

**EFEITO TERMORREGULADOR DOS
ANTIPIRÉTICOS EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM LESÕES
NEUROLÓGICAS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

**THERMOREGULATORY EFFECT OF
ANTIPYPTICS IN PATIENTS
HOSPITALIZED WITH NEUROLOGICAL
INJURIES: A REVIEW OF
THE LITERATURE**

Elaine Cristina Birssi

UEM -Universidade Estadual de Maringá
elainebirssi@gmail.com

Aline Macedo

UEM -Universidade Estadual de Maringá
macedo.bbs@gmail.com

Helenton Cristhian Barrena

UEM -Universidade Estadual de Maringá
hcbton@yahoo.com.br

Sônia Trannin de Mello

UEM -Universidade Estadual de Maringá
stmello@uem.br

Resumo

A hipertermia é um estado febril que normalmente está presente em pacientes hospitalizados com diagnóstico conclusivo de lesões neurológicas de diversas origens. O aumento da temperatura corporal, pode impactar negativamente na recuperação do dano tecidual que foi acometido. O tratamento da hipertermia geralmente é realizada a nível hospitalar com a introdução de doses estabelecidas de fármacos antipiréticos ou através de intervenções físicas. No entanto o paciente pode ser resistente ao tratamento farmacológico, agravando o quadro clínico e com isso podendo levar a sequelas definitivas ou até mesmo a morte. O diagnóstico precoce e correto seria o fator crucial para a escolha do fármaco no controle da hipertermia de origem não infecciosa, favorecendo a recuperação do paciente com êxito e impedindo o uso desnecessário de algumas classes medicamentosas que pudessem gerar algum tipo de dano ao paciente bem como favorecendo a redução da permanência e custos na unidade de internação hospitalar. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização de fármacos antipiréticos no tratamento do estado febril não infeccioso de pacientes hospitalizados com diagnóstico de lesões neurológicas de diversas origens.

Palavras-chave: Fármacos Antipiréticos; febre não infecciosa; hipotálamo; Injúria neurológica.

Abstract

Hyperthermia is a febrile condition that is usually present in hospitalized patients with a conclusive diagnosis of neurological lesions of diverse origins. The increase in body temperature may negatively impact the recovery of the tissue damage that was affected. The treatment of hyperthermia is usually performed at the hospital level with the introduction of established doses of antipyretic drugs or through physical interventions. However, the patient may be resistant to pharmacological treatment, aggravating the clinical condition and with this, leading to definitive sequelae or even death. Early and correct diagnosis would be the crucial factor for the choice of drug in the control of hyperthermia of noninfectious origin, favoring the recovery of the patient successfully and preventing the unnecessary use of some drug classes that could generate some type of harm to the patient as well favoring the reduction of the permanence and costs in the hospitalization unit. Therefore, the objective of this work was to carry out a bibliographic review on the use of antipyretic drugs in the treatment of noninfectious febrile state of hospitalized patients diagnosed with neurological lesions of different origins.

Key-words: Antipyretic drugs; non-infectious fever; hypothalamus; Neurological injury.

1. INTRODUÇÃO

Os termos hipertemia, pirexia ou febre, ainda não apresentam uma definição universalmente aceita. Tem sido utilizado como padrão para classificar um paciente em estado febril temperatura corporal de 38,3°C ou mais. O aumento da temperatura corporal, também está relacionado ao ciclo circadiano dos seres vivos, numa variação aproximada de 24 horas do dia. Em humanos a temperatura é regulada principalmente por fatores endógenos localizado no núcleo supraquiasmático, onde o ritmo circadiano é modificado pelo mecanismo termorregulatório que controla a produção ou perda de calor. Distúrbios fisiológicos de várias origens podem modificar os padrões circadianos normais e afetar múltiplos sistemas orgânicos. Onde a avaliação e o acompanhamento clínico auxilia na investigação e no controle de possíveis alterações que possam intensificar o aumento ou a redução da temperatura corporal. (BOHMAN; LEVINE, 2014; BENGUALID et al. 2015; RINCON et al. 2015).

