

Diretriz de manejo da febre no contexto do cuidado farmacêutico

Guideline for managing fever in the context of pharmaceutical care

Alice Paiva da Costa¹ (Orcid: 0000-0003-1968-8899), Ana Paula de Oliveira Barbosa^{1,2} (Orcid: 0009-0007-9549-6916), Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves^{1,2} (Orcid: 0000-0001-9875-4334), Rafael Mota Pinheiro¹ (Orcid: 0000-0003-0348-6176), Laís Bié Pinto Bandeira^{1,2} (Orcid: 0000-0001-5948-110X), Felipe Melo Queiroz¹ (Orcid: 0009-0001-8377-847X), Marcela Mofati Boechat¹ (Orcid: 0000-0001-7349-1099), Nélio Gomes de Moura Junior¹ (Orcid: 0000-0003-4695-0207), Rodrigo Fonseca Lima¹ (Orcid: 0000-0001-8173-4425), Tiago Marques dos Reis³ (Orcid: 0000-0002-0789-0187), Rafael Santos Santana¹ (Orcid: 0000-0003-4481-210X)

¹Laboratório de Evidências e Estudos Farmacêuticos. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

²Ministério da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

³Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente:

Rafael Santos Santana. Laboratório de Evidências e Estudos Farmacêuticos, Departamento de Farmácia, Faculdade de Saúde, Campus Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil. E-mail: rafael.santana@unb.br

Como citar este artigo:

Costa AP, Barbosa APO, Alves BMCS, Pinheiro RM, Bandeira LBP, Queiroz FM, Boechat MM, Moura Júnior NG, Lima RF, Reis TM, Santana RS. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.3. p.46-59

Recebido em 01/12/2023.

Aceito para publicação em 01/03/2024.

RESUMO

Objetivo: Sistematizar, por meio da prática baseada em evidências, o manejo de casos autolimitados de febre no contexto do Cuidado Farmacêutico. **Métodos:** Para elaboração da diretriz foi adotado o método ADAPTE como processo estruturado de revisão da literatura e construção do documento. Foram ainda utilizadas as ferramentas AGREE II e GRADE para análise dos guias de prática selecionados durante o processo e para categorização das evidências, respectivamente. **Resultados:** Após elaboração, observou-se que a anamnese farmacêutica é passo importante para confirmar se a febre é apenas um episódio isolado e autolimitado, se está associada a um contexto de “febre fobia” ou se inspira cuidados assistenciais mais intensivos; a duração da febre e sintomas associados, como desidratação, taquicardia persistente, taquipneia, hipertensão, são alguns sinais para encaminhamento. Dentre as medidas não farmacológicas, a ingestão de líquidos é a mais recomendada a fim de evitar desidratação. Além disso, recomendam-se ações de educação em saúde para coibir métodos inadequados de diminuição da temperatura, como banhos gelados ou com álcool, e incentivar práticas adequadas, como manter o paciente em ambiente fresco, aferir corretamente a temperatura e descartar adequadamente termômetros. Em relação ao tratamento farmacológico, deve-se avaliar com atenção a condição clínica do paciente, uma vez que o uso dos antitérmicos é indicado exclusivamente para alívio de sinais de desconforto, dando preferência ao Ibuprofeno e Paracetamol.

Conclusão: Apesar de ser um processo fisiológico benéfico, a febre requer cautela em seu manejo, principalmente em relação às populações vulneráveis, como crianças nos primeiros três meses de vida, gestantes, puérperas, idosos e outras pessoas em uso de medicamentos como corticoides, imunossuppressores ou em polifarmácia.

Palavras-chave: Manejo de Problemas de Saúde Autolimitados; Farmácia Comunitária; Farmácia Clínica

SUMMARY

Objective: To systematize, through evidence-based practice, the management of self-limiting cases of fever in the context of Pharmaceutical Care. **Methods:** To prepare the guideline, the ADAPTE method was adopted as a structured process for reviewing the literature and constructing the document. The AGREE II and GRADE tools were also used to analyze the practice guidelines selected during the process and to categorize the evidence, respectively. **Results:** After elaboration, it was observed that the pharmaceutical anamnesis is an important step in confirming whether the fever is just an episode or whether it is associated with a state of disorientation in the patient; persistent tachycardia; tachypnea, hypertension and/or postural hypotension, as well as its duration for referral purposes. Among the non-pharmacological measures, fluid intake is the most recommended in order to avoid the risk of dehydration, as well as health education actions to avoid external methods of lowering the temperature, such as cold baths or baths with alcohol, as well as recommending cool environments, correct temperature measurement and the disposal of thermometers. Pharmacological treatment should be carefully evaluated, as it is only indicated for relieving signs of discomfort, giving preference to Ibuprofen and Paracetamol. **Conclusion:** Despite being a beneficial physiological process, caution is needed in vulnerable populations, such as the first three months of a child's life, pregnant women, puerperal women and patients taking medications such as corticosteroids, immunosuppressants or polypharmacy and the elderly.

Keywords: Management of Self-Limited Health Problems; Community pharmacy; Clinical Pharmacy

Introdução

A febre é definida como uma temperatura corporal acima da variação normal, caracterizada por uma resposta fisiológica controlada à uma infecção, doença ou trauma.¹⁻⁴ A temperatura interna do corpo, em situações normais, mantém-se entre 36°C e 37,5°C, podendo mudar em decorrência do momento do dia, do instrumento utilizado para mensuração, do ambiente em que se encontra o indivíduo e da idade do paciente. No geral, entretanto, a média da temperatura corporal é 37°C.¹⁻⁴

Crianças possuem uma média de temperatura corporal mais alta que adultos. Em recém-nascidos, a temperatura retal média é de 37,5°C, podendo chegar a 38°C. Idosos, por outro lado, possuem uma média de temperatura corporal mais baixa. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) definem a febre como temperatura retal maior que 38°C ou axilar maior que 37,5°C em adultos ou crianças. No grupo geriátrico, considera-se febre a temperatura oral maior que 37,8°C ou retal maior que 37,5°C ou, ainda, aumento acima de 1,1°C de variação da temperatura basal verificada em medidas anteriores. Dos três maiores sítios de verificação da temperatura (retal, oral e axilar), o sítio retal reflete a mais exata para definição da temperatura corporal, embora a aferição axilar seja o método mais cômodo. Fatores como suor, temperatura ambiente, umidade e pelos na axila podem atrapalhar a mensuração correta desse parâmetro fisiológico.^{1,5}

Nesse contexto, três conceitos importantes precisam ser distinguidos. A febre ou piroxia consiste em um mecanismo regulado pelo hipotálamo como resposta a um pirógeno e que, geralmente, é benéfica para o indivíduo e serve como sinal de alerta. Hiperpirexia, por sua vez, ocorre quando essa “febre” é extremamente elevada, acima de 41,5° C, o que implica na probabilidade de um problema de saúde mais sério, geralmente causado por sepses ou hemorragias intracranianas e que pode resultar em sérias consequências físicas e cerebrais. Por último, a hipertermia pode ser definida como uma elevação exacerbada da temperatura, causada por uma falha hipotalâmica em manter a homeostase do corpo, o que eleva a temperatura de forma não controlada e exclui a hipótese de febre causada por pirógenos, que

