamentos diferentes, nem mesmo se o uso não poderia ser combinado – dois medicamentos no mesmo horário<sup>28-31</sup>. Com a diferença no pico e duração da ação dos medicamentos, a escolha de um ponto na linha de tempo onde a avaliação da temperatura entre os grupos de terapia seja mais adequada também é difícil, levando a se considerar alternativas de desfecho mais amplas e até mais importantes como conforto e estresse das crianças. A heterogeneidade entre os artigos, o número reduzido de pacientes nos grupos acompanhadas geralmente por um período curto de tempo dificultam o estabelecimento de uma resposta sobre segurança de uso em desfechos mais graves e mais raros.

O temor dos pais em participar de um estudo para tratamento de febre faz com que seja realmente difícil randomizar o número necessário de pacientes para responder a questão clínica, temor esse que parece ter chegado aos pediatras nas últimas décadas<sup>6,32</sup>. Os motivos são inúmeros, advindos principalmente do desconhecimento sobre o processo febril<sup>4,33</sup>. Alguns estudos sobre tratamento de febre e convulsão febril falharam em demonstrar que terapia agressiva com antipiréticos diminui a recorrência do evento<sup>34</sup> e que a presença de febre parece apenas estar ligada a piora do estado de pacientes com algum tipo de dano cerebral<sup>35</sup>.

Embora ibuprofeno e paracetamol apresentem efeitos adversos leves na maioria das vezes quando utilizados nas doses e intervalos recomendados, ainda há risco de eventos graves em cerca de 0,1% das crianças, como sangramento digestivo, síndrome de Steven-Johnson, insuficiência hepática ou renal<sup>36</sup>. Estudos mostrando erros de dose e intervalos na administração desses medicamentos pelos pais devem nos alertar ainda mais para uma maior necessidade de educação sobre o processo febril do que para a prescrição de terapia agressiva para tratar a temperatura<sup>6,9</sup>. Deve-se estar atento ao fato de que os ensaios clínicos que encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos alternados e monoterapia mostraram uma diferença absoluta de até 1,6°C na média de temperatura dos pacientes nas primeiras 6 horas de tratamento (Figura 2). Essa diferença parece pequena para justificar o uso de dois medicamentos, agregando efeitos adversos, num quadro cuja escolha por tratar é controverso<sup>27,35</sup>.



Esta revisão não está livre de viés de publicação. Apesar de encontrarmos estudos que não podem ser considerados definitivos em responder nossa questão clínica, todos referem uma tendência de melhor desempenho para o grupo de terapia alternada, mesmo que o desfecho escolhido pelos estudos, a temperatura, seja um marcador secundário do bem-estar do paciente. Nenhum artigo com resultados negativos, ou mesmo tendência negativa, foi encontrado. Os avaliadores não estavam cegados durante a seleção dos artigos ou extração dos dados. Embora um estudo de Jadad e colaboradores<sup>37</sup> sugira que o cegamento dos avaliadores produza pontuações menores e mais rigorosas, outros estudos<sup>38,39</sup> mostram pouco benefício, além de ser trabalhoso e inútil quando os revisores conhecem bem o tema estudado<sup>40</sup>.

Não encontramos evidências definitivas que suportem o uso de terapia alternada de antipiréticos para tratamento ambulatorial da febre em crianças. A indefinição existente sobre o tratamento da febre de forma mais agressiva ainda necessita ensaios clínicos que avaliem não somente quantos graus a temperatura em cada grupo diminui, mas o impacto dessa terapia no bem-estar do paciente, relacionado principalmente com morbidade/mortalidade. Esses resultados somente poderão ser acessados com estudos mais longos e com maior número de participantes.

## Referências

1. Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infect Immun*. 2000;68(3):1265-1270.
2. El-Radhi ASM. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch Dis Child*. 2008;93(11):918-920.
3. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40(6):313-324.
4. Purssell E. Parental fever phobia and its evolutionary correlates. *J Clin Nurs*. 2009;18(2):210-218.
5. Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C, Montgomery A, Fletcher M, Peters TJ, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1490.
6. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(2):146-150.
7. Melamud A, Suwezda A, Matamoros R, Ringuélet L. [Antipyretics indication by pediatricians. Internet as a tool in data collections]. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(5):404-408.
8. Díez Domingo J, Burgos Ramírez A, Garrido García J, Ballester Sanz A, Moreno Carretero E. [Use of alternating antipyretics in the treatment of fever in Spain]. *An Esp Pediatr*. 2001;55(6):503-510.
9. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Parents' childhood fever management: community survey and instrument development. *J Adv Nurs*. 2008;63(4):376-388.
10. Brown RD, Kearns GL, Wilson JT. Integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model for acetaminophen, ibuprofen, and placebo antipyresis in children. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1998;26(5):559-579.
11. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(2):181-189.

12. Pursell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs.* 2002;7(6):316-320.
13. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):521-526.
14. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, et al. Randomized trial of the effect of atipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intens Care Med.* 2004;30:401-7.
15. Lell B, Sovric M, Schmid D, et al. Effect of antipyretic drugs in children with malaria. *Clin Infect Dis.* 2001;32(5):838-41.
16. Yilmaz HL, Alparslan N, Yildizdas D, Bayram I, Alhan E. Intramuscular dypirone versus oral ibuprofen or nimesulide for reduction of fever in the outpatient setting. *Clin Drug Invest.* 2003;23(8):519-26.
17. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1357-1365.
18. LATIN study group. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries - the LATIN study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:921-29.
19. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):657-662.
20. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):781-788.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
22. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(2):197-202.
23. Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2008;47(9):907-911.
24. Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2009;13(27):iii-iv, ix-x, 1-163.

25. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin CM Jr. Efficacy of standard doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther.* 2010;32(14):2433-40.
26. Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretics therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ.* 2009;339:b3540.
27. Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arc Dis Child.* 2011;96:1175-79.
28. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr.* 2000;67(12):865-870.
29. Tenison M, Eberhardt M, Pellett N, Heller M. Is the Combination of Ibuprofen and Acetaminophen a Better Pediatric Antipyretic Than Ibuprofen Alone? *Ann Emerg Med.* 2005;46(3, Supplement 1):54.
30. Erlewyn-Lajeunesse MDS, Coppens K, Hunt LP, Chinnick PJ, Davies P, Higginson IM, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child.* 2006;91(5):414-416.
31. Forgione HE, Grinzpan G, Monteros NA, De LVAM, Gimenez JC. Evaluacion clinica del efecto antitermico de una dosis unica de paracetamol, dipirona y de ambos farmacos asociados. *Prensa Med Argent.* 1995;82(8):785-90.
32. Miller AA. Alternating acetaminophen with ibuprofen for fever: is this a problem? *Pediatr Ann.* 2007;36(7):384-386, 388.
33. Moraga M F, Horwitz Z B, Romero S C. Fiebre-fobia: conocimiento y actitud de los padres respecto de la fiebre. *Rev Chil Pediatr.* 2007;78(2):160-164.
34. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uustmaa J, Alen R, Lautala P, Rantala H. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(9):799-804.
35. Aiyagari V, Diringner MN. Fever control and its impact on outcomes: what is the evidence? *J Neurol Sci.* 2007;261(1-2):39-46.
36. DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acessado em 14 de abril de 2010.
37. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.

38. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *Lancet*. 1997;350(9072):185-186.

39. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med*. 2001;135(11):982-989.

40. Higgins JPT, Green, organizadores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 5th ed. The Cochrane Collaboration; 2009. Disponível em: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Acessado em 14 de abril de 2010.

## TABELAS E FIGURAS - ARTIGO 1

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção das evidências.

Tabela 1. Características dos estudos selecionados pela revisão sistemática.

Figura 2. Características dos estudos selecionados pela revisão sistemática e comparação das médias de temperaturas.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

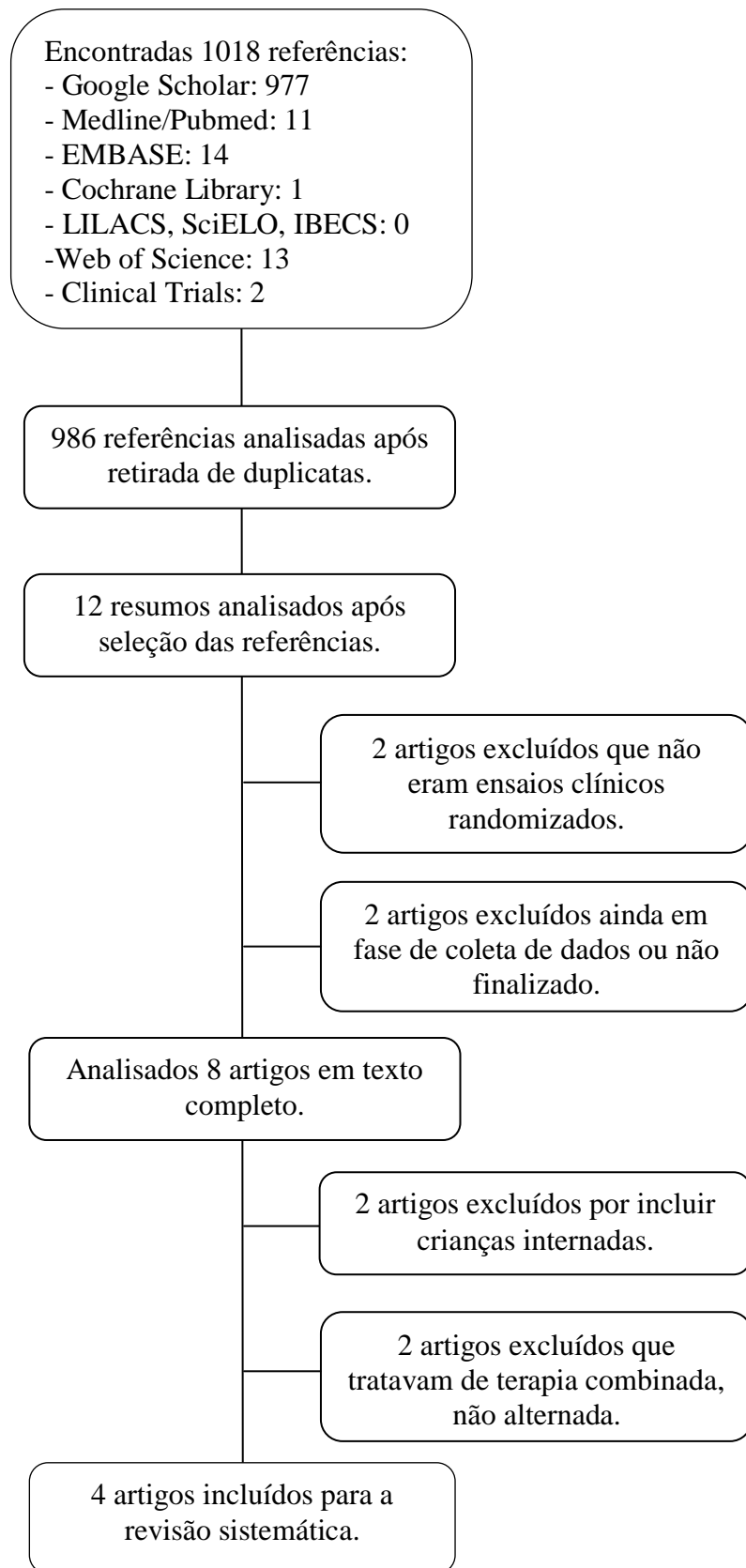


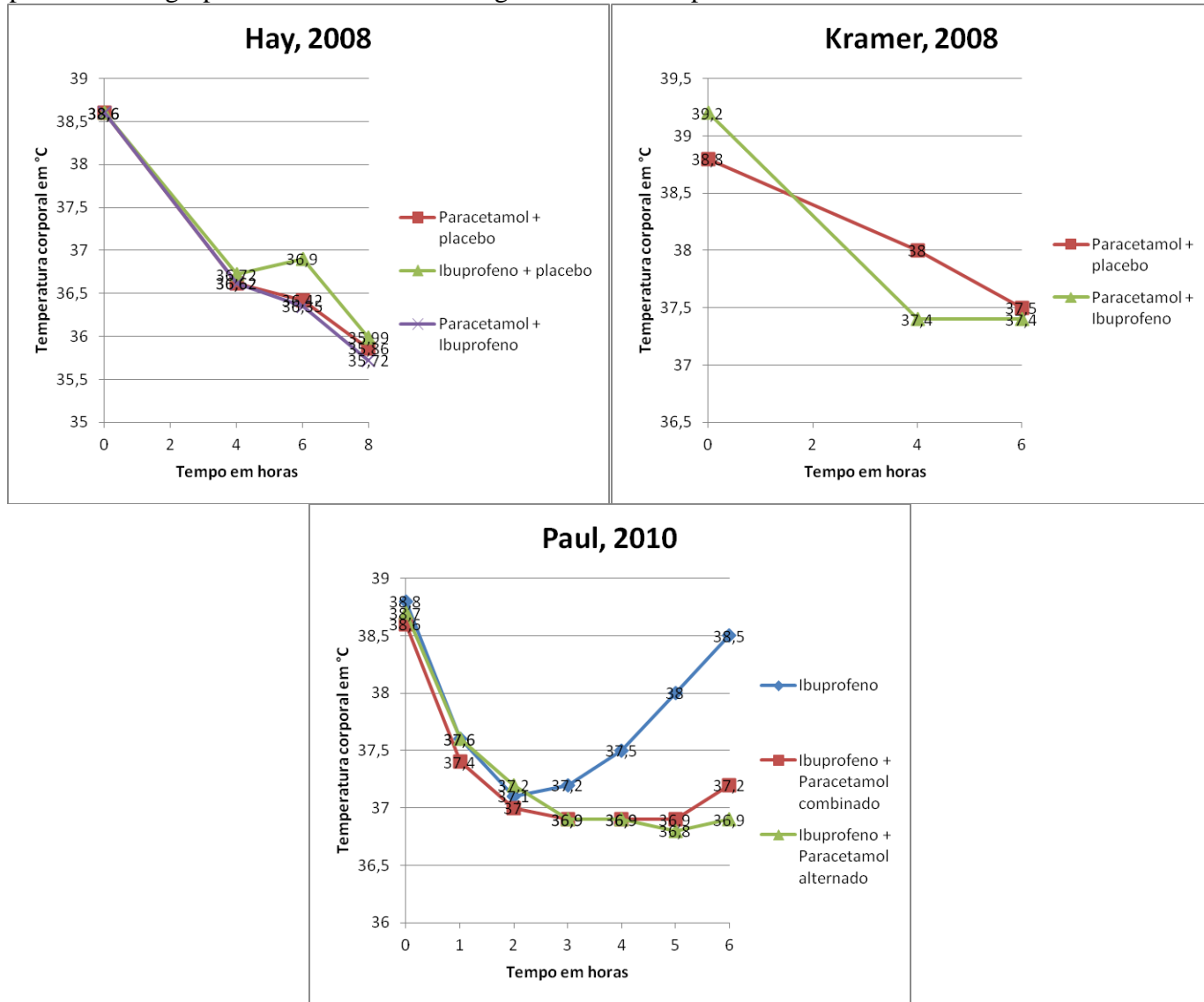
Tabela 1. Características dos estudos selecionados pela revisão sistemática.