A febre caracteriza-se como um marcador importante no diagnóstico de diversas doenças, o acompanhamento constate é uma ferramenta indispensável na avaliação da evolução diária do paciente para novas condutas médicas. O estado febril é considerado “benéfico” como um mecanismo fisiológico de defesa, sendo uma resposta adaptativa do corpo a uma variedade de estímulos infecciosos ou inflamatórios, o qual combina respostas endócrinas, autônomas e comportamentais coordenadas pelo hipotálamo, região termorreguladora do cérebro. O hipotálamo apresenta uma população distinta de neurônios que respondem a elevação ou a diminuição da temperatura corporal causada principalmente pela ação de pirogênicos (MORTOLA, 2016; PREUBNER et al. 2017).

Acidente vascular cerebral, seja isquêmico e/ou hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral e traumatismo cranioencefálico estão associados a altas taxas de mortalidade no Brasil e no mundo. Normalmente, pacientes com danos neurológicos causados pelas situações acima, apresentam estado febril não infeccioso que conseqüentemente proporciona o aumento do metabolismo cerebral contribui para a hipertensão intracraniana podendo potencializar as lesões cerebrais pré existentes, acarretando danos permanentes ou até mesmo levando-os a morte (PICETTI et al., 2014; PICETTI et al., 2016; STRETTI et al., 2014; BONDES et al., 2015; MEIER et al., 2017).

A febre é um sintoma comum em aproximadamente 80% dos pacientes hospitalizados, dentre esta porcentagem, estima-se que 35% é caracterizada como febre

infecciosa e a outra parte como não infecciosa, onde se encontram os pacientes com lesões neurológicas. O correto diagnóstico das causas do estado febril permite que os profissionais de saúde obtenham condutas farmacológicas adequadas que possam proteger o sistema nervoso contra os efeitos nocivos do aumento exacerbado da temperatura corporal. (SAXENA et al., 2015; ZAWADZKA et al., 2017). O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização de fármacos antipiréticos no tratamento do estado febril não infeccioso de paciente hospitalizados com diagnóstico de lesões neurológicas de diversas origens.

2. DESENVOLVIMENTO

Histórico

A terapia antipirética vem acompanhando a humanidade desde o seus primórdios, não havendo uma data pré-estabelecida sobre o seu surgimento. A cerca de aproximadamente 323 anos aC, os médicos tratavam seus pacientes em estado febril receitando banhos frios como medida não farmacológica para o resfriamento corporal e conseqüentemente auxílio na redução da temperatura, conduta que ainda é realizada até os dias atuais (MACKOWIAK et al. 2000; WICK, 2012).

O histórico do tratamento farmacológico dos antipiréticos advém da utilização de uma série de extratos de vegetais, sendo a salicina, princípio ativo contido na casca do salgueiro, o mais utilizado em prescrições feitas por Hipócrates para tratar a febre e aliviar os sintomas de dor. Quimicamente é caracterizada como glicosídeo, um metabólito secundário da planta, uma estrutura fenólica simples. A primeira descrição científica da utilização efetiva do extrato da casca do salgueiro com propriedades antipiréticas se deu pelo Reverendo Edward Stone, em 1763. Já em 1829, o farmacêutico Francês Henri Leroux foi o primeiro a isolar a salicina na forma pura do salgueiro branco (*Salix alba*) e demonstrar sua atividade antipirética. Após quase dez anos, Raffaele Piria, um químico Italiano, hidrolisou a salicina, desenvolvendo por tanto um novo composto químico o salicílico ácido (SPOONER et al.1976; MACKOWIAK et al. 2000) (figura 1).

Em 1874 dois alemães, Kolbe e Lautemann conseguiram sintetizar a estrutura química comercial do ácido salicílico, ganhando fama como alternativa para o tratamento antipirético e várias condições inflamatórias, porém, logo foi taxado como um fármaco causador de inúmeros

efeitos indesejados como sabor desagradável, irritação estomacal associado ou não à náuseas e vômitos, sangramentos, distúrbios auditivos (zumbidos), broncoespasmos, angioedema, Síndrome de Reye entre outros, o que levou à redução da sua popularidade e consequentemente sua utilização (QURESHI; DUTHIE, 2015).