é extremamente prejudicial, exige tratamento diferenciado e emergencial já que não responde ao uso de antipiréticos.^{2,3,5-7}

Importante destacar também o conceito de “*feverphobia*”, ou febrefobia, que consiste em uma tendência que afeta pais de todos os níveis socioeconômicos e profissionais de saúde, ao tratar com extrema preocupação a avaliação e manejo desse sinal em crianças. Observa-se, assim, que as pessoas parecem acreditar que a febre, sozinha, possa causar danos graves e irreversíveis, o que leva a ansiedade, consultas emergenciais em hospitais e uso de tratamentos desnecessários ou de forma incorreta com antipiréticos.⁶⁻⁸

No manejo da febre, estudos mostram que um quarto dos pais daria antipiréticos às crianças com temperaturas abaixo de 37,8°C; 85% também reportam que acordam seus filhos para dar continuidade ao tratamento com antipiréticos.⁷ Também se observa uma alta quantidade de erros de medicação, sendo o mais frequente a superdosagem.^{7,9} A razão mais apontada para o uso de antipiréticos foi a diminuição do risco de convulsões febris, dano cerebral e evolução da doença, apontando a diminuição da temperatura como o principal desfecho esperado.

Portanto, o farmacêutico pode contribuir no suporte ao manejo desse sinal, orientando o uso racional por meio de informações claras e confiáveis e reduzindo as visitas ambulatoriais em casos agudos e inespecíficos.^{3,9}

Métodos

Para a elaboração dessa diretriz utilizou-se como fundamentação teórica o método **ADAPTE**, dividido em três fases consecutivas: (i) configuração, (ii) adaptação e (iii) finalização. O método consiste em um processo estruturado de construção de guias de prática a partir de documentos pré-existentes na literatura científica. No caso deste trabalho, foram eleitos como documentos de referência: (i) guias de orientação de bases de síntese de evidências; (ii) diretrizes clínicas do tema; (iii) revisões sistemáticas sobre os tratamentos; (iv) guias ou artigos específicos do cuidado farmacêutico.^{10,11}

As buscas foram realizadas entre novembro de 2020 e março de 2021, com os termos MeSh e ope-

radores booleanos “Fever”[Title] OR “Hyperthermia”[Title] OR “Pyrexia”[Title]. Foram realizadas buscas nas bases de síntese de evidências Best Practice, Dynamed e Uptodate; no site de desenvolvedores de diretrizes *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e no site do Conselho Federal de Farmácia (CFF); e, por fim, nas bases Cochrane, PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS/MS).

Foram considerados critérios de inclusão: publicações escritas em inglês, português ou espanhol; que abordaram a febre leve e inespecífica em adultos, crianças e idosos, além de tratamento com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), paracetamol, ácido acetilsalicílico (AAS) e dipirona. Foram definidos como critérios de exclusão: publicações sobre febre como sintomas de doenças específicas ou infecções por agentes virais específicos; febre com neutropenia; febre em ambientes hospitalares; febre em pessoas com comorbidades secundárias; febre em sepses; febre maligna/crônica; e documentos que abordaram exclusivamente sugestão de tratamentos com baixa evidência científica.

Para avaliação prévia das diretrizes identificadas na literatura e como modelo para definição das seções e escrita desta Diretriz, foi utilizada a ferramenta **AGREE II** (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*).¹²⁻¹⁴

Foi também realizada uma análise da qualidade das evidências encontradas em relação às potenciais intervenções farmacológicas e não farmacológicas utilizando a ferramenta **GRADE** (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Destaca-se que o GRADE é internacionalmente utilizado para categorização das recomendações e como auxílio na tomada de decisões. Seguindo esse método, as intervenções foram classificadas de acordo com seu nível de evidência em: (i) alta, (ii) moderada, (iii) baixa e (iv) muito baixa e quanto ao grau de recomendação como (i) forte ou (ii) fraca.^{15,16}

Resultados

Após pesquisa nas bases de dados foram identificadas 2632 referências, sendo selecionados após remoção de duplicados 88 documentos para leitura de título e resumo. Foram eleitos 36 trabalhos após

aplicação dos critérios de seleção para leitura do texto completo. A diretriz está composta pelas seguintes seções apresentadas a seguir:

- Objetivos do Cuidado Farmacêutico;
- Avaliação e Anamnese Farmacêutica;
- Intervenções Não Farmacológicas;
- Intervenções Farmacológicas;
- Sinais de Alerta e Encaminhamentos;
- Monitoramento dos Resultados.

Objetivos do Cuidado Farmacêutico

1. Apoiar o paciente quanto à forma correta do manejo farmacológico da febre em casa, aliviando o desconforto relacionado com os sinais e sintomas apresentados;^{3,9,17}

2. Identificar pacientes com febre aguda que podem ser tratados em casa e pacientes com febre de alto risco que requerem tratamento específico e encaminhamento;^{3,9,17}

3. Analisar os fatores que promovem a febre para verificar se são resultados de tratamentos de longo prazo, comorbidades, imunização ativa, inflamação e/ou infecções não identificadas;^{3,9,17}

4. Orientar para medidas de prevenção de infecções, rotina de observação da febre e cuidados não farmacológicos;^{3,6}

5. Reduzir a “febre-fobia” por meio da educação dos pais, fornecendo informações de manejo em crianças e diminuindo a ansiedade relacionada com o estado febril.^{7,9}

Avaliação e Anamnese Farmacêutica

A febre acontece a partir da interação de pirógenos externos (ex.: infecciosos ou toxinas) ou internos (ex.: citocinas imunes) no ponto de equilíbrio hipotalâmico que regula a temperatura corporal. As citocinas são carregadas pela circulação até o hipotálamo anterior, onde induzem o aumento abrupto na produção de prostaglandina, especialmente a prostaglandina E2 (PGE2) que no cérebro aumenta o ponto de ajuste do centro hipotalâmico. Assim, o centro termorregulatório, reconhecendo a temperatura corporal como muito baixa, aciona uma série de mecanismos para aumentá-la até que seja alcançado o novo equilíbrio.^{1,2}

A partir da estimulação do centro vasomotor hipotalâmico, é iniciada a vasoconstrição, reduzindo o fluxo de sangue periférico a fim de diminuir a perda de calor e, algumas vezes, induzindo calafrios, que aumentam a produção de calor. O processo segue até que a temperatura do sangue que passa pelo hipotálamo diminua o ponto do equilíbrio hipotalâmico (ex., com fármacos antipiréticos), revertendo então para perda de calor por meio de sudorese e vasodilatação.^{2,3}