Estudo e avaliação de qualidade	População	Diagnóstico de febre	Grupos	Intervenção	Número de pacientes em cada grupo e representação gráfica no tempo	Principais resultados apresentados
<b>Sarrell, 2006</b> <sup>22</sup> Alta qualidade	Crianças de 6 a 36 meses de idade de 3 centros ambulatoriais em Israel	Temperatura retal maior ou igual a 38,4°C	Grupo A <sup>a</sup>	Paracetamol 12,5 mg/kg/dose a cada 6h	154: P-----P-----P-----P-----P...	Média de temperatura menor no grupo C quando comparado com os grupos A (p<0,001) e B (p<0,001) no dia 1, 2 e 3; pontuação na escala de estresse mais baixa no grupo C quando comparado com os grupos A (p<0,001) e B (p<0,001) no dia 1, 2 e 3; menor quantidade de doses administradas no grupo C quando comparado com os grupos A (p<0,001) e B (p<0,001) no dia 1, 2 e 3.
			Grupo B <sup>a</sup>	Ibuprofeno 5 mg/kg/dose a cada 8h	155: I-----I-----I-----I-----I...	
			Grupo C <sup>a</sup>	Paracetamol 12,5 mg/kg/dose + Ibuprofeno 5 mg/kg/dose a cada 4h alternados	155: P---I---P---I---P---I---P---I...	
<b>Kramer, 2008</b> <sup>23</sup> Alta qualidade	Crianças de 6 meses a 6 anos de um ambulatório pediátrico do Madigan Army Medical Center (MAMC) em Tacoma, EUA	Temperatura corporal maior que 38°C (oral em crianças maiores de 2 anos e retal em crianças menores de 2 anos)	Grupo A	Paracetamol 15 mg/kg/dose + placebo 3h após + Paracetamol 15 mg/kg/dose 1h após o placebo	19: P---p-P	Média de temperatura menor no grupo B que no grupo A após 4 (p=0,05) e 5 horas (p=0,003) da primeira dose da intervenção. Após 6 horas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
			Grupo B	Paracetamol 15 mg/kg/dose + Ibuprofeno 10 mg/kg/dose 3h após + Paracetamol 15 mg/kg/dose 1h após o Ibuprofeno	19: P---I-P	
<b>Hay, 2008</b> <sup>24</sup> Alta qualidade	Crianças de 6 meses a 6 anos de idade em nível ambulatorial em Bristol, Inglaterra	Temperatura axilar entre 37,8°C e 41°C	Grupo A	Paracetamol 15 mg/kg/dose a cada 4-6h + placebo a cada 6-8h	52: P----PPpp--PP--ppPP----(P/p)(P/p)----PPpp...	Maior tempo sem febre nas primeiras 4 horas após a primeira dose da intervenção no grupo C e B quando comparados ao A (p<0,001 para ambas comparações); pouco poder de estudo para achar diferença no desconforto em 48 horas; maior tempo sem febre nas primeiras 24 horas no grupo C quando comparado ao grupo A (p<0,001; 4,4 horas a mais sem febre) e B (p=0,008; 2,5 horas a mais sem febre).
			Grupo B	Ibuprofeno 10 mg/kg/dose a cada 6-8h + placebo a cada 4-6h	52: I---ppII--pp--IIpp----(p/T)(p/T)----ppII...	
			Grupo C	Paracetamol 15 mg/kg/dose a cada 4-6h + Ibuprofeno 10 mg/kg/dose a cada 6-8h	52: P/I---PPII--PP--IIPP----(P/I)(P/I)----PPII...	
<b>Paul, 2010</b> <sup>25</sup> Alta qualidade	Crianças de 6 meses a 8 anos de um ambulatório e day care de um centro médico universitário em Hershey, Pennsylvania.	Temperatura da artéria temporal maior ou igual a 38°C	Grupo A	Ibuprofeno 10 mg/kg em dose única	20 <sup>b</sup> : I-----	Média de temperatura menor nos grupos B e C quando comparados ao grupo A (p<0,001). Média de temperatura menor no grupo B quando comparado ao grupo A nas horas 4 (p=0,002), 5 (p<0,001) e 6 (p<0,001). Média de temperatura menor no grupo C quando comparado ao grupo A nas horas 4 (p=0,003), 5 (p<0,001) e 6 (p<0,001). Todos os sujeitos dos grupos B e C estavam afebris nas horas 4, 5 e 6. Havia 30%, 40% e 50% de pacientes febris na hora 4, 5 e 6 no grupo A, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre os grupos B e C.
			Grupo B	Ibuprofeno 10 mg/kg + Paracetamol 15 mg/kg em dose única combinados	20 <sup>b</sup> : I+P-----	
			Grupo C	Ibuprofeno 10 mg/kg/dose + Paracetamol 15 mg/kg/dose 3h depois	20 <sup>b</sup> : I---P---	

<sup>a</sup>Metade de cada grupo recebeu inicialmente paracetamol 25 mg/kg ou ibuprofeno 10 mg/kg. <sup>b</sup>Sessenta observações, 20 em cada grupo, feitas em 46 crianças. P = Paracetamol; p = placebo; I = Ibuprofeno; / = ou; cada “-” representa 1h. Cada letra representa a intervenção pontual, exceto no estudo de Hay onde cada letra também representa uma hora dentro da qual se podia administrar a medicação indicada se necessário.



Figura 2. Gráfico das temperaturas nos grupos de tratamento dos artigos seleccionados para a revisão sistemática\*.



\*Não havia dados disponíveis no estudo de Sarrell para plotar um gráfico de temperatura para as primeiras 8 horas de tratamento.

**6.2 Uso alternado de antipiréticos para tratamento de febre em crianças na cidade de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil.**

Uso Alternado de Antipiréticos para Tratamento de Febre em Crianças na Cidade de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil.

Alternating antipyretics to treat fever in children at the city of Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil.

Gracian Li Pereira, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Gracian Li Pereira<sup>1</sup>

Tatiane da Silva Dal Pizzol<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, médica anestesiológica.

<sup>2</sup> Docente permanente do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, farmacêutica.

**A ser enviado ao Jornal de Pediatria.**

## Resumo

A febre é uma manifestação clínica comum na infância. A utilização de medicamentos para tratamento da elevação da temperatura tem sido alvo de estudos pelo crescente uso de terapia com o intuito de diminuir a temperatura corporal mesmo que não haja benefícios comprovados advindos dessa diminuição, além da utilização de mais de um medicamento em regime alternado, prática também não embasada em evidência.

Conduzimos um estudo transversal em Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, com o objetivo de caracterizar essa população, por meio de entrevistas domiciliares, no que concerne a utilização de terapias para o tratamento da febre e o comportamento dos cuidadores frente à elevação da temperatura em crianças de 0 a 6 anos de idade.

Foram entrevistados 692 crianças no período de abril a maio de 2009. Desse total, 630 (91,0%) tiveram febre em algum momento da vida. Cerca de 73% dos cuidadores respondeu medicar a criança como primeira medida no último episódio de febre. A média de temperatura considerada febre pelos cuidadores foi de 37,4°C e febre alta, 38,6°C. Encontramos um total de 26,7% de utilização de terapia alternada de antipiréticos. Crianças maiores de 1 ano de idade, cujo principal cuidador era um dos pais, possuía melhor classificação socioeconômica e mais tempo de educação formal receberam mais essa modalidade de terapia. Mais de 70% das doses utilizadas de medicamento estavam abaixo da dose mínima recomendada para tratamento de febre.

Os resultados sugerem que os cuidadores precisam de maior orientação quanto à fisiopatologia do processo febril, a indicações e uso de medicamentos para tratamento da febre em crianças, que estão sendo expostas a esses medicamentos e seus efeitos adversos sem necessidade.

Descritores: febre, crianças, tratamento, terapia alternada, antipiréticos.

## Abstract

Fever is a very common clinical manifestation in childhood. Use of antipyretics to treat high temperatures is the object of several studies because of an increase in the utilization to diminish body temperature even if there's no benefit with the decrease, and the use of two different medications in an alternated fashion even if there's little evidence supporting such use.

We conducted a populational study in Bagé, Rio Grande do Sul, Brazil, to access information concerning the utilization of drugs to treat fever and parental behavior with respect to high temperature in children from 0 to six years old. Parents or caretakers answered a structured survey during a home visit.

We interviewed 692 parents or caretakers from April to May, 2009, each one accounting for a child. Ninety one per cent of the children had experienced an episode of fever. Around 73% of the caretakers answered that their first action with respect to a rising temperature was to medicate the child. The mean temperature considered fever by the caretakers was 37,4°C and high fever, 38,6°C. Alternating antipyretics were utilized by 26,7% of the children more so if they are older than 12 months, whose parents are their caretakers, have a better socioeconomic status and more years of formal education. More than 70% of the doses used were below the minimum recommended.

Results suggest that caretakers need a better education concerning fever and its treatment, and children are exposed to medication having side effects without necessity.

Key words: fever, children, treatment, alternating therapy, antipyretics.

## Introdução

A febre é uma entidade clínica das mais comuns na infância, sendo responsável por grande parte dos atendimentos de pronto-atendimento e emergência em Pediatria. Apesar de ser considerada benigna e desejável para uma melhor resposta do hospedeiro contra uma possível infecção<sup>1,2,3</sup>, os pais ou responsáveis pelas crianças ainda a vêem como uma doença em si e como um risco para complicações maiores, como convulsões ou dano cerebral, gerando um temor descrito como "febrefobia" e acarretando risco de intoxicações<sup>4,5,6</sup>.

Estudos com pais e cuidadores demonstraram que a principal medida adotada frente a um episódio febril é a utilização de medicamentos, sendo os métodos não-farmacológicos utilizados antes do medicamento ou associado ao mesmo<sup>7,8</sup>. Uma parcela dos pais, no entanto, acabam adicionando um medicamento diferente ao tratamento após a suposta falha do primeiro<sup>9,10</sup>, passando a administrá-los de forma alternada durante o episódio febril, prática cujo esquema a ser utilizado, eficácia e superioridade não está ainda claramente definida, além de agregar riscos de intoxicação e efeitos adversos<sup>11-17</sup>.

No Brasil, estudos sobre o uso de medicamentos em crianças para tratamento de diversas condições médicas revelam que antitérmicos constituem uma das classes mais utilizadas<sup>18-21</sup>. Poucos estudos investigaram especificamente o padrão de uso de medicamentos antitérmicos em episódios febris a partir de amostras populacionais<sup>21-24</sup>. Em nenhum deles o uso alternado de antipiréticos foi investigado.

O objetivo do presente estudo foi descrever o uso alternado de antipiréticos frente a um episódio febril em crianças de 6 anos ou menos residentes na área urbana do município de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, e relacioná-lo com dados socioeconômicos e sobre conhecimentos em saúde também colhidos durante uma entrevista domiciliar.

## Métodos

A pesquisa foi realizada no município de Bagé, localizado na região da Campanha Meridional do Rio Grande do Sul, região sul do Brasil, distante 396 km da capital do estado. A população, em 2009, era de aproximadamente 115 mil habitantes<sup>25</sup>, com 81,92% de residentes na área urbana. No período do estudo a estimativa da população de crianças de 0 a 5 anos era de 9.397<sup>26</sup>. Bagé tem sua economia baseada na agricultura e pecuária, e como atividade industrial predominante o beneficiamento de carne e grãos. Seu Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é de 0,802 segundo o Atlas de Desenvolvimento Humano<sup>27</sup>.

Os serviços de saúde municipais estão estruturados a partir da Estratégia Saúde da Família (ESF), contando com 23 equipes em unidades básicas de saúde (UBS), sendo 3 unidades com especialidades. A rede de assistência em nível secundário e terciário conta com dois Hospitais filantrópicos, contratualizados com o Sistema Único de Saúde (SUS), e um Hospital Militar.

A pesquisa seguiu um modelo de estudo transversal. Por meio de um questionário estruturado, foram realizadas entrevistas domiciliares com os pais ou responsável de crianças de 6 anos ou menos que residiam na área urbana do município, no período entre 13 de abril a 25 de maio de 2009.

O cálculo da amostra para um nível de confiança de 95% e uma estimativa de utilização do esquema alternado de antipiréticos em estudos prévios de 60% foi de 369 crianças. Por meio de sorteio, foram escolhidos 30 setores censitários. As quadras de cada setor foram numeradas e a primeira quadra a ser percorrida sorteada, com uma esquina de ponto de partida também escolhida aleatoriamente por sorteio. O entrevistador abordava todas as casas daquela quadra sorteada procurando por crianças nascidas após 13 de abril de 2003 até atingir o total de 25 crianças por setor. Caso não fosse possível realizar a entrevista ou agendá-la após três tentativas de contato em dias e horários diferentes, o sujeito era considerado como perda. Havendo duas ou mais crianças elegíveis no mesmo domicílio, era sorteada uma das crianças da qual se colhia os dados.

Foram coletados dados sobre variáveis sócio-demográficas, condutas dos pais ou responsáveis frente a episódios febris e uso de medicamentos para tratamento de febre. Também se coletou dados sobre classificação econômica segundo a Associação Brasileira de Estudos Populacionais (ABEP)<sup>28</sup>.

Os dados foram digitalizados pelo Teleform Workgroup V10, armazenados e analisados no programa SPSS versão 18.0 para Windows e STATA versão 11.2. Os dados foram expressos em frequências absolutas e relativas, médias e desvio padrão. As estimativas da razão de prevalência (RP) para uso de terapia alternada foram calculadas por regressão de Poisson com variação robusta. Na primeira etapa da construção do modelo, foram testados características das crianças (sexo, idade, raça auto-referida, número de irmãos); características do cuidador (relação parental, idade, escolaridade, ocupação, convênio médico); características da família (renda *per capita* e classe econômica) e manejo da febre (aferição da temperatura com termômetro, temperatura considerada febre e febre alta). As variáveis que apresentaram significância estatística, definida como  $p < 0,20$  nas análises individuais, foram selecionadas para a segunda etapa, em que todas as variáveis selecionadas foram incluídas no

modelo multivariável inicial. Na seqüência, foram excluídas, uma a uma, as variáveis que apresentaram  $p > 0,20$  no modelo multivariável.

As doses administradas dos medicamentos foram calculadas com base na dose do medicamento e peso referidos pelos cuidadores nos questionários e comparadas com as doses preconizadas por peso e idade da criança conforme informações sobre medicamentos contidas nas monografias individuais dos medicamentos, acessadas na base de dados Micromedex<sup>29</sup>.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, tendo sido aprovado na reunião 16, ata nº 96 de 11/10/2007. O termo de consentimento livre e esclarecido era lido e assinado antes do início da entrevista pelas partes, em duas vias.

### Resultados

A amostra atingiu um número de 692 entrevistas. Não foi encontrado o total de crianças por setor censitário (25) que preenchessem os critérios de inclusão em cinco setores. Ocorreram seis perdas por recusa ou residência vazia nas três tentativas de contato. A amostra corresponde a 7,4% da população de zero a seis anos da cidade de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil<sup>25</sup>.

Foram analisadas as entrevistas correspondentes às crianças com ao menos um episódio de febre na vida, totalizando 630 casos. As crianças sem histórico de febre ( $n=56$ ) apresentaram idade média (14,67 meses  $\pm$  16,62) significativamente inferior às demais (40,03 meses  $\pm$  19,86) e um maior percentual de mães como cuidadoras (89,3%) em comparação ao grupo de crianças que apresentaram febre (77,6%). Não foram verificadas outras diferenças nas características da criança (sexo e número de irmãos), características do cuidador (idade, escolaridade, trabalhar fora, convênio médico) e características familiares (renda e classe econômica).

As principais características das crianças e dos pais ou responsáveis estão sumarizadas na Tabela 1. A idade das crianças entrevistadas variou de 2 a 80 meses, com média de 40,07 meses (DP 19,83), sendo 49,7% do sexo feminino. Em 87,1% dos casos, um dos pais era o cuidador da criança (a mãe em 77,6%), com idades variando entre 13 e 79 anos, com média de 32,86 anos (DP 10,09). A maioria dos cuidadores não trabalhava fora (56,7%) e não possuía convênio médico privado (57,5%). Nessa amostra, 59,1% dos responsáveis pelas crianças tinham mais de 9 anos de estudo, e 53,8% pertenciam a classe média e alta.

A maior parte dos cuidadores respondeu que medem a temperatura da criança com termômetro sempre ou quase sempre quando suspeitam de febre (67,8%). A média de

temperatura que os cuidadores consideram febre é de 37,44°C (DP 1,5; moda 38°C e mediana 37,5°C) e febre alta 38,67°C (DP 1,4; moda e mediana de 39°C) (Tabela 2). Medicação a criança foi a resposta mais frequente quanto a conduta no último episódio de febre (72,9%). O uso alternado de antipiréticos em qualquer episódio febril passado da criança, não só o último, foi declarado por 26,7% dos respondentes, sendo a principal razão para a utilização de outro medicamento por parte dos cuidadores a "não resposta" do primeiro (60,5%), seguido do uso por orientação médica (37,1%).

A Tabela 3 apresenta as análises comparativas entre os grupos que utilizaram terapia alternada e que utilizaram apenas um medicamento. São apresentados dados de frequência absoluta e relativa, RP não-ajustada e ajustada para cada uma das variáveis nos grupos terapia alternada e monoterapia. Após a análise ajustada, observamos diferença estatisticamente significativa no uso de antipiréticos alternados para idade da criança superior a 1 ano, um dos pais como cuidador, escolaridade dos pais igual ou superior a 9 anos, raça branca e classificação econômica alta.

Os medicamentos alternados citados pelos respondentes são apresentados na Tabela 4, sendo que o paracetamol foi o medicamento utilizado com maior frequência nos esquemas citados.