No mês de Agosto de 1897 Felix Hoffman colaborador da empresa Friedrich Bayer and Co. mundialmente conhecida como Bayer, fabricante de corantes porém com pesquisas voltadas para produtos farmacêuticos, sintetizou o ácido acetilsalicílico patentando a nova droga de “Aspirina”. Este se tornou o antipirético, analgésico e antiagregante plaquetário mais consumido em todo mundo, alavancando os lucros da empresa e disparando o gatilho para a síntese de outras novas moléculas com propriedades antipiréticas e analgésicas como: antifebrina, acetalinida, fenacetina, amidopirina, acetaminofeno, fenilbutazona, fenamatos e indometacina entre outros (MACKOWIAK et al. 2000; SCHKOK, 2009).



Salix alba

Figura 1 – *Salix alba*, suas folhas e seu principal composto (ácido salicílico)

Fonte: modificado de (QURESHI et al. 2015).

Farmacologia dos principais antipiréticos

Atualmente existem vários medicamentos direcionados ao tratamento da hipertermia, sendo eles denominados antipiréticos ou antitérmicos. Os fármacos mais comuns e utilizados no controle do estado febril são: IBUPROFENO, ASPIRINA, PARACETAMOL, E DAPIRONA (GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Ibuprofeno

O Ibuprofeno é um fármaco derivado do ácido fenilpropiónico, com ação antitérmica ou antipirética, analgésica e anti-inflamatória. Apresenta como mecanismo de ação, atuar no metabolismo do ácido araquidônico, inibindo as cicloxigenases, resultando no bloqueio da síntese de prostaglandina e tromboxano, sem interferir na via das lipoxigenases. Age diretamente nas enzimas Cox1 e Cox2, porém não impede a formação de leucotrienos pela via das lipoxigenases. Como antitérmico sua ação está direcionada no impedimento da formação de prostaglandinas principalmente do tipo 2 nas regiões periventriculares e perto do hipotálamo (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Farmacocineticamente apresenta início de ação entre 15 a 30 minutos, pico plasmático é atingido duas horas após a ingestão via oral; metabolização hepática pela enzima CYP450: Substrato 2C9; excreção renal (< 1% inalterado); tempo de ação de seis a oito horas; tempo de meia vida 1.8 – 2 horas. (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Aspirina (ácido acetilsalicílico)

O ácido acetilsalicílico (AAS), popularmente conhecido como aspirina é um fármaco derivado da salicina, presente em alguns extratos de planta, com ação antitérmica ou antipirética, analgésica e anti-inflamatório, e possui como mecanismo de ação a inibição irreversível das enzimas Cox1 e Cox2, com maior afinidade a Cox1, justificando uma gama de efeitos indesejados (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Farmacocineticamente apresenta início de ação entre 30 a 60 minutos, o pico plasmático é atingido duas horas após a ingestão via oral; metabolização hepática (salicilato) pela enzima CYP450, intestino e plasma (aspirina); excreção renal; tempo de ação de quatro a seis horas; tempo de meia vida 2 – 6 horas. (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Paracetamol (Acetaminofeno)

O Paracetamol é um fármaco derivado do paraminofenol, com ação antitérmica ou antipirética, analgésica e anti-inflamatória. Apresenta como mecanismo de ação, atuar no

metabolismo do ácido araquidônico, inibindo as cicloxigenases, resultando no bloqueio da síntese de prostaglandina e tromboxano, sem interferir na via das lipoxigenases. Age diretamente nas enzimas Cox1 e Cox2, porém não impede a formação de leucotrienos pela via das lipooxigenases. (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Farmacocineticamente apresenta início de ação próximo de 30 minutos; o pico plasmático é atingido duas a três horas após a ingestão via oral; metabolização hepática pela enzima CYP450: substrato 1A2, 2E1; excreção renal (5-10% inalterada); tempo de ação de quatro a seis horas; tempo de meia vida 2 – 4 horas; Metabólitos tóxicos se acumulam na insuficiência renal (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Dipirona (Metamizol)