Dados mostraram que pacientes hospitalizados com diagnósticos infecciosos e febre de até 39,4°C possuem um prognóstico mais positivo que aqueles que mantêm a normotermia, evidenciando que a febre não é uma doença e sim um mecanismo de defesa do organismo no combate a infecções de fase aguda, resultando em um efeito final benéfico ao indivíduo.^{2,7} O aumento da temperatura corporal diminui a replicação de bactérias e vírus que infectam seres humanos, além de aumentar a defesa dos glóbulos brancos por meio do aumento da velocidade com que chegam aos sítios de infecção, a produção de

neutrófilos e a proliferação de linfócitos T.² Em contrapartida, a febre é relacionada com outros sinais e sintomas que levam ao desconforto do paciente e aumento da demanda metabólica, podendo ser prejudicial quando há comprometimento da função cardíaca ou pulmonar.^{1,2,7,18}

As causas de uma doença febril muitas vezes não são identificadas. Sabe-se que, de forma geral, a febre é causada em reação a doenças inflamatórias e/ou infecciosas. A febre aguda, mais frequente, costuma ser decorrente de algum tipo de infecção autolimitada, podendo ser facilmente tratada em casa. Entretanto, além de estar relacionada com sérios desconfortos para o indivíduo, a febre também pode ser um indicativo de infecções bacterianas ou doenças severas.^{3,6,19}

A anamnese farmacêutica deve ser conduzida no sentido de analisar se o problema de saúde autolimitado relatado pelo paciente se confirma ou pode se tratar de algum agravo que requer maior atenção (**Quadro 1**).

Quadro 1. Anamnese farmacêutica em pacientes com febre (Estratégia INDICO)²⁰⁻²⁸

Domínio	Perguntas/Investigação*	Observações importantes
Identificação do Paciente	Qual a idade do paciente? O paciente está em bom estado geral ? Alimenta-se bem? Apresenta alguma dificuldade para falar, andar ou dormir ?	Em crianças, o relato dos pais ou observação do estado geral pelo profissional é fundamental para medir o nível de gravidade da febre.
Natureza dos sinais e sintomas	O paciente possui algum sinal ou sintoma associado ao episódio febril? Apresenta desconforto, cefaleia, calafrios, dor no corpo, coriza, congestão, tosse? A febre é contínua ou intermitente?	Investigar viagens recentes a regiões que podem ter alguma epidemia em curso. Atentar-se para sinais e sintomas que sugerem doenças mais graves e sinais de desidratação.
Duração	Quando iniciou o estado febril do paciente? É recorrente? Fez alguma viagem recente ao exterior? Teve contato com alguma pessoa com sintomas gripais?	A febre persistente por mais de 3 dias requer encaminhamento médico em crianças acima de 2 anos e adultos, bem como episódios febris recorrentes em um período de 6 meses.
Iniciou algum tratamento	O paciente já fez uso de algum medicamento durante este episódio? Caso afirmativo, houve melhora? Quais os medicamentos usados anteriormente? O paciente possui alguma preferência de tratamento?	A falta de resposta ao uso de antipiréticos no período de três dias requer encaminhamento médico. Também pode ser importante a prescrição de medicamentos que o paciente relata efetividade anteriormente.
Comorbidades	Fez uso recente de antibióticos? Qual o histórico de vacinação ? O paciente possui alguma doença crônica? É imunodeficiente ?	Investigar febre induzida por fármacos ou por uso de vacinas. Algumas doenças crônicas limitam o uso de certos medicamentos. Pacientes com imunodeficiência devem ser encaminhados ao médico.
Outras Situações Especiais	A paciente está grávida ou é lactante?	A febre em puérperas pode ser causada por mastites e deve ser avaliada pelo médico. Em grávidas, o uso de medicamentos é limitado.

* Perguntas sugestivas. Não possui finalidade diagnóstica e sim para melhor compreensão do caso e identificação de potenciais sinais de alerta para encaminhamento.

As manifestações clínicas relacionadas com a febre são pouco específicas e não ocorrem em todos os indivíduos. No entanto, estão relacionadas com o desconforto sentido pelo paciente quando em estado febril, evidenciados por: desconforto e mal-estar generalizado; cefaleia, transpiração excessiva, calafrios, taquicardia, artralgia e mialgia e irritabilidade.^{3,6}

Um estudo utilizando o questionário *Fever Assessment Tool* (FAST) para determinação dos sinais e sintomas relacionados com a febre mostra que, além dos sintomas comuns, também pode se manifestar de forma associada a dor generalizada no corpo, sonolência, tosse (mesmo com ausência de sintomas gripais) e dificuldade ao respirar na maioria dos pacientes sintomáticos. Ademais, uma porção substancial de pacientes se encontravam assintomáticos durante os episódios febris.²⁹

Na anamnese de crianças, pode ser importante a medida de sinais vitais para rastreio de doenças mais graves. No entanto, geralmente essa população possui uma boa tolerância aos estados febris. A avaliação de uma criança acima de seis meses, portanto, não deve se basear apenas nas temperaturas altas, mas sim na impressão geral de seu estado clínico, se está alerta ou desorientada, e nas informações dadas por seus acompanhantes. Pode ser utilizado o Sistema das Luzes de Semáforo para avaliação da criança com febre (**Quadro 2**).^{6,8,17,30,31} A taquicardia

é comum na febre em crianças, contanto que não seja persistente.

Já os sinais de taquipneia, hipertensão e hipotensão postural sugerem presença de outras comorbidades mais graves, como distúrbios sistêmicos, inflamatórios ou infecções graves.³¹

A febre induzida pela utilização de medicamentos geralmente aparece entre o sétimo e o décimo dia de tratamento, mas também pode aparecer após um longo período de tratamento. Pode ser causada e vir acompanhada de reações de hipersensibilidade, ou pode ser consequência de uma alteração da termoregulação causada pela substância. Já a febre associada a utilização de vacinas ocorre dentro dos dois dias seguidos da vacinação e se caracteriza por uma febre leve. A incidência de febres medicamentosas em pacientes ambulatoriais é desconhecida, mas em pacientes internados pode atingir até 10% dos casos.^{3,6,31,32}

Em um contexto de medicalização da sociedade, está sendo cada vez mais comum o hábito de fazer “profilaxia” da febre durante a vacinação. Em um estudo randomizado controlado que avaliou essa conduta, foi observado que, embora as reações febris tenham diminuído significativamente no grupo intervenção (usando paracetamol), a administração profilática de medicamentos antipiréticos no momento da vacinação não deve ser recomendada de rotina, uma vez que as respostas dos anticorpos a vários antígenos vacinais são reduzidas.³³

Quadro 2. Sistema das Luzes de Semáforo para avaliação da criança com febre^{30,34}