A Tabela 5 mostra a distribuição das dosagens dos medicamentos citados. Das doses utilizadas, 16,5% estavam nos intervalos corretos para o peso da criança e aproximadamente 9% dos medicamentos foram administrados com doses acima do máximo diário recomendado. Por outro lado, 70,5% das doses administradas dos medicamentos utilizados nos esquemas alternados estavam abaixo da dose mínima recomendada.

### Discussão

O presente estudo avaliou o comportamento de cuidadores quanto ao uso de terapia alternada de antipiréticos para tratar febre em crianças numa amostra populacional. Estudos em outros países já foram feitos para pesquisar a conduta de cuidadores que traziam as crianças para consultas em emergências com queixa de febre<sup>1,4,14,30,31</sup>. Nesses estudos prévios, a terapia alternada de antipiréticos era utilizada por cerca de 60% dos pais, mais que o dobro encontrado pelo presente estudo. Além da amostra oriunda desses serviços não ser populacional, os estudos prévios foram realizados em países onde a população tem maior escolaridade e renda, o que talvez aumente a chance da utilização desse esquema terapêutico. Alguns outros artigos relacionando o comportamento dos pais frente a um episódio de febre e o uso de medicamentos<sup>32-34</sup> encontraram baixa utilização de terapia alternada (7%, 27% e



14,9% respectivamente). Os resultados sobre as doses de antipiréticos praticadas pelos pais também mostrou utilização de doses incorretas, variando de 47,3% no estudo de Bilenko e colaboradores<sup>34</sup> que analisou apenas paracetamol (11,4% de doses abaixo e 34,8% de doses acima do recomendado), a 62% de doses incorretas de paracetamol (47% de doses abaixo e 15% de doses acima do recomendado) e 26% de doses incorretas de ibuprofeno (12% de doses abaixo e 14% de doses acima do recomendado) no estudo de Li e colaboradores<sup>32</sup>. Nos três estudos, médicos e enfermeiros foram reportados como sendo a principal fonte de informação sobre febre e terapêutica.

Parece existir um desconhecimento ou falta de orientação dos cuidadores quanto às doses recomendadas para tratamento da febre em crianças e a temperatura considerada febre. Para fins de diagnóstico, é aceito como febre temperatura retal maior ou igual a 38°C, oral ou timpânica maior ou igual a 37,6°C, ou axilar maior ou igual a 37,4°C. Temperaturas axilares maiores que 39,4°C (40,6°C se medida por via retal) são consideradas altas. No presente estudo, as medianas de 37,5°C para febre e 39°C para febre alta mostram que pelo menos metade dos cuidadores considera febre e febre alta valores inferiores aos preconizados.

A principal razão para a utilização de terapia alternada de antipiréticos foi a não-resposta do primeiro medicamento. Com um ponto de corte para temperatura considerada febre abaixo do preconizado associado à utilização de uma subdosagem dos medicamentos, fica fácil identificar que uma grande parcela das crianças que utilizaram a terapia alternada não o fariam se os cuidadores tivessem sido orientados corretamente, fazendo com que sua prevalência fosse inferior a 26,7%.

Os consensos atuais não indicam tratar apenas a temperatura elevada em nível ambulatorial, sem outros sinais ou sintomas<sup>35-37</sup> e não há na literatura evidências conclusivas para justificar o uso de terapia alternada de antipiréticos para tratamento da febre em crianças<sup>11,12</sup>. As doses e intervalos para terapia alternada de antipiréticos utilizados nos artigos publicados divergem. A maioria concorda que o esquema deva utilizar as doses plenas recomendadas das medicações, existindo grupos tratados com paracetamol de 12,5 a 15 mg/kg/dose e ibuprofeno 5 a 10 mg/kg/dose, variando de 3 a 4 horas de intervalo de dose entre os medicamentos alternados. Nesse cenário, os esquemas de alternância observados na amostra de Bagé mostram, além da utilização de outros medicamentos não estudados na literatura, um grande uso de doses abaixo do preconizado na prática médica para esse fim<sup>29</sup>. Se levarmos em consideração que a maioria dos pais refere utilizar um segundo antipirético pela "falha" de ação do primeiro, a correta orientação da dose a ser utilizada poderia ao menos evitar o emprego de uma segunda droga e conseqüente exposição ao risco de efeitos adversos

inerentes a esses medicamentos. Os dados referentes à dose e peso das crianças se referiam ao último episódio febril, o que poderia gerar um viés recordatório. No entanto, as doses dos medicamentos utilizados são prescritas geralmente em gotas por quilograma de peso da criança, sendo mais importante o cuidador lembrar-se da posologia que do peso exato da criança no episódio febril, reduzindo o viés.

O ibuprofeno é um medicamento não disponível na rede pública. Apesar disso, 44% dos esquemas de alternância de antipiréticos contavam com o ibuprofeno como um dos medicamentos usados (com paracetamol em 27,7% ou com dipirona em 16,3%). Isso talvez esteja relacionado ao fato da amostra possuir mais de 50% dos entrevistados nas classes média ou alta.

Algumas limitações podem ser encontradas nesse estudo. Não acessamos os temores ou razões que levam os pais a tratarem o aumento da temperatura em suas crianças, já que optamos por uma abordagem mais quantitativa que qualitativa do problema. Walsh e colaboradores<sup>38</sup> desenvolveram, após vários estudos sobre a "febre fobia" em pais australianos, uma escala para avaliar esse temor em qualquer comunidade. No entanto, o instrumento ainda precisa ser validado. Além disso, os dados sobre peso da criança no último episódio de febre e dose e medicamento utilizado foram coletados retrospectivamente, portanto sujeitos a viés de memória.

Conclui-se que cerca de um quarto da população de Bagé, Rio Grande do Sul, utiliza o esquema alternado de antipiréticos para tratamento da febre em crianças de seis meses aos seis anos de idade. Essa parcela se concentra em cuidadores com maior escolaridade e melhores condições econômicas. Mesmo que a primeira atitude na presença de um processo febril seja medicar a crianças, a maioria dos cuidadores utilizou subdoses das medicações para tratar uma temperatura abaixo do que se preconiza como diagnóstico de febre, mostrando um desconhecimento ou falta de orientação sobre a síndrome febril, suas repercussões e as consequências do uso incorreto dos antipiréticos. Uma melhor orientação da população quanto a essa entidade tão comum evitaria a utilização indevida de medicações com potenciais efeitos adversos em indivíduos mais suscetíveis como as crianças.

## Referências

1. Walsh AM. Fever Management for Children. *Aust J Pharm.* 2008;89:66-69.
2. Aiyagari V, Diringner MN. Fever control and its impact on outcomes: what is the evidence? *J Neurol Sci.* 2007;261(1-2):39-46.
3. Rampersad A, Mukundan D. Fever. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:139–144.
4. Purssell E. Parental fever phobia and its evolutionary correlates. *J Clin Nurs.* 2008;18:210–218.
5. van Stuijvenberg M, de Vos S, Tjiang GCH, Steyerberg EW, Derksen-Lubsen G, Moll HA. Parents' fear regarding fever and febrile seizures. *Acta Paediatr.* 1999;88:618-622.
6. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Influences on parents' fever management: beliefs, experiences and information sources. *J Clin Nurs.* 2007;16(12):2331-2340.
7. Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs.* 2006;54(2):217-227.
8. Morales-Carpi C, Chover NJ, Lobatón RC, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Medicamentos utilizados en pediatría extrahospitalaria: ¿disponemos de información suficiente? *An Pediatr (Barc).* 2008;68(5):439-446.
9. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Over-the-counter medication use for children fever: a cross-sectional study of Australian parents. *J Paediatr Child Health.* 2007;43:601–606.
10. Purssell E. Treatment of fever and over-the-counter medicines. *Arch Dis Child.* 2007;92:900-901.
11. Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretics therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ.* 2009;339:b3540.
12. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arc Dis Child.* 2011;96:1175-1179.
13. Shortridge L, Harris V. Alternating acetaminophen and ibuprofen. *Paediatr Child Health.* 2007;12(2):127-128.
14. Miller AA. Alternating acetaminophen with ibuprofen for fever: is this a problem? *Pediatr Ann.* 2007;36(7):384-386, 388.
15. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(2):146-150.

16. Lessa MA, Bochner R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(4):660-674.
17. de Matos GC, Rozenfeld S, Bortoletto ME. Intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2002;2(2):167-176.
18. Bricks LF, Leone C. Utilização de medicamentos por crianças atendidas em creches. *Rev Saúde Pública*. 1996;30(6):527-535.
19. Weiderpass E, Béria JU, Barros FC, Victoria CG, Tomasi E, Halpern R. Epidemiologia do consumo de medicamentos no primeiro trimestre de vida em centro urbano do Sul do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 1998;32(4):335-344.
20. Pereira FSVT, Bucarechi F, Stephan C, Cordeiro R. Automedicação em crianças e adolescentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):453-458.
21. Oliveira EA, Bertoldi AD, Domingues MR, Santos IS, Barros AJD. Uso de medicamentos do nascimento aos 2 anos: coorte de nascimentos de Pelotas, RS, 2004. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(4):591-600.
22. Santos DB, Barreto ML, Coelho HLL. Utilização de medicamentos e fatores associados entre crianças residentes em áreas pobres. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(5):768-778.
23. Carvalho DC, Trevisol FS, Menegali BT, Trevisol DJ. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26(3):238-244.
24. Freitas SL, Metzker FS, Batista ROF, Oliveira LC, Silva TM, Souza Silva CM, Souza FHV. Rational Use of Antipyretics in Children of Anápolis, GO. In: 6th International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2007, Ribeirão Preto. Program and Abstracts of 6 International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2007.
25. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em URL: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acessado em 2 de maio de 2010.
26. DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Disponível em URL: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Acessado em 2 de maio de 2010.
27. Atlas de Desenvolvimento Humano/Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Disponível em URL: <http://www.pnud.org.br/atlas/>. Acessado em 2 de maio de 2010.

28. CCEB - Critério de Classificação Econômica Brasil 2008. Disponível em URL: [http://www.ibope.com.br/calandraWeb/servlet/CalandraRedirect?temp=6&proj=PortalIBOPE&pub=T&db=caldb&comp=pesquisa\\_leitura&nivel=Metodologia&docid=BA45822894BD6027832570350065CBAC](http://www.ibope.com.br/calandraWeb/servlet/CalandraRedirect?temp=6&proj=PortalIBOPE&pub=T&db=caldb&comp=pesquisa_leitura&nivel=Metodologia&docid=BA45822894BD6027832570350065CBAC). Acessado em 2 de maio de 2010.
29. DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acessado em 2 de maio de 2010.
30. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Parents' childhood fever management: community survey and instrument development. *J Adv Nurs*. 2008;63(4):376-388.
31. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(2):146-150.
32. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(6):394-397.
33. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107:1241-1246.
34. Bilenko N, Tessler H, Okbe R, Press J, Gorodischer R. Determinants of antipyretics misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin Ther*. 2006;28(5):783-793.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. NICE Clinical Guideline 47. London: NICE; 2007. Disponível em: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG47Guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG47Guidance.pdf). Acessado em 2 de maio de 2010.
36. 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;31(8):1826-1843.
37. Sullivan JE, Farrar HC, the Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, and Committee on Drugs. Clinical report - Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 580-587.
38. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Parents' childhood fever management: community survey and instrument development. *J Adv Nurs*. 2008;63(4):376-388.

## TABELAS E FIGURAS - ARTIGO 2

Tabela 1. Características sociodemográficas das crianças e cuidadores entrevistados na área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=630).

Tabela 2. Condutas no diagnóstico e manejo da febre em crianças moradoras da área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=630).

Tabela 3. Razão de prevalência não ajustada e ajustada do uso de terapia alternada de acordo com as variáveis sociodemográficas e de diagnóstico e manejo de febre nas crianças entrevistadas na área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=630).

Tabela 4. Esquemas de antipiréticos utilizados na terapia alternada pelos cuidadores das crianças moradoras da área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=168).

Tabela 5. Doses dos medicamentos utilizados na terapia alternada pelos cuidadores das crianças moradoras da área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=332).

Tabela 1. Características sociodemográficas das crianças e cuidadores entrevistados na área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=630).

Característica	Variável/Extremos	N	% / Média	(IC 95%)
<b>Criança</b>				
Sexo da criança	Masculino	317	50,3%	(46,4-54,2)
	Feminino	313	49,7%	(45,8-53,6)
Idade da criança (meses)	2,14 - 80,03	630	40,1	(38,52-41,62)
Número de irmãos	Filho único	239	37,9%	(34,11-41,69)
	1 ou mais irmãos	370	58,8%	(54,96-62,64)
<b>Responsável pela criança</b>				
Quem cuida da criança	Mãe	489	77,6%	(74,34-80,86)
	Pai	60	9,5%	(7,21-11,79)
	Outros	81	12,9%	(10,28-15,52)
Idade (anos)	13-79	630	32,9	(32,07-33,65)
Cor da pele declarada	Branca	490	77,8%	(74,55-81,05)
	Não branca	140	22,2%	(18,95-25,45)
Escolaridade	Ensino fundamental	256	40,6%	(36,77-44,43)
	Ensino médio	236	37,5%	(33,72-41,28)
	Ensino superior	136	21,6%	(18,39-24,81)
Trabalha fora	Sim	259	41,1%	(37,26-44,94)
	Não	357	56,7%	(52,83-60,57)
	Não informado	14	2,2%	(1,05-3,35)
Possui convênio médico	Sim	256	40,6%	(36,77-44,43)
	Não	362	57,5%	(53,64-61,36)
	Não informado	12	1,9%	(0,83-2,97)
Classe econômica da família	Alta (A1, A2)	53	8,4%	(6,23-10,57)
	Média (B1, B2, C1)	286	45,4%	(41,51-49,29)
	Baixa (C2, D, E)	263	41,7%	(37,85-45,55)
	Não informado	28	4,4%	(2,8-6)
Renda per capita (R\$)	0-5667	630	466,00	(417,86-514,14)

Diferenças no somatório total das porcentagens são devidas aos dados faltantes.

Tabela 2. Condutas no diagnóstico e manejo da febre em crianças moradoras da área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=630).

Característica	Variável/Extremos	N	% / Média	(IC 95%)
Temperatura de febre (°C)	17-40	612	37,44	(37,32-37,56)
Temperatura de febre alta (°C)	20-48	612	38,67	(38,56-38,78)
Usa termômetro	Sempre	281	44,6%	(40,72-48,48)
	Quase sempre	146	23,2%	(19,9-26,5)
	Às vezes	132	21%	(17,82-24,18)
	Raramente	30	4,8%	(3,13-6,47)
	Nunca	39	6,2%	(4,32-8,08)
	Não informado	2	0,3%	(0-0,73)
Medicou a criança	Sim	469	72,9%	(69,43-76,37)
	Não	171	27,1%	(23,63-30,57)
Local da medida da temperatura	Axila	588	93,3%	(91,35-95,25)
	Boca	3	0,5%	(0-1,05)
Uso alternado de medicamentos	Sim	168	26,7%	(23,25-30,15)
	Não	461	73,3%	(69,85-76,75)
Razão para usar outro medicamento	Não resposta	101	60,5%	(56,68-64,32)
	Médico receitou	62	37,1%	(33,33-40,87)
	Medicamento acabou	2	1,2%	(0,35-2,05)
	Outros	2	1,2%	(0,35-2,05)

Diferenças no somatório total das porcentagens são devidas aos dados faltantes.



Tabela 3. Razão de prevalência não ajustada e ajustada do uso de terapia alternada de acordo com as variáveis sociodemográficas e de diagnóstico e manejo de febre nas crianças entrevistadas na área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=630).