A dipirona é um fármaco derivado da fenilpirazolona, com ação antitérmica ou antipirética e analgésica. Apresenta como mecanismo de ação, atuar no metabolismo do ácido araquidônico, inibindo as cicloxigenases, resultando no bloqueio da síntese de prostaglandina e tromboxano, sem interferir na via das lipoxigenases. Age diretamente nas enzimas Cox1 e Cox2, porém não impede a formação de leucotrienos pela via das lipooxigenases. (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Farmacocineticamente apresenta início de ação entre 30 a 60 minutos; o pico plasmático é atingido em duas horas após a ingestão via oral; metabolização hepática; excreção renal; tempo de ação de quatro a seis horas; tempo de meia vida aproximado de 2 horas. (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Apesar da população brasileira ter a dipirona como um medicamento utilizado em larga escala em hospitais, por via endovenosa, e em domicílio, pela via oral, com o objetivo de controlar a hipertermia, é importante salientar que este medicamento não é aceito e comercializado no mundo todo. Existem alguns estudos que comprovam a ocorrência de agranulocitose e anemia aplástica, que barram seu consumo em países como Estados Unidos, Reino Unido e Canadá (RANG et al., 2007; GOODMAN e GILMAN, 2010; DOS SANTOS, 2013; ANVISA, 2019).

Controle da temperatura corporal e caracterização de estado febril e da febre

O hipotálamo, parte do diencéfalo, localiza-se nas paredes do III ventrículo, abaixo do sulco hipotalâmico, que o separa do tálamo. Apesar de apresentar área muito pequena possui uma variedade de funções que visam o controle da homeostase. Para regular a temperatura corporal utiliza-se de informações de neurônios que funcionam como termorreceptores, bem como de termorreceptores periféricos, ambos atuam como um termostato capaz de detectar as variações de temperatura do sangue, ativando mecanismo de perda ou de conservação de calor (MACHADO et al.; HAERTEL et al., 2014).

A temperatura corporal do ser humano sofre variação ao longo do ciclo de 24 horas devido a fatores como condições emocionais, idade, ciclo menstrual nas mulheres, dieta alimentar, tipo de roupa, temperatura ambiental, patologias diversas, prática de exercício físico e o ritmo circadiano, sendo este caracterizado por apresentar pico máximo e mínimo de temperatura ao longo das 24 horas (SALGADO et al., 2014).

A temperatura corpórea pode ser aferida várias vezes ao dia em regiões definidas do corpo como a via oral, via retal e axilar, utilizando equipamentos específicos denominado termômetro de mercúrio ou equipamentos eletrônicos digitais, obtendo valores que podem classificar a temperatura em diversas escalas conforme apresentado na tabela 1 (SALGADO et al., 2014).

✓ Normotermia.....	36,0°C a 37°C
✓ Hipotermia.....	Abaixo de 36,0°C
✓ Temperaturas subfebris.....	37,0°C a 37,5°C
✓ Febre baixa.....	37,5°C a 38,5°C
✓ Febre Moderada.....	38,5°C a 39,5°C
✓ Febre Alta.....	39,5°C a 40,5°C
✓ Febre muito alta.....	Acima de 40,5°C

Tabela 1 – Classificação da variação da temperatura corpórea

Lesões neurológicas de diversas origens

O trauma crânio encefálico de diversas origens (trauma cerebral, hemorragia subaracnóideia, AVC isquêmico, AVC hemorrágico, tumor cerebral entre outras complicações neurológicas) são classificados como lesão física inicial e/ou primária, pode ser derivado de

fraturas no crânio, rupturas cerebrais, lesões axonais difusa e epidural ou hematomas subdurais. Esses danos podem ocorrer de forma imediata e na condição irreversível, dependendo do tipo e da intensidade da lesão (DIPPEL, et al., 2003; SANTOS et al., 2017).

Já a febre neurogênica pode ser resultante de vários tipos de lesões diferentes na região do hipotálamo ou cérebro, assim pode estar associada ao tromboembolismo venoso, colecistite acalculosa, utilização de alguns tipos de medicamentos por exemplo fenitoína, barbitúricos e antibióticos que podem ocasionar hipersensibilidade ou reações químicas gerando produção de calor e acarretando em aumento anormal da temperatura corporal (SPENCER, 2015; GAITHER et al., 2017).