Sinais e Sintomas	Verde – Baixo Risco	Amarelo – Risco Intermediário	Vermelho – Alto Risco
Cor da pele, lábios e língua	Normal	Palidez	Palidez Pele manchada Cianose
Atividade	Resposta cognitiva normal Criança sorri Acordada ou acorda facilmente Choro muito forte ou ausência de choro	Resposta cognitiva anormal Não sorri Acorda apenas com estímulo vigoroso Atividade diminuída	Sem resposta cognitiva Aparência debilitada Não acorda ou não permanece acordada Choro contínuo ou fraco
Respiração	Frequência Respiratória Normal* Lactentes (20-40 respirações por minuto) Crianças (20-25 respirações por minuto)	Taquipneia – Respiração acelerada: Com + de 40 respirações por minuto Saturação de oxigênio menor que 95%.	Criança grunhindo ou gemente Taquipneia + de 60 respirações por minuto Retrações costais
Circulação e hidratação	Pele e olhos normais Mucosas úmidas	Taquicardia Mucosas secas Baixo apetite Redução do volume urinário.	Turgor da pele anormal
Outros	Nenhum dos sintomas amarelos ou vermelhos	Temperatura maior que 39 °C, ou febre por vários dias Calafrios Edema em membro ou articulação Falta de apoio em alguma perna	Exantema que não desaparece à pressão Fontanela abaulada Rigidez na nuca Estado epilético Sinais neurológicos focais Convulsões focais

Fonte: Autoria própria. * Os valores podem variar de acordo com a referência utilizada (adultos geralmente apresentam frequência abaixo de 20 rpm)

Intervenções Não Farmacológicas

As medidas físicas de redução da temperatura (banhos, compressas e outros) geralmente não são recomendadas ou possuem pouca efetividade quando isoladas.^{3,18} De forma semelhante, cobrir com roupas quentes ou cobertores pesados, bem como banhos com álcool ou uso de gelo^{3,7} e outras técnicas de resfriamento do corpo¹⁸ também não são efetivos e não devem ser recomendados. Os pacientes geralmente utilizam essas estratégias até que os antipiréticos comecem a fazer efeito com a intenção de reduzir o desconforto relacionado com os sintomas.^{3,6} Entretanto, o resfriamento do corpo externamente não modifica a alteração fisiológica hipotalâmica como os antipiréticos, possuindo então pouca utilidade no tratamento da febre leve e aguda.^{4,6}

Banhos com água fria são utilizados em pacientes com hipertermia e hiperpirexia para diminuição rápida da temperatura corporal.⁶ No entanto, embora os pacientes febris possam apresentar a diminuição da temperatura axilar, a constrição arterial resultante dos métodos de resfriamento pode aumentar a conservação de calor internamente, levando ao aumento da temperatura retal e, conseqüentemente, piora da febre. Essas técnicas também podem estar relacionadas com aumento dos tremores.³⁵

Uma revisão sistemática de Meremikwu e colaboradores (2003)³⁵ incluiu sete estudos, com problemas metodológicos evidentes, comparando métodos físicos de resfriamento com placebo ou nenhum tratamento. Os dados obtidos foram inconclusivos para confirmar ou refutar a recomendação da maioria dessas técnicas. O banho de esponja com água morna chegou a mostrar efeitos benéficos para os pacientes em alguns estudos pequenos, mas a maioria das diretrizes sobre o tema não recomenda o uso rotineiro da técnica, pois pode causar desconforto e tremores.^{1,3,6,17,30}

O paciente deve apenas ser mantido em ambiente fresco com temperaturas até 25,6° C preferencialmente. Deve-se utilizar mantas e roupas que permitam que o indivíduo se mantenha confortável, sem procurar elevar ou diminuir por demais a temperatura corporal.^{3,6,17}

Deve ser recomendado o aumento da ingestão de fluidos (seja água ou leite materno), evitando a de-

hidratação.^{3,6,17,30} A hidratação adequada, principalmente de crianças, deve ser mantida rigorosamente durante o período de tratamento da febre, com ingestão de pelo menos 2 litros de água por dia.^{3,4} Isso porque a elevação da temperatura corporal pela febre aumenta a transpiração do paciente, fazendo-o perder mais água.³

Sugere-se evitar a recomendação de tratamentos e outras intervenções (**Quadro 3**) quando não for realmente evidente a necessidade de diminuição da temperatura corporal.^{3,17,18} A febre é um mecanismo de defesa natural do corpo, e em alguns casos, tanto o manejo farmacológico quanto o não farmacológico podem ser desnecessários.³² O principal motivo para tratar crianças febris é a melhora de seu desconforto.^{1,17} Portanto, é possível optar por não tratar crianças (e adultos) com febre leve sem desconfortos associados, favorecendo a educação em saúde.^{3,17,19,30}

Uma revisão sistemática³⁶ incluindo oito estudos mostrou que a educação contínua e preventiva dos pais e cuidadores das crianças (antes de episódios febris) sobre manejo da febre e infecções comuns é vantajosa para a criança e para o sistema de saúde. Além da diminuição de consultas médicas e de visitas em unidades emergenciais, essa intervenção também contribui para a otimização do manejo medicamentoso, com diminuição da administração de medicamentos isentos de prescrição (MIPs) inapropriados e em doses incorretas.

Sendo assim, em casos leves de febre em crianças, sem sinais de alerta, assegure que os pais entendam que o manejo da febre em crianças envolve diversas considerações importantes. Primeiramente, é vital compreender que a febre em si não aumenta os riscos de convulsões, danos cerebrais ou morte. As convulsões febris são raras e o uso de antipiréticos não as previne. Monitorar a criança enquanto ela dorme é suficiente, sem a necessidade de acordá-la para administrar medicamentos. O foco principal não deve ser a redução da temperatura, mas sim o conforto da criança priorizando a hidratação e o bem-estar geral. No mais, deve-se atentar aos sinais de alerta e buscar orientação profissional se necessário. O uso de terapias complementares ou fitoterápicas deve ser evitado devido à falta de evidência científica, e o descarte correto de termômetros de mercúrio é recomendado para garantir a segurança.^{1,3,7,8,17,19,30}

Quadro 3. Resumo de evidências das intervenções não-farmacológicas para febre.^{4,10,11,16-22,24,31-33}