Variáveis		Terapia alternada (N=168)	Monoterapia (N=461)	Razão de prevalência não ajustado (IC 95%)	Razão de prevalência ajustado (IC 95%)
Sexo da Criança	Feminino	76 (45,2%)	236 (51,2%)	0,84 (0,65-1,09)	
	Masculino	92 (54,8%)	225 (48,8%)		
Idade da criança	> 1 ano	160 (95,2%)	406 (88,1%)	2,23 (1,15 -4,31)	2,67 (1,21-5,85)*
	1 ano	8 (4,8%)	55 (11,9%)		
Primogênito	Sim	75 (44,6%)	172 (38,3%)	1,21 (0,93-1,56)	
	Não	93 (55,4%)	277 (61,7%)		
Cuidador	Pais	156 (92,9%)	392 (85%)	1,92 (1,12-3,29)	2,02 (1,18-3,46)*
	Outros	12 (7,1%)	69 (15%)		
Idade do cuidador		33,2 anos (DP 8,29)	32,77 anos (DP 10,66)	1,00 (0,99-1,01)	
Anos de estudo	9 ou + anos	125 (74,9%)	247 (53,7%)	2,04 (1,50-2,79)	1,52 (1,07-2,17)*
	Até 8 anos	42 (25,1%)	213 (46,3%)		
Raça	Branca	148 (88,1%)	341 (74%)	2,12 (1,38-3,25)	1,57 (1,12-2,18)*
	Não-branca	20 (11,9%)	120 (26%)		
Trabalha fora	Sim	78 (47,3%)	180 (40%)	1,24 (0,96-1,61)	
	Não	87 (52,7%)	270 (60%)		
Possui convênio	Sim	79 (48,5%)	177 (39%)	1,33 (1,02-1,72)	
	Não	84 (51,5%)	277 (61%)		
Classificação econômica	Alta	23 (14,5%)	30 (6,8%)	2,48 (1,66-3,72)	1,46 (1,02-2,10)*
	Média	90 (56,6%)	195 (44,1%)	1,80 (1,32-2,47)	
	Baixa	46 (28,9%)	217 (49,1%)		
Renda per capita	≥ 2041 reais	55 (32,7%)	86 (18,7%)	1,72 (1,21 – 2,45)	0,69 (0,45-1,07)
	1021 a 2040	43 (25,6%)	106 (23,0%)	1,28 (0,87 – 1,87)	
	511 a 1020	34 (20,2%)	146 (31,7%)	0,83 (0,55 – 1,27)	
	Até 510	36 (21,4%)	123 (26,7%)		
Mede temperatura	Sempre/quase sempre	128 (76,6%)	298 (70%)	1,55 (1,13-2,13)	
	Às vezes/raramente/nunca	39 (23,4%)	162 (35,2%)		
Febre	< 37,4 °C	51 (30,5%)	144 (32,4%)	0,94 (0,71-1,24)	
	≥ 37,4 °C	116 (65,9%)	300 (67,6%)		
Febre alta	≤ 39,4 °C	143 (85,6%)	353 (79,5%)	1,38 (0,94 – 2,02)	
	> 39,4 °C	24 (14,4%)	91 (20,5%)		

\*Resultados significativos após regressão logística ajustada.

Variáveis sem resultado não-ajustado são as categorias de comparação. Variáveis sem resultado ajustado não preencheram critérios para inclusão no cálculo como explicado nos métodos.

Tabela 4. Esquemas de antipiréticos utilizados na terapia alternada pelos cuidadores das crianças moradoras da área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=168).

Medicamentos alternados	N	%	(IC 95%)
Dipirona + Paracetamol	80	48,2%	(40,64-55,76)
Paracetamol + Ibuprofeno	46	27,7%	(20,93-34,47)
Dipirona + Ibuprofeno	27	16,3%	(10,71-21,89)
Dipirona + AAS	7	4,2%	(1,17-7,23)
Paracetamol + AAS	5	3%	(0,42-5,58)
Diclofenaco + AAS	1	0,6%	(0-1,77)

Um cuidador respondeu usar paracetamol + paracetamol e outro não respondeu quais medicamentos utilizou.

Tabela 5. Doses dos medicamentos utilizados na terapia alternada pelos cuidadores das crianças moradoras da área urbana de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil, 2009 (n=332).

Medicamento	Dose maior que a recomendada	Dose correta	Subdose	Não informada
Paracetamol (N=131)	10 (7,6%)	28 (21,3%)	90 (68,7%)	3 (2,3%)
Dipirona (N=115)	18 (15,6%)	25 (21,7%)	65 (56,5%)	7 (6%)
Ibuprofeno (N=73)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	69 (94,5%)	2 (2,7%)
AAS (N=12)	0	1 (8,3%)	10 (83,3%)	1 (8,3%)
Diclofenaco (N=1)	1 (100%)	0	0	0
Total (N=332)	30 (9%)	55 (16,5%)	234 (70,5%)	13 (4%)

Doses analisadas individualmente.

## 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da febre ser uma entidade clínica das mais comuns na infância, sendo amplamente tratada com antipiréticos, ainda há divergências quanto ao tipo de terapia e mesmo a necessidade de sua utilização. Com o aparecimento de drogas seguras e eficazes para uso em idades precoces, a comodidade de dar um remédio para a criança e economizar tempo e cuidados fez com que pediatras e pais utilizassem o manejo com antipiréticos, quaisquer que fossem os sintomas da criança, mesmo que a elevação da temperatura fosse o único.

A falta de conhecimento dos pais e de orientação adequada, o medo de um processo por parte do médico, são algumas das variáveis que geram a disseminação do uso de antipiréticos em esquema alternado, cujo uso não é indicado por *guidelines* ou opinião de especialistas.

O estudo transversal sobre o comportamento frente a um episódio febril na população de Bagé mostra algumas relações entre o uso de antipiréticos de forma alternada e a população em que ele ocorre mais frequentemente. Embora a porcentagem total da amostra que utilize tal esquema seja aproximadamente a metade (26,7%) em comparação a estudos realizados em países desenvolvidos (de 51,8% a 67%), os indicadores socioeconômicos desse grupo concordam com um estrato mais abastado e com maior nível de educação.

O resultado da revisão sistemática concorda com a revisão sistemática publicada em 2009 por Nabulsi e colaboradores e com a de Purssell, publicada em 2011, com algumas diferenças: encontramos um artigo de Pashapour e colaboradores estudando o uso alternado, consideramos o estudo de Hay e colaboradores como uso alternado e, embora não se estude o uso combinado na presente revisão, encontrou-se o estudo de Lal e colaboradores com essa modalidade. Além disso, os termos de pesquisa abrangiam o uso alternado com quaisquer antipiréticos, não tendo sido encontrados estudos com outras opções terapêuticas no esquema alternado.

Os *guidelines* concordam que o principal motivo para o tratamento medicamentoso da febre em crianças em nível ambulatorial e sem doenças concomitantes em que o aumento do gasto metabólico seja deletério (como doenças cardíacas e neurológicas) é o conforto do paciente, já que não há relação entre o controle da temperatura corporal e desfechos graves ou temidos como a convulsão febril. Ainda assim, a maioria dos estudos utiliza a média de temperatura corporal como desfecho primário, mesmo que não haja estudos demonstrando relação entre a temperatura corporal e o bem-estar do paciente. Desse modo, é difícil avaliar a

necessidade de tratamento da febre levando em conta que a diferença média de temperatura entre o grupo placebo e os grupos tratamento após 8 horas do início do estudo nos artigos encontrados na revisão sistemática é de até 1,5°C.

A medida adequada da temperatura e o significado da síndrome febril, além dos reais riscos que a criança febril previamente saudável pode correr pelo aumento da temperatura, parecem ser os pontos fundamentais que faltam ao conhecimento da maioria dos pais e cuidadores. Além disso, a maior parte das crianças do estudo transversal (60,5%) foi submetida ao uso alternado de antipiréticos por falha do primeiro medicamento, falha essa que pode estar relacionada à grande utilização de subdoses (70,5%).

A questão ainda parece necessitar de esclarecimentos em algumas áreas. Seria interessante a realização de um estudo após intervenção nessa mesma população, esclarecendo pais e cuidadores sobre a febre e como manejá-la, medindo a melhor utilização dos medicamentos e se há morbidade relacionada à conduta expectante. Quanto ao uso alternado de antipiréticos, não há necessidade de maiores estudos experimentais com populações de baixo risco, expondo mais pacientes a uma alternativa que não demonstra nenhum benefício em nível ambulatorial, ou pelo menos até se conseguir uma escala de medida de bem-estar que esteja relacionada à diminuição de temperatura corporal de fato.

Três *guidelines* sobre manejo de febre em crianças foram encontrados. Todos concordam que o objetivo do tratamento medicamentoso da febre em crianças é o conforto do paciente e não a diminuição da temperatura corporal. Embora o *guideline* do Instituto Nacional pela Saúde e Excelência Clínica (NICE) de 2007 e o da Sociedade Italiana de Pediatria desencorajem o uso de antipiréticos combinados ou alternados, o *guideline* da Academia Americana de Pediatria conclui que não há evidências suficientes para recomendar ou refutar o uso de tal esquema terapêutico, apenas orientando ao pediatra que costuma prescrevê-lo também reforçar com os cuidadores as doses e intervalos de doses corretos, além do motivo único para o tratamento ser o bem-estar do paciente.

Por fim, sugere-se o desenvolvimento de uma diretriz para manejo de febre em crianças e utilização de antipiréticos, podendo a mesma constar no Projeto Diretrizes (<http://www.projetediretrizes.org.br/>), a ser amplamente divulgada nas unidades básicas de saúde para a melhor informação dos cuidadores e uniformização do conhecimento entre os médicos. A informação ainda parece ser o recurso básico e crucial para a resolução dos problemas abordados nessa dissertação.

## **8. ANEXOS**

### ANEXOS - ARTIGO 1

Anexo 1. Estratégia de busca na literatura.

Anexo 2. Ficha de extração de dados dos artigos.

Anexo 3. Projeto de pesquisa.

## Anexo 1. Estratégia de busca na literatura.

### Termos de pesquisa:

- 1) fever\*.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
- 2) antipyret\*.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
- 3) child\*.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
- 4) alternat\*.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]

### Os filtros para ensaio clínico randomizado utilizados por ferramenta:

PubMed/Medline: randomized controlled trial[Publication type] OR randomized[Title/Abstract] OR (random\*) [Zhang L, Ajiferuke I, Sampson M. Optimizing search strategies to identify randomized controlled trials in MEDLINE. *BMC Medical Research Methodology* 2006;6:23.] Modificado.

EMBASE: random:.tw. OR clinical trial:.mp. OR exp treatment outcome [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *Journal of the Medical Library Association* 2006;94(1):41-7. ]

LILACS: Tw estud\$ OR Tw clin\$ OR AB grupo\$ OR CT COMPARATIVE STUDY OR Tw placebo\$ OR Tw random\$ OR Ti compara\$ OR Ti tratamiento OR Tw control\$ OR MH/dt [Manríquez JJ. A highly sensitive search strategy for clinical trials in Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) was developed. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008;61(4):407-11.]

No Google Scholar, utilizamos a busca avançada com a utilização dos termos “allintext” e associamos o termo *trial, annals, congress e dissetation*, chegando a essa linha de comando: fever AND (child OR children) AND (alternating OR alternated) AND antipyretic AND randomized AND (trial OR study OR congress OR annals OR dissertation).

Nas demais ferramentas de busca, utilizamos o termo geral "random\*" em qualquer campo do artigo.

## Anexo 2. Ficha de extração de dados.

**Ficha de extração de dados**

Identificação do Estudo: \_\_\_\_\_

Iniciais do revisor: (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Nome do artigo: \_\_\_\_\_

Primeiro autor: \_\_\_\_\_ Revista: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_

**\*\*\* Elegibilidade \*\*\*(1)**

(1.a) Qual o tipo de intervenção?

 Antipirético oral x placebo ou outros métodos para diminuir a temperatura corporal Antipirético oral x antipirético oral Antipirético oral x antipiréticos orais COMBINADOS Antipirético oral x antipiréticos orais ALTERNADOS

Outros. Qual? \_\_\_\_\_

*Apenas estudos com terapias ALTERNADAS serão aceitos.*

(1.b) Qual a unidade de randomização?

1. Indivíduo

2. Outro. Qual? \_\_\_\_\_

*Qualquer tipo de estudo em cluster ou que considere população será excluído.*

(1.c) Quem são os participantes?

1. Crianças de 12 anos ou menos.

2. Outros. Qual? \_\_\_\_\_

*Excluir estudos com crianças maiores de 12 anos.***Grupo Intervenção 1:**

(1.h) Qual a terapia do grupo intervenção 1? \_\_\_\_\_

(1.i) Qual a dose ? \_\_\_\_\_

(1.j) Qual o intervalo entre doses? \_\_\_\_\_

(1.k) Qual a via de administração?

1. Oral

2. Intramuscular

3. Retal

4. Outra. Qual? \_\_\_\_\_

*Excluir artigos que utilizem outra via de administração que não seja ORAL para todas as intervenções.***Grupo Intervenção 2:**

(1.l) Qual a terapia do grupo intervenção 2? \_\_\_\_\_

(1.m) Qual a dose ? \_\_\_\_\_

(1.n) Qual o intervalo entre doses? \_\_\_\_\_

(1.o) Qual a via de administração?

1. Oral

2. Intramuscular

3. Retal

4. Outra. Qual? \_\_\_\_\_

*Excluir artigos que utilizem outra via de administração que não seja ORAL para todas as intervenções.***Grupo Intervenção 3:**

(1.p) Qual a terapia do grupo intervenção 3? \_\_\_\_\_

(1.q) Qual a dose ? \_\_\_\_\_



(1.r) Qual o intervalo entre doses? \_\_\_\_\_

(1.s) Qual a via de administração?

1. Oral

2. Intramuscular

3. Retal

4. Outra. Qual? \_\_\_\_\_

*Excluir artigos que utilizem outra via de administração que não seja ORAL para todas as intervenções.*

(1.t) Número de grupos: \_\_\_\_\_ grupos

(1.u) Qual o tamanho da amostra inicial, por grupo?

(1.u1) Grupo 1: \_\_\_\_\_

(1.u2) Grupo 2: \_\_\_\_\_

(1.u3) Grupo 3: \_\_\_\_\_

(1.v) Quando a intervenção iniciou? \_\_\_\_\_

(1.w) Quando a intervenção terminou? \_\_\_\_\_

(1.x) Quem administrava a intervenção? \_\_\_\_\_

**\*\*\*Financiamento\*\*\* (2)**

(2.a) Referência a protocolo publicado anteriormente?

1. Sim

2. Não

(2.b) Qual o tipo de financiamento?

1. Agência de fomento, não relacionado à indústria farmacêutica ou de equipamentos.

2. Exclusivamente financiado pela indústria farmacêutica/equipamento.

3. Fontes de financiamento múltiplas.

4. Não relatado.

(2.c) Caso a resposta anterior seja 2 ou 3, os pesquisadores da indústria participaram da análise dos dados e/ou da redação do artigo?

1. Sim

2. Não

3. Não especificado

**\*\*\*Qualidade\*\*\* (3)**

(3.a) O sigilo da lista de randomização foi mantido?

1. Sim

2. Não

3. Não fica claro

(3.b) O estudo foi desenhado para intenção de tratar?

1. Sim

2. Não

3. Não fica claro

(3.c) A análise por intenção de tratar foi realmente feita?

1. Sim

2. Não

3. Não fica claro

(3.d) Os avaliadores dos desfechos foram mantidos cegos para o tratamento?

1. Sim

2. Não

3. Não fica claro

(3.e) Os pacientes foram mantidos “cegos” para o tratamento?

1. Sim
2. Não
3. Não fica claro

(3.f) A equipe de saúde foi mantida cega para o tratamento?

1. Sim
2. Não
3. Não fica claro

(3.g) Os investigadores foram mantidos cegos para o tratamento?

1. Sim
2. Não
3. Não fica claro

(3.h) O estudo foi interrompido precocemente?

1. Sim
2. Não
3. Não fica claro

**\*\*\*Adesão \*\*\*(4)**

(4.a) Há descrição de medida de adesão dos participantes às intervenções?

1. Sim
2. Não

(4.b) Há descrição de medida de adesão dos participantes no grupo controle?

1. Sim
2. Não

(4.c) Qual o método adotado para verificar a adesão? (Marque todos que se aplicam)

1. Auto-relato
2. Relato do médico
3. Algoritmo
4. Níveis plasmáticos do fármaco
5. Níveis plasmáticos de metabólito
6. Níveis do fármaco na urina
7. Níveis de metabólito na urina
8. Contagem de comprimidos
9. Refil de prescrição
10. Marcador biológico
11. Dispositivo eletrônico
12. Outro: observação direta (especificar)
99. Não descrito

(4.d) Quando a adesão foi medida?

1. Em cada visita
2. Visita específica
3. Não especificado

(4.e) O artigo publicou o fluxograma do CONSORT?

1. Sim
2. Não

(4.f) Se sim, a adesão está especificada por grupo experimental?

1. Sim
2. Não
3. Não se aplica

(4.g) Qual a taxa de adesão ao final do seguimento?

Total: \_\_\_\_\_

(4.g1) Grupo 1: \_\_\_\_\_

(4.g2) Grupo 2: \_\_\_\_\_

(4.g3) Grupo 3: \_\_\_\_\_

(4.h) A adesão foi expressa como uma medida:

1. Quantitativa
2. Qualitativa
3. Não fica claro
4. Não se aplica

(4.i) Se a adesão foi expressa de forma qualitativa, qual o critério para classificar a adesão como satisfatória?