O estado febril está presente em 80% dos pacientes que apresentam alterações neurológicas, sendo um marcador expressivo principalmente da fase aguda da lesão e marcante nos primeiros dias do acometimento tecidual, podendo estar associado a piores resultados, sendo um indicativo de internação e permanência longa em unidade de terapia intensiva (UTI) (GAITHER et al., 2017; LACERDA et al., 2018).

A presença de lesões neurológica está associada ao desequilíbrio na homeostase iônica (cálcio, potássio, sódio etc), aumento da liberação de aminoácidos excitatórios, aumento de glutamato, produção de radicais, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica agravando o edema, aumento da degradação de proteínas do citoesqueleto, aumento de pressão intracraniana e conseqüentemente o aumento do gasto metabólico entre outros. Esses fatores quando desencadeados podem resultar no aumento da perda neuronal, caracterizando danos secundários e contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade após as lesões. Diante dessas condições clínicas, as intervenções farmacológicas com a introdução de antipiréticos para o controle dos picos febris é a primeira escolha, porém muitas vezes resistentes para alguns pacientes, não obtendo o efeito desejado e com isso podendo agravar ainda mais o quadro clínico (RODRIGUES et al., 2017; LACERDA et al., 2018).

A importância da intervenção farmacológica para controle da hipertermia em pacientes com lesões neurológicas

A maioria dos pacientes com diagnóstico conclusivo de lesões neurológicas nas primeiras 72 horas de admissão na UTI, comumente apresentam episódios de hipertermia não infecciosa quando comparado a outros pacientes em cuidados intensivos (MEIER et al., 2017). A introdução de fármacos antipiréticos, nesses casos, torna-se a primeira escolha como

medida efetiva para o controle da hipertermia inicial, quando necessário são realizadas intervenções físicas como: cobertores de resfriamento, banho de gelo e solução salina fria, intravenosa, na tentativa de auxiliar ao máximo a redução dos picos febris, com o propósito da melhora clínica do paciente, objetivando a menor permanência no ambiente hospitalar, beneficiando tanto paciente, quanto a instituição (LEE et al., 2012; MEIER et al., 2017).

Compreendendo que a hipertermia, além de ser prejudicial ao sistema nervoso lesionado, também pode acarretar arritmias cardíacas, taquicardia, aumento da demanda de oxigênio e convulsões. É fundamental a identificação com urgência e exatidão da etiologia e início do tratamento adequado, a introdução de antipiréticos deve ser feita apenas quando a febre não for de origem infecciosa, caso contrário é fundamental e indispensável a inclusão de antibioticoterapia adequada. Porém a maior dificuldade está relacionado ao diagnóstico precoce e exato da origem da febre, evitando que tais pacientes possam utilizar antibióticos desnecessários e os riscos associado a eles como: resistência bacteriana, riscos de efeitos colaterais ao medicamento, custo elevado do serviço entre outros (LEE et al., 2012; MEIER et al., 2017).

A maioria dos trabalhos demonstram que o tratamento com antipiréticos em pacientes com lesões neurológicas associada com a hipertermia de origem infecciosa pode suprimir a resposta febril da infecção, pois acreditam-se que a febre neste casos é benéfica pois auxilia na inibição da atividade virótica ou bacteriana, por tanto a introdução do antibiótico adequado é a melhor escolha. Na tabela 2 estão mencionados a utilização dos principais antipiréticos em nível hospitalar (LEE et al., 2012; DOS SANTOS et al., 2013; ANVISA, 2019).