Conduta	Embasamento Técnico	Grade	
		Nível de Evidência	Grau de Recomendação
Aumento da ingestão de líquidos	A elevação da temperatura corporal aumenta a transpiração e a perda de água pelo corpo, sendo de extrema importância a reposição de líquidos pelo paciente para evitar danos decorrentes da desidratação.	Muito Baixa *	Forte
Educação Preventiva	Pais de crianças febris tendem a ter muita ansiedade e administrar o tratamento de forma inadequada. A educação preventiva e contínua dos pais de crianças febris e com resfriados comuns mostrou capacidade de diminuir consultas médicas e visitas em unidades emergenciais. Também demonstra uma melhora significativa no manejo medicamentoso, com diminuição da administração de medicamentos isentos de prescrição inapropriados e em dosagens incorretas.	Moderada ***	Forte
Métodos Físicos	A utilização de métodos físicos de resfriamento do corpo é muito utilizada na intenção de aumentar a perda de calor corporal em pacientes febris, porém também está relacionada com o aparecimento de efeitos adversos desconfortáveis e prejudiciais. O uso do banho de esponja com água morna pode aumentar o risco de efeitos adversos, incluindo calafrios, tremores e choro em crianças. Outros métodos, como banho com água fria e aplicação de álcool podem provocar ainda mais efeitos adversos. A utilização de álcool para resolução da febre é contraindicada devido aos riscos de irritação e intoxicação por inalação do produto.	Moderada ***	Fraca

Intervenções Farmacológicas

O tratamento farmacológico da febre deve ser utilizado apenas com objetivo de diminuir um desconforto significativo do paciente e quando a relação risco-benefício for favorável. A diminuição da temperatura corporal não é o principal objetivo da terapia medicamentosa.^{1,4,18,30} Os MIPs disponíveis no Brasil para o tratamento da febre são: AINEs como ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, e os antipiréticos paracetamol e dipirona (Quadro 4).^{3,47} O efeito antipirético desses medicamentos normalmente começa após 1-3h de sua administração, com duração de até 6h,^{1,17} e o tempo de tratamento não deve exceder três dias.^{3,6}

O mecanismo de antipirexia está relacionado, principalmente, com a inibição de ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), enzimas responsáveis pela síntese de PGE2. O paracetamol é um fraco inibidor dessas enzimas no tecido periférico, porém sua metabolização no cérebro leva ao efeito antipirético.^{5,32} Os AINEs estão relacionados com a alteração de uma série de fatores que levam à febre e inflamação. A inibição da COX-2 no cérebro é seu principal efeito antipirético, porém essa classe de medicamentos também diminui a ação de diversas outras citocinas que podem levar ao aumento da temperatura corporal.³²

Os fármacos com maiores evidências de uso são o ibuprofeno e o paracetamol.^{3,4,6} Ambos são, tam-

bém, os medicamentos considerados mais seguros e efetivos para uso em crianças e os mais recomendados e prescritos internacionalmente. Contudo, no Brasil também há disponibilidade da dipirona, com autorização de uso em crianças pela Anvisa.^{3,7,17,30,48} Apesar da escassez de evidências sobre dipirona pela não comercialização desse medicamento em alguns países devido ao risco de agranulocitose, seu uso tem se mostrado seguro.^{3,49}

No Brasil, segundo dados da maior pesquisa populacional sobre acesso a medicamentos (a PNAUM), ibuprofeno, paracetamol e dipirona são os medicamentos mais consumidos por crianças, sendo a dipirona o mais utilizado. A Coorte de Nascimentos de Pelotas (2004), maior e mais antiga do país, também observa o consumo prioritário dessa tríade ao longo das décadas.^{50,51}

Nas doses apropriadas, o paracetamol se apresenta quase livre de efeitos adversos. Todavia, a *overdose* causada pelo medicamento é de difícil tratamento e pode ser fatal. O ibuprofeno está relacionado com sintomas gastrointestinais e renais, porém também é considerado seguro em doses adequadas.^{1,32}

Em uma revisão sistemática³⁸ na qual se abordou os efeitos dos antipiréticos em adultos (n = 5 artigos) e crianças (n = 30 artigos), os autores concluíram que o ibuprofeno possui uma superioridade

em relação ao paracetamol em metade das fontes selecionadas. Quanto à segurança, foram relatados episódios de leve (como náuseas) a grave intensidade (como pneumopatias). Contudo, apenas um estudo em crianças apontou o paracetamol como mais tolerável que o ibuprofeno. Portanto, o ibuprofeno se mostra como uma opção tão ou mais efetiva e segura que o paracetamol para adultos e crianças.³⁸

De modo semelhante, em outra revisão sistemática focada em crianças com menos de dois anos, o ibuprofeno apresentou maior efetividade que o paracetamol, sem aumento do risco renal ou hepático. Entretanto, o efeito não foi superior quando comparado após algumas horas.³⁹

Quando avaliado, o uso combinado ou alternado de ibuprofeno com paracetamol se mostrou efetivo na redução da temperatura.^{8,17,30} Contudo, apesar dos benefícios, do ponto de vista clínico não é possível avaliar a segurança⁴⁸ e a realização da prática não se mostra relevante.⁵² O efeito sobre o desconforto da criança e o número de doses do medicamento também foi modesto. Além disso, a utilização de dois medicamentos para controlar um evento considerado inofensivo pelo profissional da saúde, pode, nos casos do manejo de febre em crianças, aumentar a ansiedade dos pais, contribuindo para a febre-fobia.^{7,8,53} Sendo assim, o uso combinado de paracetamol e ibuprofeno deve ser considerado apenas caso o uso isolado não se mostre efetivo. Em adição, o tratamento deve ser devidamente orientado e monitorado pelo farmacêutico para evitar agravos decorrentes de possíveis eventos adversos.^{1,19,30}

Não se recomenda o uso de antipirético em crianças com intuito de prevenir convulsões febris^{8,17,30} pois são inefetivos em diminuir a temperatura nos episódios que levam a convulsão ou prevenir a recorrência do evento.⁵⁴ Três estudos compararam o uso profilático dos antipiréticos e encontraram a mesma taxa de ocorrência de convulsões nos dois grupos, intervenção e placebo (22-24%).⁵⁴

Também é recomendado evitar produtos com combinações para tosse e gripe em crianças, pois podem aumentar os riscos de superdosagem, efeitos adversos e utilização duplicada de princípios ativos.^{3,4,7,17} Estudos experimentais mostram que medicamentos contendo mistura de analgésicos e antipiréticos aumentam as chances de toxicidade

renal quando comparado com formas farmacêuticas isoladas.⁵⁵ Além disso, a hepatotoxicidade induzida por paracetamol muitas vezes está relacionada com sobredosagem por ingestão concomitante de múltiplos medicamentos contendo o princípio ativo.³²

Outra opção disponível no mercado é o ácido acetilsalicílico para tratamento em adultos. Em crianças com menos de 12 anos, o uso não é recomendado devido aos riscos do desenvolvimento da síndrome de Reye.^{3,17,32} Em uma revisão, foi analisada a efetividade do ácido acetilsalicílico no tratamento de febre e resfriados em diferentes ensaios clínicos.⁵⁶ Os três ensaios clínicos analisados mostraram uma diminuição significativa da temperatura corporal, apresentando uma efetividade semelhante a outros anti-inflamatórios e antipiréticos utilizados no tratamento da febre. Em um ensaio clínico randomizado com pacientes adultos manifestando febre aguda,⁵⁷ tanto o paracetamol quanto o ácido acetilsalicílico diminuíram em até 1 °C a temperatura corporal quando utilizados 500 mg e até 1,4°C quando 1000 mg. Nesse ensaio, também foi concluído que a diminuição da temperatura corporal vem acompanhada de um alívio do desconforto e sintomas relacionados com o estado febril.