\_\_\_\_\_

(4.j) Fundamentou a escolha do critério acima com base teórica?

1. Sim
2. Não
3. Não fica claro

(4.k) O estudo foi precedido por “run in”?

1. Sim
2. Não
3. NSA

(4.l) Se sim, os pacientes com baixa adesão foram excluídos?

1. Sim
2. Não
3. Não se aplica

**\*\*\*Desfechos\*\*\*(5)**

Qual(is) o(s) desfecho(s) primário(s) medido(s) pelo estudo?

5.a) \_\_\_\_\_

Resultados: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.b) \_\_\_\_\_

Resultados: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.c) \_\_\_\_\_

Resultados: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.d) \_\_\_\_\_

Resultados: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(5.e) Desfechos secundários definidos a priori?

1. Sim
2. Não
3. Não fica claro

Desfechos secundários do estudo:

5.f) \_\_\_\_\_

Resultados: \_\_\_\_\_

---

5.g)

Resultados:

---

---

5.h)

Resultados:

---

---

5.i)

Resultados:

---

---

Avaliação final do estudo:

( ) Alta qualidade metodológica, ou seja, preenchem os critérios do CONSORT.

( ) Baixa qualidade metodológica, ou seja, preenchem parcialmente ou não preenchem os critérios do CONSORT.

### Anexo 3. Projeto de pesquisa.

#### A) *BACKGROUND*

Febre é uma das principais causas de procura por atendimento médico entre crianças. O uso de antipiréticos antes da chegada à consulta é muito comum, devido à preocupação dos pais com a irritabilidade ou prostração da criança, além do medo de uma convulsão febril<sup>1</sup>.

O paracetamol e o ibuprofeno são drogas que agem impedindo a formação e liberação de prostaglandinas, substâncias responsáveis pelo processo inflamatório. As duas são amplamente comercializadas e utilizadas com segurança nessa faixa etária<sup>2</sup>. A dipirona está no mercado mundial há cerca de oitenta anos e é considerado um dos medicamentos mais utilizados para o manejo da febre e convulsão febril em crianças, principalmente na América Latina e Europa, no entanto não há evidências provenientes de revisões sistemáticas ou metanálises sobre a sua eficácia comparada com outros antipiréticos disponíveis como paracetamol e ibuprofeno.

Alguns estudos mostraram que até 50% dos pais administram as duas drogas de forma alternada esperando manter um maior tempo de ausência de febre, embora as doses não sejam as corretas<sup>3</sup>. É necessário, então, sumarizar os estudos existentes para embasar a prática no que concerne à eficácia em manter a criança afebril e efeitos adversos dos medicamentos usados de forma isolada ou em esquema alternado<sup>4</sup>.

1. Baucher R. Fever: approach to the febrile child. In: Green-Hernandez C, Singleton JK, Aronson DZ, eds. Primary Care Pediatrics. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:343-357.

2. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Pediatr.* 1997;131:683-687.

3. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care.* 2000;16:394-397.

4. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics.* 2000;105:1009-1012.

#### B) *QUESTÃO DE PESQUISA/OBJETIVOS*

O uso alternado de antipiréticos é mais eficaz na diminuição e manutenção da temperatura em crianças quando comparado com o uso isolado de cada um dos medicamentos?

População: crianças febris de 0 a 12 anos em atendimento ambulatorial/*day care*.

Intervenção e comparação: antipiréticos usados via oral em esquema alternado x antipirético usado por via oral isolado.

Desfechos:

Primário - diminuição da temperatura corporal em graus Celsius quando comparadas as médias de temperaturas entre os grupos em dado ponto no tempo.

Secundários - outros benefícios (escala de estresse, recorrência de febre, visitas à emergência) se descritos; efeitos adversos dos tratamentos.

Tipos de estudos utilizados: ensaios clínicos randomizados.

### C) CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS E PROCEDIMENTOS

Ensaio clínico randomizado com crianças de ambos os sexos de 0 a 12 anos com febre (conforme diagnóstico de cada estudo) de qualquer origem comparando terapia antipirética isolada com o uso alternado, todos administrados por via oral e em tratamento ambulatorial/*day care*. Não haverá restrição por idioma.

Os estudos serão excluídos nessa primeira fase se os pacientes estiverem em um ambiente de internação, terapia intensiva ou hemodinamicamente instáveis e se não apresentarem terapia alternada como um dos braços de comparação.

### D) ESTRATÉGIA DE BUSCA

Pesquisa da literatura na PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane Library, IBECS, LILACS, SciELO, ISI Web of Science, sites de registro de ensaios clínicos e *grey literature*.

Termos de pesquisa:

Os termos *fever*, *antipyretics*, *children*, *alternating* serão utilizados com filtros para ensaio clínico randomizado como disponível no site do Centro para Revisões e Disseminação da Universidade de York (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/intertasc/rct.htm>).

Utilizaremos o Google Scholar como ferramenta de busca da *grey literature* utilizando os mesmos termos e procurando por *thesis*, *dissertation*, *annals* e *congress*.

### E) EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois revisores receberão os artigos encontrados (apenas título e abstract) para seleção primária de acordo com os critérios estabelecidos a priori. Os artigos selecionados serão buscados na íntegra (e traduzidos se for o caso) e analisados novamente por dois revisores de forma independente, sendo os dados extraídos para ficha em anexo. As discordâncias nessas etapas serão resolvidas por consenso.

#### F) AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS (CHECKLIST)

A qualidade dos artigos será avaliada por dois revisores independentes segundo os critérios abaixo, derivados do CONSORT:

- a) Se o estudo é ensaio clínico com randomização e o modo como ela foi conduzida;
- b) Se houve cegamento e como ele foi feito;
- c) Se a população foi bem delineada (fatores de inclusão e exclusão);
- d) Se a intervenção estava bem definida;
- e) Se os desfechos bem como os meios para medi-los estavam bem definidos;
- f) Como os cálculos dos resultados foram conduzidos e se houve clareza na sua apresentação.

De acordo com o julgamento dos itens, os revisores classificarão os artigos como sendo de boa ou má qualidade, sendo considerados artigos de boa qualidade quando preenchem todos os critérios de avaliação. Será conduzida uma análise dos resultados caso se consiga uma metanálise levando em consideração a qualidade dos estudos, para se avaliar se os artigos de pior qualidade influenciam no resultado final estatístico.

#### G) SÍNTESE DOS DADOS

Os dados serão apresentados em tabelas sumário dos artigos selecionados, *flow chart* da seleção dos artigos para a revisão sistemática. *Forest plot* e *funnel plot* para apresentação dos dados da metanálise, caso os dados sejam suficientes.

#### H) DISSEMINAÇÃO DOS DADOS

A revisão sistemática será submetida a revistas e *sites* de internet de interesse.

## ANEXOS - ARTIGO 2

Anexo 1. Projeto de pesquisa.

Anexo 2. Aprovação do comitê de ética.

Anexo 3. Questionário estruturado.

Anexo 4. Termo de consentimento livre e esclarecido.



Anexo 1. Projeto de pesquisa.

**Título: INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS NO MANEJO DA FEBRE EM CRIANÇAS EM PORTO ALEGRE, RIO GRANDE DO SUL**

**1. Equipe Executora:**

**Tatiane da Silva Dal Pizzol (pesquisadora responsável):** Doutora em Epidemiologia pelo

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora Adjunta I da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Farmacêutica.

**Sotero Serrate Mengue:** Doutor em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Farmacêutico.

**2. Introdução**

A febre em crianças é uma das razões mais comuns para consulta médica e atendimento em serviços de emergência. Medicamentos antitérmicos constituem o principal recurso utilizado para tratar a febre, independente se febre alta ou baixa. Estudos demonstram que o uso de antitérmicos vem crescendo ao longo dos anos, apesar da ausência de consenso sobre a necessidade de controlar a febre baixa ou quando manifestada isoladamente (Bilenko, 2006; Walsh, 2006).

Estudos realizados em diversos países revelam que os antitérmicos mais utilizados em crianças são o paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno. No Brasil, a dipirona também é largamente utilizada nessa faixa etária, o que pode indicar um padrão de utilização de antitérmicos diferente daquele observado em outros países, onde o uso da dipirona foi proscrito ou restringido. No entanto, os estudos sobre o tema em nosso meio são escassos. Em um levantamento de base populacional realizado no início da década de 80 com crianças nascidas em um município da região Sul do Brasil, o ácido acetilsalicílico foi o medicamento mais utilizado entre todos os medicamentos utilizados nos 15 dias anteriores à entrevista (Béria, 1993). Investigações posteriores, realizadas na década de 90, mostraram que a dipirona foi o antitérmico de eleição tanto pelos pais quanto pelos pediatras (Bricks, 1996; Gondim, 1998).

Estudo realizado em 2004 em um serviço de emergência de Porto Alegre revelou que o paracetamol foi o medicamento mais utilizado nas 24 horas que antecederam a consulta médica (Sukiennik, 2006).

As percepções sobre o estado de saúde-doença, o conhecimento e as práticas terapêuticas adotadas podem variar enormemente entre diferentes populações. Poucos estudos têm avaliado a influência de fatores étnico-culturais, socioeconômicos e assistenciais nas condutas relacionadas com o controle da febre em pediatria (Schmitt, 1980; Crocetti, 2001). O acesso à atenção primária e a disponibilidade de medicamentos são outros fatores que podem variar de uma população a outra, afetando as decisões de pais e médicos sobre o manejo da febre.

Em grande parte dos estudos de utilização de medicamentos sobre esse tema, a população é representada por amostras de pais/cuidadores de crianças atendidas em emergências pediátricas. O nível de preocupação, as experiências anteriores e as condições de acesso aos serviços de saúde, entre outros fatores, podem diferir significativamente de outros grupos populacionais, limitando a generalização dos achados (Walsh, 2006).

Nesse contexto, o presente estudo é proposto com o objetivo de descrever e avaliar as condutas utilizadas no manejo da febre em crianças com três anos ou menos, a partir de uma amostra de base populacional de moradores em áreas urbanas de Porto Alegre.

### **3. Objetivo Geral**

Descrever intervenções utilizadas no manejo da febre em crianças com idade igual ou inferior a 3 anos moradoras em áreas urbanas de Porto Alegre.

#### **3.1 Objetivos Específicos:**

- Verificar conhecimentos e atitudes das mães ou responsáveis em relação ao diagnóstico da febre.
- Verificar quais as condutas utilizadas no manejo da febre, incluindo o uso de medicamentos, medidas físicas e outras medidas não-farmacológicas.
- Avaliar a adequação do uso de antipiréticos em relação à escolha do fármaco, dose, intervalo entre doses e uso alternado de medicamentos.
- Descrever o uso de antipiréticos e outras intervenções terapêuticas de acordo com características sócio-demográficas das mães ou responsáveis.

### **4. Revisão da Literatura**

#### **4.1 Febre em Crianças**

#### 4.1.1 Definições

A temperatura corporal normal varia com a idade, horário do dia, atividade física e condições ambientais, entre outros fatores (Trotta, 2004; Dlugosz, 2006). A temperatura normal situa-se ao redor de 37° C, quando medida no reto, na cavidade oral e no conduto auditivo. Quando medida nas axilas, a temperatura pode ser até 1° C mais baixa que a temperatura retal. Nas crianças pequenas, a temperatura normal tende a ser mais alta que a das crianças maiores e adultos (Trotta, 2004).

A febre, assim como outros sintomas, não é uma condição médica por si só, mas sim a resposta do organismo a uma doença ou agressão. Pirogênicos de origem endógena ou exógena estimulam a produção de prostaglandinas PGE2 e outros metabólitos ácido-araquidônicos que atuam no centro termoregulador, localizado no hipotálamo anterior, para iniciar uma resposta fisiológica que resulta na elevação da temperatura (Kayman, 2003).

A febre em crianças é uma das causas mais comuns de procura por serviços de saúde (Takeda, 1985; Grossman, 1986). Entre os fatores etiológicos, destacam-se as infecções agudas localizadas, principalmente viroses de vias aéreas superiores, e as infecções bacterianas. As causas de origem não infecciosa são diversas, incluindo doenças auto-imunes, câncer, doenças metabólicas, condições inflamatórias crônicas, medicamentos (incluindo vacinas), anormalidades do sistema nervoso central e exposição a calor ambiental excessivo (Hay, 2005).

#### 4.1.2 Medição da temperatura

O diagnóstico da febre é feito usualmente pelo emprego de termômetros de mercúrio de vidro, eletrônico e de cristais líquidos, sendo que os de mercúrio são os mais utilizados, pelo baixo custo. A temperatura pode ser medida na boca, reto, axila e ouvido. A temperatura axilar é a mais difundida, por ser mais prática. Entretanto, é a menos precisa. Pode ser utilizada em crianças de qualquer idade. Apesar do uso costumeiro da temperatura retal como referência, existem achados controversos sobre a sua utilização como padrão-ouro para a medição da temperatura (Kayman, 2003).

A determinação de um ponto de corte para febre não é simples, dado que a temperatura corporal varia entre os indivíduos, os grupos etários e o horário do dia, conforme já mencionado.

Na prática, considera-se febre a temperatura retal acima de 38° C, a temperatura oral acima de 37,5 ° C ou a temperatura axilar acima de 37,2 ° C (Trotta, 2004; Hay, 2005).

## 4.2 Tratamento da Febre

Existem argumentos contra e a favor do tratamento sintomático da febre, muitos dos quais baseados em resultados de pesquisa básica, em experimentos *in vitro* ou em animais, dificilmente extrapoláveis para os seres humanos. Entre os argumentos a favor, destaca-se o risco de convulsões febris em crianças suscetíveis. Por outro lado, a interferência no papel benéfico da febre durante a doença e melhora na resistência do organismo à infecção constituem exemplos de justificativas contra o manejo da febre.

Apesar dos argumentos incompletos e conflitantes, pais e médicos geralmente consideram a febre como doença por si própria, a qual deve ser prontamente combatida, privilegiando o uso de medicamentos, sem valorizar os benefícios de medidas não-medicamentosas, representadas essencialmente pelos métodos físicos, descritos a seguir.

#### 4.2.1 Métodos físicos

Os métodos físicos de manejo da febre incluem resfriamento corporal, como esponjamento, banhos, compressas mornas ou frias, remoção de vestuário, e resfriamento ambiental (arejamento do ambiente, por exemplo) (Meremikwu, 2007; Purssell, 2000). Embora o uso de compressas com álcool seja utilizado para resfriar o corpo, existem evidências de que este método pode causar efeitos adversos sérios (Meremikwu, 2007). O método mais estudado é o do esponjamento tépido, que consiste na fricção da pele com esponja ou tecido embebido em água morna, com o objetivo de reduzir a temperatura pela condução do calor da pele para a água (Purssell, 2000).

#### 4.2.2 Medicamentos Antitérmicos

Paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno são os medicamentos costumeiramente utilizados no manejo da febre, no Brasil. Possuem o mesmo mecanismo de ação antipirético. Nos estados febris, a atividade antipirética se processa através de um efeito inibitório sobre os centros termorreguladores, promovendo em nível central uma normalização na produção de calor, que se encontra aumentada, sem promover redução da temperatura corporal normal.

A dose usual de paracetamol para crianças menores de 12 anos é de 10 a 15 mg/kg a cada 4 a 6 horas, não excedendo cinco doses em 24 horas. Para o ácido acetilsalicílico, 10 a 15 mg/Kg a cada 4 a 6 horas, não excedendo a dose máxima de 4 g por dia. Para o ibuprofeno, a dose usual para crianças de 6 meses a 12 anos é de 5 a 10 mg/kg a cada 6 a 8 horas, não excedendo 40 mg/Kg/dia (Takemoto, 2005). Em relação à dipirona, não existe consenso. Tanto o uso de 10 a 12 mg/Kg a cada 8 horas quanto o uso de 20 mg/Kg a cada 6 horas tem sido recomendados (Klasco, 2007).