Efeito termorregulador dos antipiréticos em pacientes hospitalizados com lesões neurológicas:
uma revisão de literatura

Princípio ativo	Via de Adm	Dose Máxima/Dia (DMD) Adulto/Adolescente e Pediatria	Ajuste de Dose para Insuficiência Renal / Hepática	Modo de Administração VO, VSN, IV, IM, SC e VR
<p>Ibuprofeno 200 mg, 300 mg e 600 mg <u>Comprimido Simples e Revestido</u></p> <p>Ibuprofeno 200 mg, 400 mg <u>Cápsula</u></p> <p>Ibuprofeno 600 mg <u>Drágea Simples</u></p> <p>Ibuprofeno 50 mg/mL Frasco 30 mL <u>Solução Oral</u></p>	VO	<p>Adulto/Adolescente: 200 a 800 mg 4-6x (DMD: 3.200 mg/dia)</p> <p>Pediatria:(> 6 meses a 12 anos): Antipirético: 5 a 10 mg/Kg a cada 6 ou 8 horas (DMD: 40 mg/Kg)</p>	<p>IR: Uso não recomendado em pacientes que possuam problemas renais graves. Sem Necessidades de suplementar dose após hemodiálise.</p> <p>IH: Precaução aconselhada</p>	<p>VO: Administrar junto com alimentos para reduzir efeitos gastrointestinais.</p> <p>VSN: Recomenda-se suspensão oral, com a dose diluída em volume adequado de água, para diminuir a osmolaridade e facilitar a administração.</p> <p>IV: Não</p> <p>IM: Não</p>
<p>Ácido Acetilsalicílico 100mg <u>Comprimido</u></p>	VO	<p>Adulto/Adolescente: 325-650 mg, a cada 4 a 6 horas (DMD: 4 g/dia)</p> <p>Pediatria: Antipirético 10 a 15 mg/Kg a cada 4 a 6 horas (DMD: 60-80 mg/Kg/dia ou 4 g/dia.</p>	<p>IR: Clearance de creatinina (CrCl) < deve evitar o uso; Administrar a dose após hemodiálise; Sem necessidade de suplementar dose após hemodiálise.</p> <p>IH: Sem necessidade de ajustes; Evitar o uso em doença grave do fígado</p>	<p>VO: Administrar junto com alimentos para reduzir efeitos gastrointestinais.</p> <p>VSN: Administração normal do comprimido; formas farmacêuticas tamponadas e gastroresistentes não administrar.</p> <p>IV: Não</p> <p>IM: Não</p>
<p>Paracetamol 500 mg ou 750 mg <u>Comprimido</u></p>	VO	<p>Adulto/Adolescente: (> 12 anos) 500 a 1000 mg, a cada 4 a 6 horas (DMD: 4 g/dia)</p>	<p>IR: Clearance de creatinina (CrCl) 10-50 administrar a dose 6/6 horas; (CrCl) < 10 administrar a dose 8/8 horas; Sem necessidade de suplementar dose após hemodiálise.</p>	<p>VO: Administrar com ou sem presença de alimento, com 1 copo (250 mL) de água.</p> <p>VSN: Administrar solução oral via sonda.</p>

Efeito termorregulador dos antipiréticos em pacientes hospitalizados com lesões neurológicas:
uma revisão de literatura