O uso de anti-inflamatórios (ibuprofeno e ácido acetilsalicílico) na gravidez pode inibir o parto e, portanto, não deve ser usado, assim como a dipirona. Tanto na gravidez quanto na lactação, o paracetamol deve ser a primeira escolha de tratamento.^{3,58}

Em pacientes idosos, é necessário estar atento ao uso de polifarmácia, comorbidades e histórico clínico.³ Os AINEs (ibuprofeno e ácido acetilsalicílico) para febre em idosos são contraindicados, segundo os critérios de Beers,⁵⁹ devido ao aumento do risco de sangramentos gastrointestinais e úlceras. Esses medicamentos também devem ser vistos com cautela devido aos demais efeitos adversos e tendência desta população a ter problemas gastrointestinais, cardiovasculares e renais.⁵⁸ Sendo assim, o paracetamol também se torna o antipirético recomendado.^{3,58}

Outra consequência do uso de AINEs é a elevação da pressão arterial devido à inibição da vasodilatação renal,⁵⁸ portanto, o uso deve ser evitado em pacientes com hipertensão, bem como na insuficiência cardíaca e/ou renal, devendo ser priorizado o uso de paracetamol.³

Não obstante, o uso profilático de medicamentos para prevenir a febre pós-vacinação não é recomendado devido à falta de estudos mostrando a eficácia desta intervenção.^{3,17,53} A febre e as reações locais devem ser observadas como reações normais à vacina e não são prejudiciais.¹⁷ A resposta imune pode ser diminuída com a administração de paracetamol de forma profilática, devendo ser utilizado caso haja, de fato, desconforto significativo após a administração da vacina.^{3,60} O Ministério da Saúde recomenda a administração de paracetamol, dipirona ou ibuprofeno em crianças e adultos nestes casos.⁶⁰

Pacientes que foram diagnosticados com dengue ou que vivem ou viajaram para áreas endêmicas não

devem usar AINEs devido ao risco de quadros hemorrágicos.^{3,61} O Ministério da Saúde recomenda o tratamento com paracetamol ou dipirona em casos de suspeita de arboviroses.⁶²

Sinais de Alerta e Encaminhamento

Apesar de ser um problema de saúde autolimitado, deve-se considerar algumas situações (Quadro 5) de alerta que necessitam de encaminhamento. Para crianças com menos de três meses apresentando febre, recomenda-se a avaliação pelo médico pediatra. Isso se faz necessário pois nessa população a febre pode ser o único sinal clínico de uma infecção grave.^{7,33}

Quadro 4 - Resumo das intervenções farmacológicas para febre^{3,7,17,30,48,63-66}

Medicamento	Uso Padrão	Orientações ao Paciente	Grade	
			Nível de Evidência	Grau de Recomendação
Ácido Acetilsalicílico ^{MIP/SUS} (comprimido e comp. de liberação prolongada 500mg)	ADULTOS: 1 a 2 comprimidos de 500mg. Se necessário, repetir a cada 4 a 6 horas. Dose máxima: 4000mg/dia (8 comprimidos) CRIANÇAS: Contraindicado para menores de 12 anos de idade	“Tomar preferencialmente após as refeições” “Evitar o uso de álcool pelo aumento do risco de irritação gástrica” “Como demais AINES evitar doses altas, tempo prolongado (+ de 5 dias)” “Reportar quaisquer sinais de sangramento excessivos”	Moderada***	Forte
Paracetamol ^{MIP/SUS} (Comprimido 500mg e 750mg Suspensão oral 100mg/mL e 32mg/mL Solução oral 200mg/mL)	ADULTOS: 1 a 2 comprimidos de 500mg ou 1 comprimido de 750mg. Se necessário, repetir a cada 4 a 6 horas. Dose máxima: 4000mg/dia (8 comprimidos de 500mg). CRIANÇAS: A dose recomendada varia de 10 a 15 mg/kg/dose. Deve-se usar seringa dosadora adequada. Se necessário repetir a cada 4 a 6 horas. Dose máxima: 75mg/kg/dia (5 doses).	“Boa parte dos comprimidos são revestidos, não partir ou mastigar” “Alternativa preferencial para grávidas e crianças, com cautela” “As fórmulas efervescentes devem ser dissolvidas em pelo menos meio copo de água”	Moderada***	Forte
Dipirona ^{MIP/SUS} (Comprimido 500mg e 1g Solução oral 50mg/mL e 500mg/mL)	ADULTOS: 1 a 2 comprimidos. Se necessário, repetir a cada 6 horas. Dose máxima: 4g (8 comprimidos 500mg ou 4 comprimidos 1g) CRIANÇAS (acima de 3 meses e 5kg): A dose recomendada varia de 10 a 15 mg/kg/dose. Deve-se usar seringa dosadora adequada ou orientação de gotas por kg na bula. Se necessário repetir a cada 6 horas. Dose máxima: 60mg/kg/dia (4 doses).	“Evitar uso em pessoas com histórico de alergias medicamentosas” “Pode ser utilizado em suspeita de dengue” “Preferir outras alternativas em idosos debilitados ou possibilidade de hipotensão” “Pode alterar alguns exames laboratoriais como perfil lipídico, alertar analista” “Evitar solução oral em pacientes com diabetes”	Moderada***	Fraca
Ibuprofeno ^{MIP/SUS} (Comprimido e cápsulas 200mg, 300mg, 400mg Suspensão oral 20mg/ml, 30mg/mL, 50mg/mL e 100mg/mL)	ADULTOS: 1 a 2 comprimidos de 200mg ou 1 comprimido de 300mg ou 1 comprimido de 400mg. Se necessário, repetir a cada 4 a 6 horas. Dose máxima: 1200 mg/dia (3 comprimidos de 400mg) CRIANÇAS (acima de 6 meses): A dose recomendada varia de 5 a 10 mg/kg. Se necessário, repetir a cada 6 a 8 horas. Dose máxima: 40mg/kg/dia (4 doses).	“Tomar preferencialmente junto ou após as refeições” “Na suspensão oral, agite bem antes de medir a dose” “Evitar álcool ou fumo, dado risco de sangramento gastrointestinal” “Como demais AINES evitar doses altas, tempo prolongado (+ de 5 dias)”	Alta****	Forte

Quadro 5 - Sinais de alerta para encaminhamento de paciente com Febre ^{3,4,6,8,17,30}