A maioria dos ensaios clínicos controlados publicados no Medline comparam a eficácia antitérmica entre paracetamol e ibuprofeno. Conforme verificado em duas metanálises, paracetamol e ibuprofeno possuem eficácia antitérmica e segurança similares (Pursell, 2002; Perrott, 2004). Em relação à eficácia entre ácido acetilsalicílico e paracetamol ou ibuprofeno, existem poucas evidências que mostrem a superioridade antitérmica de um em relação ao outro no tratamento da febre em crianças. Quando se trata da eficácia da dipirona em relação a outros antitérmicos, as evidências são ainda mais escassas. É possível que essa situação deva-se em parte aos riscos associados ao ácido acetilsalicílico e à dipirona. No caso do ácido acetilsalicílico, o risco de desenvolvimento da Síndrome de Reye em crianças infectadas por certos vírus, como o da varicela e o da influenza, entre outros efeitos adversos, levaram à redução de uso e até mesmo ao desuso no manejo da febre em crianças. A dipirona, por sua vez, sofreu sérias restrições de uso, em alguns países, ou foi retirada do mercado em outros, entre eles os Estados Unidos, devido à possível associação com agranulocitose.

Constitui uma prática vigente no Brasil e em outros países o uso alternado de antitérmicos, por exemplo, paracetamol e ibuprofeno ou paracetamol e ácido acetilsalicílico (Crocetti, 2001). A superioridade terapêutica dessas associações sobre o uso dos fármacos isoladamente, em doses adequadas, não está bem definida. Como os dois agentes têm mecanismos de ação similares, não há benefício de seu uso conjunto (Wannmacher, 2004). Além disso, pelo risco de intoxicação e de somarem-se os efeitos adversos, o uso alternado de antipiréticos é questionável e desaconselhado.

#### **4.3 Estudos de Utilização de Medicamentos em Crianças**

O conhecimento sobre os padrões de utilização de medicamentos pela população é uma ferramenta indispensável para a promoção do uso racional de medicamentos em uma sociedade. Os resultados de estudos de utilização de medicamentos podem fornecer dados úteis para a qualificação da prática profissional em saúde, visando aprimorar a assistência ao paciente. Constituem, dessa forma, a base para o desenvolvimento de projetos e programas nas instituições e comunidades onde são realizados e em outros locais com características semelhantes. A contribuição desses estudos é fundamental para a qualificação dos serviços de saúde de países como o Brasil, onde a racionalização dos recursos, especificamente no que se refere ao uso de medicamentos, é essencial para a viabilização dos programas de atendimento. No entanto, o desenvolvimento de estudos farmacoepidemiológicos ainda é incipiente no Brasil.

A investigação farmacoepidemiológica representa a possibilidade de preencher as lacunas deixadas pelos estudos pré-clínicos e clínicos, estudando os medicamentos em

situações reais de uso em dezenas ou milhares de pessoas. Por motivos éticos relacionados com o princípio da não-maleficência, as gestantes, assim como crianças, pacientes com idade muito avançada e outros indivíduos de alto risco são excluídos ou estão sub-representados nos ensaios clínicos fase I, II e III. Tais estudos incluem, em geral, um número reduzido de pacientes, os quais recebem rigoroso acompanhamento, podendo diferir muito das condições clínicas usuais (Tognoni, 1993). Dessa forma, é possível concluir que os estudos exigidos para o registro e comercialização de um novo medicamento resultam em geral, em informação insuficiente sobre a eficácia e segurança dos medicamentos.

Como conseqüência, o pediatra freqüentemente depara-se com a falta de informações específicas sobre as indicações terapêuticas, posologia e efeitos adversos de medicamentos em crianças. Como agravante, medicamentos que podem ser potencialmente benéficos nem sempre são comercializados em formas farmacêuticas e doses adequadas para uso pediátrico. Diferenças farmacocinéticas entre pacientes adultos e pediátricos, efeitos sobre o estado patológico e o método mais apropriado para a administração de medicamentos precisam ser considerados na seleção de medicamentos (Veerman, 1990).

Além dos aspectos farmacológicos, fatores políticos, sócio-econômicos e culturais podem determinar diferentes padrões de utilização de medicamentos em pediatria. Em muitos países, a exclusão da dipirona do comércio de medicamentos explica a não utilização desse medicamento no tratamento da febre, ao contrário do que se observa em outros países, onde seu uso é amplo e irrestrito, como no Brasil. Outro fator a ser destacado é a proteção social direcionada às crianças.

Pais, familiares e equipe de saúde experimentam um sentimento de grande preocupação e responsabilidade em relação às condutas adotadas na prevenção e recuperação da saúde das crianças, exemplificado pela fobia a febre, descrita a seguir.

Estudos sobre o uso de medicamentos em pediatria têm verificado que os analgésicos/antitérmicos destacam-se entre os medicamentos mais utilizados entre crianças com idade igual ou inferior a três anos, seja por prescrição ou por automedicação (Kogan, 1994; Schirm, 2000). No entanto, poucos desses estudos foram realizados em países em desenvolvimento como o Brasil. Estudos de base populacional, os quais possuem maior capacidade de generalização, são ainda mais raros.

No início da década de 80, o padrão de consumo de medicamentos foi investigado em crianças com idade entre três e quatro anos e meio, a partir de uma coorte de 4746 crianças nascidas em Pelotas. Foi verificado que 55,8% das crianças haviam consumido algum medicamento nos 15 dias que antecederam a entrevista domiciliar. O consumo crônico

de medicamentos por um mês ou mais alcançou 9,5% das crianças. Os médicos foram responsáveis pela prescrição de 62,7% dos medicamentos, seguidos pelas mães (32,3%). Entre os medicamentos de maior consumo, o ácido acetilsalicílico foi o mais utilizado (24,7%), seguido pelas vitaminas e sais minerais (9,5%) e associações antigripais (8,9%). A dipirona foi utilizada por 1,4% das crianças e o paracetamol por 1,3% (Béria, 1993).

A partir de uma amostra de crianças matriculadas em 15 creches municipais de São Paulo, foi realizado um levantamento sobre o uso de medicamentos em crianças entre 2 e 7 anos de idade, por meio de questionários aplicados às mães ou responsáveis pelas crianças. No total, 37% das crianças usaram um ou mais medicamentos nos 60 dias que precederam a entrevista. Os grupos farmacológicos mais utilizados foram os anti-infecciosos de uso sistêmico (20%), fármacos com ação no aparelho respiratório (19%) e analgésicos/antitérmicos (14%). Entre os analgésicos/antitérmicos, a dipirona foi o antitérmico mais utilizado (36,1%), seguida pelo diclofenaco (25,0%), ácido acetilsalicílico (20,9%) e benzidamina (11,5%) (Bricks, 1996).

#### **4.4 Estudos sobre o Conhecimento, Atitudes e Intervenções Terapêuticas no Manejo da Febre em Crianças**

A febre é um motivo de grande preocupação para os pais, especialmente pelo medo em relação a possibilidade de ocorrer convulsão ou danos cerebrais. Estudos descrevendo essa preocupação e o manejo inadequado da febre têm sido publicados na literatura desde o início da década de 80, quando foi criada por Schmitt o termo fobia a febre (Schmitt, 1980). Desde então, esse termo vem sendo utilizado para designar o medo irreal ou imaginário dos pais em relação aos riscos associados à febre em crianças.

As preocupações relacionadas com a febre têm impulsionado as investigações sobre o conhecimento, práticas e condutas dos pais mediante um quadro febril. Alguns desses estudos têm focado o conhecimento dos pais sobre o sintoma, especificamente os valores de temperatura considerados normais ou não, revelando grandes variações nas temperaturas mínimas consideradas para classificar o estado febril (Kramer, 1985; Porter, 2000; Kelly, 1996).

Apesar de um número crescente de estudos mostrarem os possíveis benefícios da febre baixa, as atitudes dos pais em relação a esse sintoma mantêm-se negativas. Em uma análise comparativa entre o conhecimento de pais, médicos e enfermeiros sobre a febre, 43% dos pais consideraram a febre baixa benéfica, quando manifestada durante uma doença infecciosa, enquanto que 85,8% dos médicos e 63,9% dos enfermeiros o fizeram. Nesse mesmo estudo, para 62,7% dos pais a febre baixa (inferior a 38° C) sem outros sintomas

necessita de tratamento, enquanto que 10,8% dos médicos e 30,2% dos enfermeiros declararam essa necessidade (Sarrell, 2002). De acordo com revisão da literatura publicada sobre o tema, as crenças dos pais sobre os resultados danosos da febre não-tratada (danos cerebrais, convulsões febris e morte), verificadas na década de 80, persistem, independente do nível educacional e sócio-econômico dos pais (Al-Nouri, 2005; Walsh, 2006).

Em relação às terapias adotadas no manejo da febre pelos pais, diversos estudos têm mostrado que os medicamentos antipiréticos constituem o principal recurso utilizado pelos pais no tratamento da febre, na grande maioria dos casos (Linder, 1999; Kelly, 1996; Ames, 1982; Mcerlean, 2001; Impicciatore, 1998; Wright, 2007). Entre os medicamentos citados, o paracetamol é o mais utilizado.

Ames et al (1982) verificaram que 79% dos pais entrevistados em uma clínica nos Estados Unidos utilizaram um medicamento para tratar a febre, 19% consultaram o médico antes de tratar e apenas 2% não trataram a febre. Em dois estudos realizados nos Estados Unidos com crianças entre 3 e 36 meses apresentando febre, atendidas em serviços de emergência pediátrica, o uso de antipiréticos em casa foi mencionado por 86% e 93% dos pais ou cuidadores. Os medicamentos mais utilizados foram o paracetamol e o ibuprofeno, em monoterapia ou administrados alternadamente (Mcerlean, 2001; Wright, 2007).

Em um estudo transversal com 650 pais de crianças menores de 10 anos que buscaram assistência médica em diversos serviços de saúde de Israel, foi verificado que o medicamento foi o método de escolha para 97,9% dos pais, sendo que os medicamentos mais citados foram o paracetamol (96%), seguido da dipirona (4%) (Linder, 1999).

Na Itália, uma investigação com mães de crianças entre 6 meses e 6 anos, entrevistadas em áreas públicas como shopping centers e parques, 88% declararam que seus filhos receberam um medicamento antipirético durante episódio febril, por automedicação (38%) ou por prescrição médica (62%). Enquanto o paracetamol foi o medicamento mais frequentemente utilizado, o ácido acetilsalicílico e a dipirona foram citados por uma parcela muito pequena da amostra (1,1% cada um) (Impicciatore, 1998).

No Brasil, as intervenções terapêuticas adotadas pelos pais têm sido pouco investigadas. Gondim (1998) avaliou o conhecimento e atitude das mães residentes em Fortaleza, Ceará, em relação à febre e às formas de tratamento. A dipirona e o paracetamol foram os medicamentos mais utilizados por 212 mães de crianças com idade inferior a 6 anos com episódios de febre, atendidas em duas emergências pediátricas, com percentuais de 51% e 29,5%, respectivamente. No mesmo estudo, foram realizadas entrevistas em uma amostra domiciliar de 317 mães, das quais 62,9% referiram o uso de dipirona e 21,4% o uso de



paracetamol. Em outro estudo realizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, o paracetamol foi o antitérmico mais utilizado nas 24 horas que antecederam a consulta por motivo de febre em um serviço de emergência (70,8%). Em segundo lugar, foi citada a dipirona (24,9%), seguido pelo ibuprofeno (3,1%) e ácido acetilsalicílico (1,2%) (Sukiennik, 2006).

Em poucos estudos sobre as condutas utilizadas no tratamento da febre as intervenções não-farmacológicas foram mencionadas. Em uma amostra de 86 mães/cuidadores de crianças entre 2 meses e 5 anos, atendidas em serviços de atenção primária nos Estados Unidos, 58% relataram o uso de algum método físico para o tratamento da febre, secundariamente ao uso de antipirético. Os métodos citados incluíram o uso de esponjamento com água fria ou morna, hidratação com líquidos gelados, resfriamento do ambiente e retirada de vestuário (Kelly, 1996).

No estudo realizado na Itália, o uso de métodos físicos de controle da temperatura foi usado isoladamente em apenas 3% dos casos, e em adição ao medicamento antipirético em 24,5% dos casos. Esponjamento tépido e compressas de gelo foram os métodos mais utilizados, em 10% e 9% dos casos, respectivamente (Impicciatore, 1998).

O uso de métodos populares para o manejo da febre foi investigado entre 107 cuidadores de crianças negras com menos de dois anos de idade, atendidas em uma clínica pediátrica em Detroit, Estados Unidos. O uso de paracetamol foi citado por 77,6% dos respondentes, seguido por banhos frios (48,3%) e aplicação de álcool na pele (38,3%). Questionados quanto ao conhecimento sobre o uso de banhos frios, os cuidadores afirmaram que aprenderam a utilizar esse método com seus pais em 20% dos casos, seguido dos médicos (10%) e avós (8%). O conhecimento sobre o uso específico de álcool foi aprendido predominantemente com os pais (Smitherman, 2005).

Alguns estudos têm avaliado a adequação do tratamento farmacológico em relação à dose e intervalo entre doses. Em um estudo transversal envolvendo 200 crianças com 10 anos ou menos de idade, atendidas em um serviço de emergência pediátrica de Nova Iorque e que haviam recebido paracetamol ou ibuprofeno nas últimas 24 horas, foi verificado que 51% receberam doses incorretas do medicamento. Em 62% dos pacientes que receberam paracetamol, a dose administrada foi incorreta, 47% por subdose do antipirético e 15% por sobredose. Em 26% dos pacientes que receberam ibuprofeno, a dose administrada foi incorreta, 12% por subdose e 14% por sobredose (Fai Li, 2000). Em outro estudo semelhante, envolvendo 248 crianças com idade variando de 28 dias a 17 anos atendidas em uma emergência pediátrica em Toronto, Canadá, 53% das crianças febris receberam uma dose incorreta de paracetamol, 41% por subdose e 12% por sobredose (Goldman, 2004).

Resultados similares foram verificados em um serviço de emergência pediátrica em Porto Alegre. A partir de uma amostra de 575 crianças com até 12 anos, foi verificado que 43,3% receberam uma subdose do medicamento, 48,7% uma dose adequada e 8% uma sobredose. A adequação da dose ocorreu mais frequentemente com a dipirona (69,3%), seguida pelo ácido acetilsalicílico (42,9%), paracetamol (42,1%) e ibuprofeno (38,9%) (Sukiennik, 2006).

O uso alternado de antipiréticos foi investigado por Wright e Liebelt (2007) a partir de uma amostra de 256 pais ou cuidadores de crianças com 3 meses a 3 anos, atendidos em emergências pediátricas de Alabama, Estados Unidos. O uso alternado de paracetamol e ibuprofeno foi referido por 67% dos respondentes. Os intervalos entre doses de antipiréticos alternados variaram: a cada 2 horas (9%), a cada 3 horas (16%), a cada 4 horas (43%), a cada 6 horas (23%) e outros (8%) (Wright, 2007). Em outro estudo, realizado na França, o uso alternado de antipiréticos foi mencionado por 35% dos pais de crianças com idade inferior a 15 anos, das quais a maioria (87%) recebeu paracetamol e ibuprofeno alternadamente (Charkaluk, 2005).

Outra questão relacionada com o manejo da febre, abordada por alguns pesquisadores, diz respeito às fontes de informação utilizadas pelos pais/cuidadores sobre os medicamentos antipiréticos. Ames (1982), nos Estados Unidos, verificou que os médicos foram citados por 64% dos pais como principal fonte de informação sobre antipiréticos. As outras fontes citadas foram: experiência prévia (59%), amigos (50%), propaganda do produto (42%), enfermeiros (41%), livros médicos (35%) e farmacêuticos (27%). Em outros dois estudos realizados em Israel e publicados em 1999 e 2002, o médico também foi a principal fonte de informação, mencionada por 40,7% e 51,2% dos respondentes, respectivamente. Entre as outras fontes citadas, a experiência da mãe, avó ou vizinhos foi citada em 30% e 27,3% dos casos, e as bulas por 29,3% e 15,9%, respectivamente (Linder, 1999; Bilenko, 2006).

## **5. Materiais e Métodos**

### **5.1 Local de Origem**

A pesquisa foi elaborada por professores vinculados à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A presente proposta está cadastrada na linha de pesquisa de Estudos de Utilização de Medicamentos, a qual vem sendo desenvolvida na última década, nesta unidade.

### **5.2 Local de realização**

A pesquisa será realizada em domicílios localizados na área urbana de Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul. De acordo como o censo do IBGE, em 2000 havia 1.360.590 pessoas residentes no município, das quais 83.579 eram crianças entre 0 e 3 anos.

Possui 82 bairros, distribuídos em uma área territorial de 497 Km<sup>2</sup>, sendo 44,45 Km<sup>2</sup> formada por ilhas, das quais apenas uma é considerada como zona urbana.