<p>Paracetamol 32 mg/mL Frasco 60 mL <u>Suspensão Oral</u></p> <p>Paracetamol 200 mg/mL Frasco 15 mL <u>Gotas</u></p>		<p>Pediatria: (< 12 anos) Antipirético 11 a 15 Kg: 5 mL; 16-21 Kg: 7,5 mL; 22-26 Kg: 10 mL: 27-31</p> <p>Kg: 12,5 mL; 32-43 Kg: 15 mL. (DMD: 75 mg/Kg/dia)</p>	<p>IH: Considerar o decréscimo da dose conforme avaliação.</p> <p>IH grave: O uso é contraindicado</p>	<p>IV: Não</p> <p>IM: Não</p>
<p>Dipirona 500 mg <u>Comprimido</u></p> <p>Dipirona 50 mg/mL Frasco 100 mL 500 mg/mL Frasco 10 mL <u>Solução Oral</u></p>	VO	<p>Adulto/Adolescente: Antipirético via oral 500 mg a 750 mg, de 1x ao dia ou cada 6 horas. (DMD: 3000mg/dia)</p> <p>Pediatria: Antipirético via oral lactentes: 10 mg/Kg, a cada 6 horas; pré escolar: 15 mg/Kg, a cada 6 horas; escolar: 25 mg/Kg, a cada 6 horas. (DMD 500 mg/dia)</p>	<p>IR e IH: Desaconselha-se o uso de altas doses de dipirona sódica, visto que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento a curto prazo não é necessária redução de dose.</p>	<p>VO: Administrar com ou sem presença de alimentos.</p> <p>VSN: Diluir a dose em volume adequado de água (uso imediato). Administrar separadamente da dieta enteral.</p>
<p>Dipirona 300 mg <u>Supositório Infantil</u></p> <p>Dipirina 1000 mg <u>Supositório Adulto</u></p>	VR	<p>Adulto/Adolescente: 1000 mg, de 1x ao dia ou cada 8 horas.</p> <p>Pediatria: 300 mg, de 1x ao dia ou cada 6 horas</p>		
<p>Dipirona 500 mg/mL – Ampola 2 ou 5 mL <u>Solução Injetável</u></p>	IV IM	<p>Adulto/Adolescente: 1000-2500 mg, de 1 ou cada 6 horas</p> <p>Pediatria: 20-25 mg/Kg/dose, a cada 6 horas</p>		<p>IV: Bolus, diluir a dose em 10 a 20 mL de Soro fisiológico 0,9% ou Soro glicosado 5% e administrar na velocidade de 1 mL/min.</p>

IM: Sim

SC: Diluir 1 g em 10 mL de Soro fisiológico 0,9%

Tabela 2: Princípio ativo, via de administração, posologia e dose máxima diária, ajuste de dose e modo de administração.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Febre ou hipertermia é um sinal normalmente presente em pacientes com lesões neurológicas críticas em nível hospitalar, sendo sensíveis ao aumento da temperatura, podendo acarretar vários danos irreversíveis, contribuindo para a morbidade ou mortalidade do mesmo. Devido a esses fatores o diagnóstico médico correto e a inclusão do tratamento adequado será o fator crucial para a melhora do quadro clínico do paciente, isso poderá implicar na inclusão de antipiréticos quando a febre não for de origem infecciosa ou caso contrário a inserção de antibioticoperapia adequado quando a febre for de foco infeccioso.

Pacientes com o cérebro lesionado, tendem a permanecer um período de tempo maior hospitalizados devido a recuperação tecidual inspirar maiores cuidados, com isso favorece ainda mais a instalação de focos infecciosos. O manuseio diário da equipe de médicos e enfermeiros sem o devido cuidado na higienização das mãos ou até mesmo com a presença de cateteres ou sondas são uma porta de acesso facilitada para agentes patógenos. O cuidado diário e a solicitação de exames de cultura de vigilância favorece controle e a manutenção diária de novas infecções prevenindo uma possível sepse.

REFERÊNCIAS

BENGUALID, V. et al. Fever Trauma Patients Evaluation of Risk Factors, Including Traumatic Brain Injury. *American Journal of Critical Care*, v.24 n.2, p.1-10, 2015.

BONDS, B. W. et al. Predictive value of hyperthermia and intracranial hypertension on neurological outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, v.29 n.13, p.1642-1647, 2015.

BOHMAN, L.; LEVINE, J. M. Fever and therapeutic normothermia brain injury: an update. *Courrent Severe Pinion*, v.20 n.2, p.182-188, 2014.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulas de Medicamentos. Disponível em: Acesso em: 13 mai 2019.

DE OLIVEIRA SALGADO, P. Uso de métodos físicos para tratamento do diagnóstico de enfermagem de hipertermia em pacientes adultos internados em UTI: ensaio clínico controlado randomizado. 2014.

DE SOUSA RODRIGUES, M., FERNANDES L., & GALVÃO, I.M. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do AVC isquêmico: uma abordagem descritiva. *Revista de Medicina*, v.96, n.3, p. 187-192, 2017.

DIPPEL, D.W.J.; VAN BREDA, E.J.; VAN DER WERP, H. B. et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute ischemic stroke PISA, a phase II double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, v.3, n.1, p. 2, 2003.