PALAVRA-CHAVE	SINAIS DE ALERTA
FEBRE PERSISTENTE OU RECORRENTE	Febre persistente por mais de três dias em crianças e adultos e por mais de 24h em bebês com menos de 2 anos. Falta de resposta ao uso de antipiréticos. Episódios febris recorrentes em um período maior que seis meses.
DESCONFORTO CONTÍNUO	Não resolução dos sintomas relacionados com a febre, mesmo com a diminuição da temperatura corporal após três dias de tratamento. Crianças com dificuldades para ingerir líquidos ou com vômito, impossibilitando o tratamento por via oral.
ALTAS TEMPERATURAS	Temperatura acima de 40°C. Suspeita de hipertermia. Crianças com menos de três meses e temperatura real acima de 38°C.
ALTERAÇÕES DE PELE, RESPIRAÇÃO OU NEUROLÓGICOS	Aparência muito debilitada, estado mental alterado e sinais vitais muito alterados. Crianças com histórico de convulsões. Crianças com os sinais “amarelos” ou “vermelhos” como alterações cutâneas, na respiração, confusão mental, sinais de desidratação.
GRÁVIDAS E PUERPÉRIO	Febre em puérperas. Grávidas com febre persistente. Mulheres amamentando com sinais de mastite
COMORBIDADES	Febre induzida por fármacos. Suspeita de doença subjacente grave. Sistema imune comprometido (uso de corticoides, imunossuppressores, quimioterapia, HIV). Possível lesão no sistema nervoso central (histórico de lesões ou derrames).
SINAIS E SINTOMAS CONFUSOS	Sinais ou sintomas incomuns que geram preocupação. Sintomas focais de alguma infecção que requerem tratamento médico (ex. infecção urinária). Vômitos ou diarreia. Dor intensa na barriga, costas ou região supra púbica.

A alta exposição à episódios febris no primeiro trimestre da gravidez pode aumentar as chances de más-formações, aparecimento de fenda palatina e outros danos no feto, bem como a utilização de certos medicamentos também pode favorecer a ocorrência desses quadros.³⁴ Lactantes, por sua vez, podem ter febre relacionada à mastite, uma inflamação do tecido mamário, caracterizada por vermelhidão, calor, inchaço e dor.³⁵ A febre induzida por fármacos pode acontecer, principalmente, em pacientes idosos, em uso de polifarmácia e pessoas vivendo com HIV.^{36,37}

Monitoramento dos Resultados

A avaliação dos resultados da terapia farmacológica e não farmacológica é feita pela reavaliação completa do paciente, analisando a adesão, segurança, efetividade das intervenções e possível necessidade de encaminhamento médico. A diminuição da temperatura com o uso de antipiréticos normalmente ocorre logo na administração da primeira dose. No entanto, a efetividade do tratamento deve ser avaliada após pelo menos um dia de uso para avaliação da diminuição real da temperatura.^{36,10}

Nas situações de automonitoramento, é importante instruir a família sobre a forma correta de mensurar a temperatura, considerando a idade e a preferência do indivíduo quanto a via de mensuração. Lembre-se de recomendar que a temperatura seja medida sempre com o mesmo aparelho e no

mesmo local, a fim de garantir a correta comparação entre as temperaturas ao longo do dia.^{3,6}

Alguns estudos apontaram que a temperatura corporal em crianças é eficientemente mensurada usando um termômetro timpânico (ouvido), bem como termômetros axilares digitais. Os termômetros orais são recomendados apenas caso a criança tenha idade o suficiente para colaborar com o procedimento de mensuração. A via retal, apesar de apresentar uma mensuração de temperatura mais confiável, é um método invasivo e não é recomendado de maneira rotineira. Os termômetros sem contato (infravermelho) devem ser utilizados com atenção dada sua maior possibilidade de erro de operação, embora tendam a ser os mais utilizados atualmente e possuam maior número de lançamentos e inovação.^{1,17,53,67}

Contribuições dos autores

APC, APOB, BMCSA, RMP, LBPB, FMQ, MMB, NGMJ, RFL, TMR e RSS foram responsáveis pela concepção do projeto, análise dos dados e redação do manuscrito; RFL, TMR e RSS foram responsáveis pela revisão e aprovação do manuscrito.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse em relação a este trabalho.

Editores responsáveis

Mauro Castro e Masurquede de Azevedo Coimbra.

Referências

1. Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. Post TW, editor. Waltham (MA): UpToDate; 2020. [acesso em 04 ago 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management>
2. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(200):1–10. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944485/>
3. Conselho Federal de Farmácia. Guia de Prática Clínica: sinais e Sintomas não específicos - Febre. . Brasília: Conselho Federal de Farmácia; 2018. 122 p. [acesso em 04 ago 2023]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/GuiaFebre.pdf>
4. Baos V, Dáder MJF. Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores. 2008. p. 224. [acesso em 05 set 2023]. Disponível em: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/33050>
5. Dinarello CA, Porat R. Pathophysiology and treatment of fever in adults. Post TW, editor. Waltham (MA): UpToDate; 2018. [acesso em 05 set 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults>
6. American Pharmacists Association. Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self Care. 16th ed. Young LL, editor. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2009. 1050 p.
7. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127(3):580–7. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/127/3/e20103852/65016/Fever-and-Antipyretic-Use-in-Children>
8. Trainor JL, Stamos JK. Fever without a localizing source. *Pediatr Ann*. 2011;40(1):21–5. [acesso em 10 set 2023] Disponível em: <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/00904481-20101214-06> <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/00904481-20101214-06>
9. Thompson AP, Nesari M, Hartling L, Scott SD. Parents' experiences and information needs related to childhood fever: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2019 [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738399119304409?via%3Dihub>
10. Harrison MB, Legare F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *Can Med Assoc J [Internet]*. 2010 Feb 9;182(2):E78–84. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.081232>
11. ADAPTE Collaboration. Guideline Adaptation : A Resource Toolkit. Version 2.0. 2009;1–95.
12. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II instrument. 2009.
13. Brouwers MC, Spithoff K, Lavis J, Kho ME, Makarski J, Florez ID. What to do with all the AGREEs? The AGREE portfolio of tools to support the guideline enterprise. *J Clin Epidemiol*. 2020;125:191–7. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435620301116>
14. Vaz JM, Alves BM, Duarte DB, Marques LA, Santana RS. Quality appraisal of existing guidelines for the management of headache disorders by the AGREE II's method. *Cephalalgia*. 2021 Aug 18;033310242110372. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03331024211037297>
15. Malmivaara A. Methodological considerations of the GRADE method. *Ann Med*. 2015 Jan 2;47(1):1–5. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2014.969766>
16. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med*. 2013 Feb 28;6(1):50–4. [acesso em 16 ago 2023]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jebm.12018>
17. Green R, Jeena P, Kotze S, Lewis H, Webb D, Wells M. Management of acute fever in children: Guideline for community healthcare providers and pharmacists. *South African Medical Journal*. 2013;103(12):948–54. [acesso em 18 set 2023]