### **5.3 Amostra**

A amostra será constituída por crianças com 3 anos ou menos e residentes em domicílios da área urbana de Porto Alegre no período destinado à coleta dos dados. Serão excluídas crianças com problemas graves de saúde e aquelas cujas mães ou responsáveis apresentem barreiras lingüísticas ou outras dificuldades para a comunicação. Se após três tentativas de contato com as mães ou responsáveis em dias e horários diferentes não for possível entrevistar ou agendar entrevista, será considerado perda.

#### **5.3.1 Amostragem**

Será realizada amostragem por conglomerados em dois estágios, com sorteio sistemático dos setores censitários no primeiro estágio, e sorteio aleatório das crianças no segundo estágio, com representatividade dos estratos sócio-econômicos. Os estratos sócio-econômicos serão definidos conforme os estratos de renda do censo do IBGE de 2000 em tercís.

#### **5.3.2 Estimativa do tamanho da amostra**

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerando a natureza descritiva do estudo, os seguintes parâmetros foram utilizados:

- 1) Estimativa da proporção esperada de utilização de alguma intervenção terapêutica no manejo da febre em 80%, de acordo com dados publicados previamente;
- 2) Amplitude total para o intervalo de confiança: 0,10
- 3) Nível de confiança: 95%

O tamanho da amostra estimado em tabela a partir desses parâmetros foi de 246 para cada estrato sócio-econômico, totalizando 738 crianças (Hulley, 2003).

### **5.4 Coleta de dados**

Para a presente proposta, foi elaborado um questionário (anexo 1) contendo perguntas abertas e fechadas, a ser testado em estudo piloto, fase em que serão realizadas as modificações necessárias, incluindo: adição, exclusão ou adaptação de questões, adequação do vocabulário e ordenamento das questões.

Os entrevistadores serão previamente treinados para os procedimentos relacionados com a localização dos domicílios sorteados, abordagem dos moradores, convite à participação

no projeto e aplicação do questionário. Um manual do entrevistador servirá de apoio para a realização das atividades previstas nessa fase da pesquisa.

### **5.5 Variáveis de interesse**

As principais variáveis a serem investigadas são as seguintes:

- Sócio-demográficas: sexo, idade, cor da pele, idade, número de filhos, anos de escolaridade, ocupação, estrutura familiar e plano de saúde.
- Diagnóstico da febre: determinação da febre, método e classificação da febre.
- Conduas terapêuticas: tratamento com medidas farmacológicas e não-farmacológicas, procura por serviço de saúde e outras
- Intervenções farmacológicas: fármaco, dose, intervalo entre doses, cálculo da dose e uso alternado de antitérmicos

### **5.6 Processamento e Análise dos Dados**

Os dados serão reunidos e codificados em banco de dados por meio do Programa EpiData, versão 1.5. Os dados serão digitados duas vezes por digitadores diferentes. A seguir, os bancos da primeira e segunda digitação serão comparados usando o módulo de validação de dupla entrada do Epi-Data. A análise estatística será realizada com o auxílio do programa SPSS versão 13.0 *for Windows*.

Os dados serão expressos como frequência absoluta ou relativa e medidas de tendência central e de variabilidade, quando for o caso.

### **5.7 Orçamento**

Está sendo solicitado auxílio para compra de material e pagamento de despesas por meio do presente Edital do CNPq.

Item	Quantidade	Valor unitário	Valor total
<b>Despesas de Custelo</b>			
<b>Despesas com serviços de terceiros (pessoa física)</b>			
Entrevistadores (valor por entrevista)	740	10,00	7400,00
Digitadores	2	500,00	1000,00
Supervisores	2	1000,00	2000,00
Tradutor		500,00	500,00
<b>SUBTOTAL</b>			<b>10900,00</b>
<b>Despesas com serviços de terceiros (pessoa jurídica)</b>			
Transporte	1480	2,00	2960,00
Fotocópias	2000	0,10	200,00
<b>SUBTOTAL</b>			<b>3160,00</b>
<b>Materiais de consumo</b>			
Tonner para impressora	2	250,00	500,00
Folhas A4 (pacote de 500 folhas)	3	15,00	45,00
CD-RW	10	3,00	30,00
Outros materiais de expediente			300,00
<b>SUBTOTAL</b>			<b>875,00</b>
<b>Despesas de Capital</b>			
<b>Material Permanente</b>			
Computador	1	3.000,00	3.000,00
Impressora	1	600,00	600,00
Pendrive	1	100,00	100,00
Webcam	1	100,00	100,00
Acervo bibliográfico		1000,00	1000,00
<b>SUBTOTAL</b>			<b>4.800,00</b>
<b>TOTAL</b>			<b>19.735,00</b>

## 5.8 Cronograma

Mês	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Acompanhamento bibliográfico	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Apreciação do projeto pelo CEP/ UFRGS	x	x																
Treinamento das equipes			x															
Estudo piloto			x	x														
Coleta de dados					x	x	x	x	x									
Revisão dos dados						x	x	x	x	x								
Digitação dos dados									x	x	x	x						
Análise dos dados												x	x	x	x			
Divulgação dos resultados/ publicações																x	x	x
Elaboração de relatório/prestação de contas																	x	x

## 5.9 Aspectos Éticos

O protocolo atende às condições estabelecidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O projeto será submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS.

O termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 02) será lido e assinado em duas vias no momento da entrevista pela mãe ou responsável pela criança e pelo entrevistador.

## 6. Resultados esperados e indicadores de progresso técnico-científico da proposta

Os resultados desta pesquisa fornecerão informações sobre as condutas das mães ou responsáveis no manejo da febre em crianças, com ênfase na utilização de antitérmicos e adequação das doses utilizadas, eventos poucos investigados em nosso meio a partir de amostras representativas da população.

Os achados da pesquisa poderão embasar a elaboração de estratégias educacionais voltadas para a qualificação da prescrição e da dispensação de medicamentos antitérmicos em pediatria. Atividades de extensão junto à população em geral poderão ser promovidas com a finalidade de melhorar o conhecimento, condutas e atitudes em relação à febre em crianças, com destaque para a racionalização do uso de medicamentos antitérmicos.

Pretende-se ainda que a execução da presente proposta contribua para a consolidação da linha de pesquisa em Estudos de Utilização de Medicamentos da unidade ao qual o projeto está vinculado, gerando conhecimentos de importância na área e permitindo participações em eventos científicos e publicações nacionais e internacionais.

Tendo em vista que participarão da execução da pesquisa alunos dos cursos da área da saúde, a proposta contribuirá para a formação de recursos humanos, com enfoque para a aplicação do método epidemiológico aos estudos de utilização de medicamentos e a reflexão sobre questões relacionadas ao uso racional de medicamentos. Dessa forma, espera-se oportunizar uma formação mais consciente e crítica dos futuros profissionais da saúde sobre a utilização racional dos medicamentos, em geral, e de antitérmicos em pediatria, em particular.

### **7. Divulgação dos Resultados Esperados**

Os resultados da pesquisa deverão ser apresentados em eventos de iniciação científica, congressos da área e publicações em revistas científicas. Considerando que o estudo terá a participação direta de alunos de graduação, será oportunizada a discussão da realidade do uso de medicamentos, no âmbito da problemática proposta.

### **8. Atribuições dos proponentes e infra-estrutura básica e de apoio técnico**

Esse projeto resulta de uma proposta de trabalho a ser executado por professores pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, os quais ficarão responsáveis por todas as etapas da pesquisa.

A infra-estrutura básica e de apoio técnico necessárias à execução do projeto, tais como área física destinada ao treinamento dos entrevistadores, armazenamento e digitação dos dados da pesquisa, manutenção dos equipamentos de informática e consultorias técnicas serão de responsabilidade dos pesquisadores e da Universidade. Despesas eventuais não previstas no orçamento também serão de responsabilidade dos proponentes.

### **9. Referências Bibliográficas**

Al-Nouri L, Basheer K. Mothers' perceptions of fever in children. *J Trop Pediatr* 2005; 52 (2): 113-116.

Ames JT, Hayden GF, Campbell RE, Lohr JÁ. Parents' conception of their use of over-the-counter medicines. *Clin Pediatr* 1982; 21(5): 298-301.

Béria JU, Victora CG, Barros FC, Teixeira AB, Lombardi C. Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de centro urbano da região sul do Brasil. *Rev Saude Publica* 1993; 27(2): 95-104.

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; 28(5): 783-793.

Bricks LF, Leone C. Utilização de medicamentos por crianças atendidas em creches. *Rev Saude Publica* 1996; 30(6): 527-535.

Charkaluk ML, Kalach N, El Kohen R, Kremp O. Familial use of ibuprofen in febrile children: a prospective study in the emergency room of an hospital in Lille. *Arch Pédiatr* 2005; 12: 1209-1214.

Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107(6):1241-6.

Dlugosz CK, Chater RW, Engle JP. Appropriate use of nonprescription analgesics in pediatric patients. *J Pediatr Health Care* 2006; 20: 316-325.

Fai Li S, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16(6): 394-397.

Goldman RD, Scolnik D. Underdosing of acetaminophen by parents and emergency department utilization. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20(2): 89-93.

Gondim APS. O uso do medicamento no tratamento biomédico da febre em crianças de Fortaleza. Dissertação (mestrado). Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 1998.

Grossman M. Management of the febrile patient. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(6):730-4.

Hay WW. Common General Pediatric Issues. Chapter 8. In: \_\_\_\_ *Current Pediatric diagnosis and treatment*. 17 ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2005: 244-247.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica. Uma Abordagem Epidemiológica*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2003: 105-106.

Impicciatore P, Nannini S, Pandolfini C, Bonati M. Mothers' knowledge of, attitudes toward, and management of fever in preschool children in Italy. *Preventive Medicine*. 1998; 27: 268-273.

Kayman H. Management of fever: making evidence-based decisions. *Clin Pediatr* 2003; 42: 383-392.



Kelly L, Morin K, Young D. Improving caretakers' knowledge of fever management in preschool children: is it possible? *J Pediatr Health Care*. 1996; 10(4):167-173.

Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acesso em 06 agosto 2007.

Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA* 1994; 272 (13): 1025-1030.

Kramer MS, Naimark L, Leduc DG. Parental fever phobia and its correlates. *Pediatrics* 1985;75(6): 1110-1113.

Linder N, Sirota L, Snapir A, Eisen I, Davidovitch N, Kaplan G, Barzilai A. Parental Knowledge of the treatment of fever in children. *IMAJ* 1999; 1: 158-160.

Mcerlean MA, Bartifield JM, Kennedy DA, Gilman EA, Stram RL, Raccio-Robak N. Home antipyretic use in children brought to the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17(4): 249-251.

Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children [Cochrane Review]. In: The Cochrane Library, issue 2, 2007 [online]. Available from URL: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=Meremikwu%20and%20paracetamol&lang=pt> [Accessed 2007 Jul 31]

Perrot DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc* 2004;158(6):521-6.

Porter RS, Wenger FG. Diagnosis and treatment of pediatric fever by caretakers. *J Emerg Med* 2000; 19(1): 1-4.

Purssell E. Physical treatment of fever. *Arch Dis Child* 2000; 82: 238-239.

Purssell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs* 2002;7(6):316-20.

Sarrell M, Cohen HA, Kahan E. Physicians', nurses', and parents' attitudes to and knowledge about fever in early childhood. *Patient Educ Couns* 2002; 46: 61-65.

Schirm E, van den Berg P, Gebben H, Sauer P, Jong-van den Berg L. Drug use of children in the community assessed through pharmacy dispensing data. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 473-478.

Schmitt B. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child*. 1980; 134:176-181.

Smitherman LC, Janisse J, Mathur A. The use of folk remedies among children in an urban black community: remedies for fever, colic and teething. *Pediatrics* 2005; 115(3): 297-304.

Sukiennik R, Halpern R, Manica JLL, Plentz FD, Bergamin G, Loss L, Ayres MV, Dalphiane KP. Antitêrmicos na emergência pediátrica: estamos usando a dosagem adequada? *Pediatria (São Paulo)* 2006; 28(3): 175-183.

Takeda SM, Stein A, Kanter F, Duncan BB. Estudos dos motivos de consulta em uma vila na periferia de Porto Alegre. *Rev AMRIGS* 1985; 29(3): 231-238.

Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 12 ed. Hudson: Lexi-Comp, 2005.

Tognoni G, Laporte JR. From clinical trials to drug utilization studies. In: Dukes MNG (ed). *Drug Utilization Studies. Methods and Uses*. Copenhagen: World Health Organization, 1993:23-41.

Trotta EA. Febre em Crianças. Cap 30. In: DUNCAN BB.; GIUGLIANI ERJ; SCHMIDT MI. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 3.ed. Porto Alegre: ARTMED, 2004: 288-296.

Wannmacher L, Ferreira MBC. Febre: mitos que determinam condutas. *Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados*. Brasília: OPAS/Ministério da Saúde, 2004; 1(9): 1-6.

Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs* 2006; 54(2): 217-227.

Wright A, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr* 2007; 46 (2): 146-150.

Veerman MW, Marcadis ML. Nonprescription Drug Use in Children. In: *Handbook of Nonprescription Drugs*. 9.ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1990:1021-1032.

## **ANEXOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Anexo 1. Instrumento de Coleta de Dados.**

**Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

**ANEXO 1 - Instrumento de Coleta de Dados****Identificação****1 Controle** |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

2. Endereço: \_\_\_\_\_  
 3. Entrevistado: \_\_\_\_\_ 4. Telefone: \_\_\_\_\_  
 5. Relação com a criança sorteada: \_\_\_\_\_

**Controle da entrevista**

6. Data da entrevista |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| 7. Entrevistador: \_\_\_\_\_

Motivo da não realização da entrevista: 1 – Recusa

2 - Casa Fechada

3 - Informante Ausente

8. Motivo: |\_\_| 9. Data |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

10. Motivo |\_\_| 11. Data |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

12. Motivo |\_\_| 13. Data |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

**Características da criança e da mãe (ou responsável)**

14. Nome da criança: \_\_\_\_\_ 15. Sexo: 1 – Masc

2 – Fem

16. Data Nascimento |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| 17. Peso: \_\_\_\_\_

18. Idade da mãe: \_\_\_\_\_ anos 19. Cor da pele: \_\_\_\_\_ 20. Anos de escolaridade: \_\_\_\_\_

21. Número de filhos: \_\_\_\_\_ 22. Ordem de nascimento da criança: \_\_\_\_\_

23. Possui companheiro morando junto? 1 – Sim

2 – Não

9 – Ignorado

24. Alguma avó mora junto? 1- Sim

2 – Não

9 - Ignorado

25. Trabalha fora ? 1- Sim 26. Ocupação: \_\_\_\_\_

2- Não

3 - Ignorado

**Utilização de serviços de saúde**

27. Utiliza serviços do SUS? 1 – Sim 28. Quais? \_\_\_\_\_

2 – Não

3 – Ignorado

29. Tem plano de saúde? 1- Sim 30. Qual? \_\_\_\_\_

2- Não

3- Ignorado

**Condutas terapêuticas**

31. Como você sabe quando o(a) (
- nome da criança*
- ) está com febre ?
- 
- \_\_\_\_\_

32. Como você mede a temperatura ? 1- termômetro
- 
- 2- toque: \_\_\_\_\_
- 
- 3- outro: \_\_\_\_\_

33. A partir de qual temperatura o(a) (
- nome da criança*
- ) está com febre? \_\_\_\_\_

34. Quando foi a última vez que a criança teve febre? |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

35. Nessa ocasião, qual foi a primeira atitude que você tomou ? 1- tratou  
2- buscou serviço de saúde  
3- outro

Tratou com:	36. Qual ?	37. Dose	38. Intervalo entre doses
1- Medicamento			
2- Medidas não-medicamentosas			
3- Chás			
4- Outro			

39. Buscou serviço de saúde. Onde? \_\_\_\_\_  
40. Outra atitude. Qual ? \_\_\_\_\_

**Se respondeu medicamento, perguntar:**

41. Como você calculou a dose ? 1- Orientação médica  
2- Repetiu dose anterior  
3- Informações da bula  
4- Outro: \_\_\_\_\_
42. Nas outras vezes que *o(a) (nome da criança)* teve febre, foi tomada a mesma atitude? 1- Sim  
2- Não  
3- Ignorado

**Se sim, pular para questão 49.**

**Se não, perguntar:**

43. Qual foi a primeira atitude que você tomou na maioria das outras ocasiões ? 1- tratou  
2- buscou serviço  
3- outro

Tratou com:	44. Qual ?	45. Dose	46. Intervalo entre doses
1- Medicamento			
2- Medidas não-medicamentosas			
3- Chás			
4- Outro			

47. Buscou serviço: Onde? \_\_\_\_\_  
48. Outra atitude: Qual ? \_\_\_\_\_

49. Você já usou dois remédios diferentes no mesmo dia para tratar a febre? 1- Sim  
2- Não  
3- Ignorado

**Se sim, perguntar:**

50. Quais ?

51. Poderia me explicar como foram usados os dois remédios?

\_\_\_\_\_

## ANEXO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro Senhor (a),

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul está realizando uma pesquisa sobre o que os pais fazem quando as crianças têm febre e sobre o uso de remédios para baixar a febre. Conhecendo os problemas que os pais sentem quando tem uma criança com febre em casa, os médicos e outros profissionais da saúde poderão orientar melhor seus pacientes.