DOS SANTOS, L.; TORRIANI, M.S.; BARROS, E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013. 1118 p.

DUTHIE, G. G.; WOOD, A. D. Natural salicylates: foods, functions and disease prevention. *Food & function*, v.2, n.9, p. 515-520, 2011.

GAITHER, J. B. et al. Body temperature after EMS transport: association with traumatic brain injury outcomes. *Prehospital Emergency Care*, v.21, n.5, p. 575-582, 2017.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. As bases da farmacologia da terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: Amgh, 2010. 2112 p.

LACERDA, I. D., DA SILVA BRITO, J., SOUZA, D.L. et al. AVE isquêmico em paciente jovem sem fatores de risco: relato de caso. *Revista de Medicina*, v.97, n.3, p. 361-367, 2018.

LEE, B. H. et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Critical care*, v.16, n.1, p. 33, 2012.

MACHADO, A.; HAERTEL, L.M. *Neuroanatomia Funcional*. 3. ed. Atheneu, 2014. 360 p. MACKOWIAK, P. A. Brief History of Antipyretic Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, v.31, Suplemento 5, p. S154-S156, 2000.

MEIER, K.; LEE, K. et al. Neurogenic Fever: Review of Pathophysiology Evaluation, and Management. *Journal of Intensive Care Medicine*, v.32 n.2, p.124-129, 2017.

MORTOLA, J. P. Gender and the circadian pattern of body temperature in normoxia and hypoxia. *Journal Respiratory Physiology&Neurobiology*, v.27 n.19, p 1-9, 2016.

PICETTI, E. et al. Intravenous paracetamol for fever control in acute brain injury patients: Cerebral and hemodynamic effects. *Clinical article – Brain Injury*, v.14, p. 1-8, 2014.

PICETTI, E. et al. Low-Dose Intramuscular Diclofenac Sodium for Fever Control in Acute Brain Injury. *World Neurosurgery*, v.95, p. 241-245, 2016.

PREUBNER, M.; GOLDAMMER, G.; NEUMANN, A. Body Temperature Cycle Control Rhythmic Alternative Splicing in Mammals. *Molecular Cell*, v.67, p. 1-14, 2017.

QURESHI, M. A.; KHATOON, F.; AHMED, S. An overview on wounds, their issues and natural remedies for wound healing. *Biochemistry & Physiology*, v.4, p. 1453-1460, 2015.

RANG, H. P.; DALE, M. M. *Farmacos antiinflamatórios e imunossupressores*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 226-47 p.

RINCON, F. et al. Brain Injury as a Risk Factor for Fever Upon. *Journal of Intensive Care Medicine*, v.30 n.2, p. 107-114, 2015.

SANTOS, J.N.P.; SILVA, C.S.; & DE OLIVEIRA C.G. Traumatismo crânio-encefálico: uma abordagem sistematizada pela enfermagem. In: Congresso Internacional de Enfermagem. 2017.

SAXENA, M. K.; TAYLOR, C.; BILLOT, L. Temperature in Acute Traumatic Brain Injury: A Randomised, Controlled Clinical Trial. Plos One Journal.pane, v.10 n.12, p.1-16, 2015.

SCHKOK, K. 100 years of successful drug discovery. The history of aspirin. Pharmazie in unserer Zeit, v.38, n.4, p. 306, 2009.

SPENCER, I. M. Febre: padrões de febre e o seu impacto na patologia. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

SPOONER, J. B; MA; MB; CHIR, B; The History and usage of Paracetamol. **Journal of International Medical Research** , v.4, n.4_suppl, p. 1-6, 1976.

STRETTI, F. et al. Body temperature affects cerebral hemodynamics in acutely brain injured patients: an observational transcranial color-coded duplex sonography study. Critical care, v.18 n.5, p. 3-9, 2014.

ZAWADZKA, M.; SZMUDA, M.; MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, M. Thermoregulation disorders of central oring – how to diagnose and treat. Anaesthesiol Intensive Ther, v.49 n.3, p. 227-234, 2017.

WICK, J. Aspirin: a history, a love Story. The Consultant Phamacist, v.27, n.5, p. 322-329, 2012.