- 2023]. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/samj/article/view/98340>
18. Scrase W, Tranter S. Improving evidence-based care for patients with pyrexia. *Nursing standard*. 2011;25(29):37–41.
 19. Wilkinson A. Pre-hospital assessment of a child under one year old with fever. *Emergency Nurse*. 2017;24(10):28–32. [acesso em 22 set 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279094/>
 20. Neblett M. Avaliação da cefaleia aguda em adultos. *BMJ Best Practice*. 2020. [acesso em 26 set 2023]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/9>
 21. Collins T. Cefaleia enxaquecosa em adultos. *BMJ Best Practice*. 2018. [acesso em 22 set 2023]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/10#:~:text=Summary,costuma%20ser%20subdiagnosticada%20e%20subtratada>.
 22. Green M, Colman R. Cefaleia tensional. *BMJ Best Practice*. 2018. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/12>
 23. Dynamed. Record No. T114773, Headache - Approach to the Adult Patient. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018.
 24. Dynamed. Record No. T114718, Migraine in Adults. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018.
 25. Wootton R, Wippold II F, Whealy M. Evaluation of headache in adults. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020.
 26. BASH. National headache management system for adults. 2019; [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://headache.org.uk/wp-content/uploads/2023/02/bash-guideline-2019.pdf>
 27. Cvetković VV, Kes VB, Šerić V, Solter VV, Demarin V, Jančuljak D, et al. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches - 2012 uptodate. *Acta Clin Croat*. 2012;51(3):323–78. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://hrcak.srce.hr/clanak/157828>
 28. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. *Danish Headache Society*, 2nd Edition, 2012. *Journal of Headache and Pain*. 2012;13(SUPPL. 1). [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10194-011-0402-9>
 29. Ames NJ, Powers JH, Ranucci A, Gartrell K, Yang L, VanRaden M, et al. A systematic approach for studying the signs and symptoms of fever in adult patients: The fever assessment tool (FAST). *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):1–11. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12955-017-0644-6>
 30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management (NICE Guideline No 143). 2019.
 31. Ishimine P. Avaliação da febre em crianças. *BMJ Best Practice*. 2019;71. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/692#:~:text=Febre%20geralmente%20C3%A9%20definida%20como,seus%20cuidadores%20procuram%20atendimento%20m%C3%A9dico>.
 32. Cuddy MLS. The effects of drugs on thermoregulation. *AACN Clin Issues*. 2004;15(2):238–53. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://aacnjournals.org/aacnacconline/article-abstract/15/2/238/14115/The-Effects-of-Drugs-on-Thermoregulation>
 33. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct;374(9698):1339–50. [acesso em 23 set 2023]. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(09\)61208-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(09)61208-3)
 34. Blank D. Febre e febrefobia: educação, abordagem e manejo. In: Ferreira JP, editor. *Pediatria Prática*. São Paulo: Editora dos Editores; 2020. p. 1–12.
 35. Meremikwu MM, Oyo-Ita A. Physical methods versus drug placebo or no treatment for managing fever in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(2). [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://www.cochrane.org>

- chranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004264/full
36. Peetoom KKB, Smits JJM, Ploum LJL, Verbakel JY, Dinant GJ, Cals JWL. Does well-child care education improve consultations and medication management for childhood fever and common infections? A systematic review. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):261–7. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/102/3/261.short>
 37. Anheyer D, Leach MJ, Klose P, Dobos G, Cramer H. Mindfulness-based stress reduction for treating chronic headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2019 Apr 4;39(4):544–55. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102418781795>
 38. Sharpe L, Dudeney J, Acdc W, Nicholas M, Mcphee I, Baillie A, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. 2019 [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012295.pub2/full>
 39. Nielsen A. Acupuncture for the Prevention of Tension-Type Headache (2016). *Explore*. 2017;13(3):228–31. [acesso em 20 set 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550830717300551>
 40. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1318–25.
 41. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012;13 Suppl 2. [acesso em 17 set 2023]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>
 42. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): On behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. *J Headache and Pain*. 2019;20(1):1–52. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s10194-018-0899-2>
 43. *Toward Optimized Practice. Primary care management of headache in adults: clinical practice guideline: 2nd edition. Toward Optimized Practice*. 2016;(September):1–76.
 44. Worthington I, Pringsheim T, Gawell MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Canadian J Neurol Sci*. 2013;40(Suppl. 3). [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/canadian-headache-society-guideline-acute-drug-therapy-for-migraine-headache/A3FDF4DB5C49E3A305C81F1DA1A17E30>
 45. *Dynamed. Record No. T259237, Migraine - Treatment of Acute Attack in Adults*. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018.
 46. *Dynamed. Record No. T114522, Tension-type Headache*. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018.
 47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010. *Rename 2010*. [acesso em 10 set 2023]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf
 48. *DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. T905351, Antipyretics for Fever in Children; 2018; Registration and login required*.
 49. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):1–18. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122918>
 50. Oliveira EA de, Bertoldi AD, Domingues MR, Santos IS, Barros AJD. Uso de medicamentos do nascimento aos dois anos: Coorte de Nascimentos de Pelotas, RS, 2004. *Rev Saúde Pública*. 2010 Aug;44(4):591–600. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rsp/v44n4/02.pdf>
 51. Pizzol T da SD, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Arrais PSD, Ramos LR, et al. Use of medicines and other products for therapeutic purposes among children in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2016;50.[acesso em 08 out

- 2023]. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rsp/v50s2/0034-8910-rsp-s-2-S01518-87872016050006115.pdf
52. Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 Jun 5;7. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00217/full>
53. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, Principi N, Longhi R, Tovo PA, et al. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J Pediatr*. 2016.
54. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(6):585–8. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090379813000652>
55. Henrich W, Agadoa L, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: Summary and Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1996;27:162–5. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272638696900463>
56. McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(2):101–12. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691812000091>
57. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging st. *Clin Ther*. 2005;27(7):993–1003. [acesso em 20 ago 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291805000950>
58. Hersh E V, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: A critical assessment. *Clin Ther*. 2000;22(5):500–48. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291800800430>
59. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94. [acesso em 10 out 2023]. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/JGS.15767>
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3rd ed. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 250 p. [acesso em 14 out 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf
61. Centers of Disease Control and Prevention. Chikungunya: Clinical management in dengue-endemic areas. 2014 [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: https://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/chikv_dengueendemic.pdf
62. Brasil. Ministério da Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Fundação Nacional de Saúde. 2002;20.
63. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Paracetamol (Tylenol) Bula Profissional. 2022.
64. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dipirona (Novalgina) Bula Profissional. 2022.
65. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ibuprofeno (Advil) Bula Profissional. 2022.
66. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ácido Ácido Acetilsalicílico (Aspirina) Bula Profissional. 2022
67. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBS-CO Information Services. 1995 – Record No. T543857, Temperature Measurement in Infants and Children. 2018; Registration and login required. [acesso em 10 out 2023].