Para chegar a essas informações, esta pesquisa está acontecendo, e nós solicitamos a sua colaboração.

Sua participação consiste em responder a algumas perguntas sobre a criança, o que o Sr(a) sabe sobre a febre e o que faz quando a criança tem febre.

Todas as informações que o Sr (a) prestar serão mantidas em sigilo.

Somente crianças com três anos ou menos serão pesquisadas. Nem todas as casas serão visitadas pelos entrevistadores, apenas uma amostra que representará o município.

Nenhuma pessoa entrevistada ganhará ou pagará nada para participar da pesquisa.

O possível desconforto dessa pesquisa está relacionado às perguntas que serão feitas ao Sr(a). Isto fará com que o Sr(a) dedique alguns minutos para responder à entrevista.

Qualquer dúvida, favor entrar em contato com Profa Tatiane da Silva Dal Pizzol (33085281).

Se o Senhor(a) concordar, por favor queira assinar na linha abaixo.

---

Assinatura do entrevistado

---

Entrevistador

## Anexo 2. Aprovação do comitê de ética.



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
**CARTA DE APROVAÇÃO**

pro.pesq

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul analisou o projeto:

**Número :** 2007763


**Título :** Intervenções Terapêuticas no Manejo da Febre em Crianças Menores de 3 Anos em Porto Alegre, RS

**Pesquisador (es) :**


<u>NOME</u>	<u>PARTICIPACÃO</u>	<u>EMAIL</u>	<u>FONE</u>
TATIANE DA SILVA	PESQ RESPONSÁVEL	tatiane.silva@ufrgs.br	33085218
SOTERO SERRATE MENGUE	PESQUISADOR	sotero@ufrgs.br	3308.6987

O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS, reunião nº 16 , ata nº 96 , de 11/10/2007 , por estar adequado ética e metodologicamente e de acordo com a Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, terça-feira, 6 de novembro de 2007

  
 JILMA SIMONI BRUM DA SILVA  
 Coordenador do CEP-UFRGS

## Anexo 3. Questionário estruturado.

Controle					
NÃO GRAMPEAR ESTAS FOLHAS					
		<h2 style="margin: 0;">Questionário FEBRE</h2>			
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>					
Hora início:				Hora fim:	
Endereço:					
Nº				Complemento:	
Bairro:					
Telefone:					
Entrevistado(a):					
Relação com a criança:					
<input type="checkbox"/> Mãe					
<input type="checkbox"/> Pai					
<input type="checkbox"/> Avó					
<input type="checkbox"/> Tia					
<input type="checkbox"/> Outro					
<b>CONTROLE DA ENTREVISTA</b>					
Entrevistador(a):					
Data da entrevista:					
1 / 12					
6942367940					





Controle							
<p>11. O(A) Sr.(a) trabalha fora?  <input type="checkbox"/> Não    <input type="checkbox"/> Sim    <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>12. Até que série o(a) Sr.(a) completou na escola?          (Se não cursou nível superior, <u>PULE para a QUESTÃO 14</u>)</p> <p style="margin-left: 20px;"> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> série do         <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> grau       </p> <p>13. O(A) Sr.(a) completou a faculdade?  <input type="checkbox"/> Não    <input type="checkbox"/> Sim    <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>14. Onde você costuma levar o(a) &lt;CRIANÇA&gt; para consulta médica?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; width: 600px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="text-align: right; margin-right: 20px;">Código</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; width: 600px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="text-align: right; margin-right: 20px;"> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> </div> </div> <p>15. O Sr.(a) tem convênio médico?  <input type="checkbox"/> Não    <input type="checkbox"/> Sim    <input type="checkbox"/> IGN</p>							
<h2 style="margin: 0;">BLOCO 2    CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA FEBRE</h2>							
<p><i>Agora gostaria de conversar um pouco sobre a febre.</i></p> <p>16. Quando o(a) Sr.(a) suspeita que o(a) &lt;CRIANÇA&gt; tem febre?          (É possível assinalar mais de uma alternativa)</p> <p><input type="checkbox"/> Corpo quente</p> <p><input type="checkbox"/> Rubor</p> <p><input type="checkbox"/> Muda comportamento</p> <p><input type="checkbox"/> Outro. Qual?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start; margin-top: 5px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 400px; height: 20px;"></div> <div style="text-align: right; margin-right: 20px;">Código</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start; margin-top: 5px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 400px; height: 20px;"></div> <div style="text-align: right; margin-right: 20px;"> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> </div> </div> <p>17. Com que frequência o(a) Sr.(a) costuma medir a temperatura com termômetro, quando suspeita que o(a) &lt;CRIANÇA&gt; tem febre?          (Ler alternativas)          (Se respondeu <u>NUNCA</u>, <u>PULE para a QUESTÃO 19</u>)</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Raramente</p> <p><input type="checkbox"/> Às vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Quase sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p>18. Em que parte do corpo o(a) Sr.(a) coloca o termômetro?</p> <p><input type="checkbox"/> Axila</p> <p><input type="checkbox"/> Boca</p> <p><input type="checkbox"/> Reto</p> <p><input type="checkbox"/> Ouvido</p> <p><input type="checkbox"/> Outro</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start; margin-top: 5px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 400px; height: 20px;"></div> <div style="text-align: right; margin-right: 20px;">Código</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start; margin-top: 5px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 400px; height: 20px;"></div> <div style="text-align: right; margin-right: 20px;"> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> </div> </div>							
<p>3 / 12 <span style="float: right;">7547367942</span></p>							



Controle	
<p>Medicou (alternativa 1)  <b>1.a Qual remédio o(a) Sr.(a) deu para o(a) &lt;CRIANÇA&gt; ?</b>          (Pedir para mostrar o remédio, se tiver em casa. Anotar nome de marca, genérico, concentração e forma farmacêutica).</p>	
Código	
Marca:	
Código	
Genérico:	
Código	
Concentração:	
Código	
Forma:	
<p><b>1.b Qual foi a dose dada à &lt;CRIANÇA&gt;? (99- IGN)</b>  <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> ml ou <input type="text"/> <input type="text"/> gotas ou <input type="text"/> comprimido ou <input type="text"/> supositório</p>	
<p><b>1.c De quantas em quantas horas?</b>          (99- IGN, se administração única, colocar 1 vez/dia)  <input type="text"/> / <input type="text"/> h ou <input type="text"/> vezes/dia</p> <p>(Se respondeu alternativas 1 e 2, <u>passar para a QUESTÃO 1.d.</u> Se não, <u>PULE para a próxima alternativa ou para a QUESTÃO 29</u>)</p>	
<p><b>1.d O remédio foi dado antes ou depois de buscar atendimento?</b>  <input type="checkbox"/> Antes    <input type="checkbox"/> Depois    <input type="checkbox"/> IGN</p>	
<p>Buscou atendimento (alternativa 2)</p>	
<b>2.a Onde procurou atendimento?</b>	
Código	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Manteve o remédio em uso <input type="checkbox"/> IGN	
<p>(Se respondeu NÃO, <u>PULE para a QUESTÃO 29</u>)</p>	
<p><b>2.c Quais remédios o médico receitou para o(a) &lt;CRIANÇA&gt;?</b>          (Pedir para mostrar a receita, se tiver em casa. Anotar nome, concentração e forma farmacêutica).</p>	
Código	
Marca:	
Código	
Genérico:	

	Controle	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Concentração:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
Forma:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
2.d.1 Qual foi a dose dada à <CRIANÇA>? (99- IGN)							
<input type="text"/>	,	<input type="text"/>	ml	ou	<input type="text"/>	gotas	ou
<input type="text"/>		<input type="text"/>	comprimido	ou	<input type="text"/>	supositório	
2.e.1 De quantas em quantas horas?							
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	h	ou	<input type="text"/>	vezes/dia	
-----							
Marca:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
Genérico:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
Concentração:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
Forma:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
2.d.2 Qual foi a dose dada à <CRIANÇA>? (99- IGN)							
<input type="text"/>	,	<input type="text"/>	ml	ou	<input type="text"/>	gotas	ou
<input type="text"/>		<input type="text"/>	comprimido	ou	<input type="text"/>	supositório	
2.e.2 De quantas em quantas horas?							
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	h	ou	<input type="text"/>	vezes/dia	
-----							
Marca:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
Genérico:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
Concentração:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
Forma:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
							<input type="text"/>
2.d.3 Qual foi a dose dada à <CRIANÇA>? (99- IGN)							
<input type="text"/>	,	<input type="text"/>	ml	ou	<input type="text"/>	gotas	ou
<input type="text"/>		<input type="text"/>	comprimido	ou	<input type="text"/>	supositório	





Controle						
38. Qual a dose do <MEDICAMENTO 1> foi usado? (99- IGN)						
		ml	ou			
		gotas	ou			
		comprimido	ou			
		supositório				
39. Qual a dose do <MEDICAMENTO 2> foi usado? (99- IGN)						
		ml	ou			
		gotas	ou			
		comprimido	ou			
		supositório				
40. De quantas em quantas horas?						
		/	h	ou		
		vezes/dia				
<b>BLOCO 3</b>			<b>OUTROS MEDICAMENTOS</b>			
Agora gostaria de perguntar sobre o uso de outros remédios.						
<u>Se usou remédio para a febre nos últimos 15 dias, perguntar:</u>						
41. Além do remédio para a febre, o(a) <CRIANÇA> recebeu algum remédio nos últimos 15 dias, inclusive vitaminas, chás ou pomadas? (Se SIM, PULE PARA a QUESTÃO 43) (Se NÃO, PULE PARA a QUESTÃO 47)						
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim, mas não lembra o nome <input type="checkbox"/> IGN						
<u>Se não usou remédio para a febre nos últimos 15 dias, perguntar:</u>						
42. O(A) <CRIANÇA> recebeu algum remédio nos últimos 15 dias, inclusive vitaminas, chás ou pomadas? (Se SIM, PULE para a QUESTÃO 43) (Se NÃO, PULE para a QUESTÃO 47)						
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim, mas não lembra o nome <input type="checkbox"/> IGN						
						Código
43.1 Qual remédio?						
44.1 Qual a dose?						
		ml	ou			
		gotas	ou			
		comprimido	ou			
		supositório				
45.1 De quantas em quantas horas?						
		/	h	ou		
		vezes/dia				
46.1 Por quantos dias?						
		dias				
						Código
43.2 Qual remédio?						
9 / 12						
						<b>2204367947</b>



	Controle <input style="width: 40px;" type="text"/>
<p>44.2 Qual a dose?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 20px;" type="text"/> ml ou <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> gotas ou <input style="width: 20px;" type="text"/> comprimido ou <input style="width: 20px;" type="text"/> supositório <p>45.2 De quantas em quantas horas?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/> h ou <input style="width: 20px;" type="text"/> vezes/dia <p>46.2 Por quantos dias?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> dias	
Código	
<p>43.3 Qual remédio? <input style="width: 100px;" type="text"/></p> <p>44.3 Qual a dose?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 20px;" type="text"/> ml ou <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> gotas ou <input style="width: 20px;" type="text"/> comprimido ou <input style="width: 20px;" type="text"/> supositório <p>45.3 De quantas em quantas horas?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/> h ou <input style="width: 20px;" type="text"/> vezes/dia <p>46.3 Por quantos dias?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> dias	
Código	
<p>43.4 Qual remédio? <input style="width: 100px;" type="text"/></p> <p>44.4 Qual a dose?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 20px;" type="text"/> ml ou <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> gotas ou <input style="width: 20px;" type="text"/> comprimido ou <input style="width: 20px;" type="text"/> supositório <p>45.4 De quantas em quantas horas?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/> h ou <input style="width: 20px;" type="text"/> vezes/dia <p>46.4 Por quantos dias?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> dias	
Código	
<p>43.5 Qual remédio? <input style="width: 100px;" type="text"/></p> <p>44.5 Qual a dose?</p> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 20px;" type="text"/> ml ou <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> gotas ou <input style="width: 20px;" type="text"/> comprimido ou <input style="width: 20px;" type="text"/> supositório	
10 / 12	<b>2220367945</b>

Controle

--	--	--	--	--	--

45.5 De quantas em quantas horas?

 /  h ou  vezes/dia

46.5 Por quantos dias?

 dias

Para finalizar gostaria de fazer algumas perguntas sobre a renda da família e os aparelhos que tem em casa

47. No mês passado, quanto receberam as pessoas da casa, excluindo férias e 13º salário? (Não anotar centavos)

R\$ R\$ R\$ R\$ 

48. A família tem outras fontes de renda? (Se NÃO, anotar 999)

R\$ R\$ 

49. Quantas pessoas vivem deste dinheiro, incluindo o(a) Sr.(a)?

 pessoas

50. Quem é o chefe da família?

(Se o chefe for o próprio entrevistado, PULE para a QUESTÃO 53)
 Pai     Mãe     Outro

51. Até que série o(a) &lt;CHEFE&gt; completou na escola?

(Se não cursou nível superior, PULE para a QUESTÃO 15)
 série do  grau

52. O(A) &lt;CHEFE&gt; completou a faculdade?

 Não     Sim     IGN

53. Quantos banheiros existem na casa?

(Considere somente os que têm vaso mais chuveiro ou banheira)

 banheiros

Controle

--	--	--	--	--	--

## 54. Na sua casa o(a) Sr.(a) tem:

- Máquina de lavar roupa?  Não  Sim  IGN
- Videocassete ou DVD?  Não  Sim  IGN
- Geladeira?  Não  Sim  IGN
- Freezer ou geladeira duplex?  Não  Sim  IGN

## 55. Na sua casa, o(a) Sr.(a) tem...? Quantos?

- Rádio  0  1  2  3  4+  IGN
- Televisão colorida  0  1  2  3  4+  IGN
- Automóvel (somente de uso particular)  0  1  2  3  4+  IGN

## 56. Na sua casa, trabalha empregada ou empregado doméstico mensalista? Se sim, quantos?

- Não  Sim. Quantos?

--	--

Observações:

## Anexo 4. Termo de consentimento livre e esclarecido.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Nome do Estudo:** Intervenções Terapêuticas no Manejo da Febre em Crianças Menores de Seis Anos em Bagé, RS

**Instituição:** UFRGS

**Pesquisadora Responsável:** Profa Tatiane da Silva Dal Pizzol (51-3308-5281).

Nome do Entrevistado: \_\_\_\_\_

Caro Senhor (a),

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e a Universidade da Região da Campanha (URCAMP) estão realizando uma pesquisa sobre o que os pais fazem quando as crianças têm febre e sobre o uso de remédios para baixar a febre. Conhecendo os problemas que os pais sentem quando tem uma criança com febre em casa, os médicos e outros profissionais da saúde poderão orientar melhor seus pacientes.

Para chegar a essas informações, esta pesquisa está acontecendo, e nós solicitamos a sua colaboração.

Sua participação consiste em responder a algumas perguntas sobre a criança, o que o Sr(a) sabe sobre a febre e o que faz quando a criança tem febre.

Todas as informações que o Sr (a) prestar serão mantidas em sigilo.

Somente crianças com seis anos ou menos serão pesquisadas. Nem todas as casas serão visitadas pelos entrevistadores, apenas uma amostra que representará o município.

Nenhuma pessoa entrevistada ganhará ou pagará nada para participar da pesquisa.

O possível desconforto dessa pesquisa está relacionado às perguntas que serão feitas ao Sr(a). Isto fará com que o Sr(a) dedique alguns minutos para responder à entrevista.

Qualquer dúvida, favor entrar em contato com Profa Noemia Tavares (3242-8244, ramal 203), Profa Lúcia Vieira (3242-8244, ramal 203), ou Profa Tatiane da Silva Dal Pizzol (51-3308-5281).

Se o Senhor(a) concordar, por favor queira assinar na linha abaixo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do entrevistado

\_\_\_\_\_  
Entrevistador

Bagé, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2009.