

UDK 612.53-053.2:615.2  
DOI 10.7251/SCEPED1902055K  
COBISS-ID 8384536

REVIEW ARTICLE

## SYMPTOMATIC TREATMENT OF ELEVATED BODY TEMPERATURE IN CHILDREN

**Nada Krstovski**

*University of Belgrade - Faculty of Medicine, Serbia  
University Children's Clinic, Belgrade, Serbia*

### Abstract

An elevated body temperature/fever, is one of the most common childhood symptoms that pediatricians and other medical staff encounter. Parents are often very concerned and administer antipyretics even when there is minimal or no fever in a child. An elevated temperature is a physiological reaction by the body that exerts beneficial effects against infections and there is no evidence that it may cause neurological complications. The decision to treat fever should be on an individual basis, but with the aim of improving the child's overall comfort rather than lowering body temperature alone. Indications for the treatment of fever are shock and the presence of an associated disease that can also make a child susceptible to a fluid and electrolyte imbalance. Paracetamol and ibuprofen are the most commonly used antipyretics for both groups of children and adolescents. There is no significant difference in the safety profile and efficacy of these two drugs when administered to a previously healthy child with fever. Alternating the two antipyretics in fever management is common and more effective than the administration of each drug separately. However, this type of antipyretic administration can put children at risk from dosing errors and potentially worsen "fever phobia". Physical cooling techniques are used to treat hyperthermia and are not recommended for lowering body temperature in infants and small children. Pediatricians should promote the safe use of medications, properly labeled formulations and clear dosing instructions.

**Key words:** elevated temperature, children, antipyretics

## SIMPTOMATSKO LEČENJE POVIŠENE TEMPERATURE U DECE

Nada Krstovski

*Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija*

### Sažetak

Povišena temperatura jedan je od najčešćih simptoma u detinjstvu sa kojim se sreću pedijatri i drugo medicinsko osoblje. Roditelji su često veoma zabrinuti i daju antipiretike čak iako je temperatura minimalno povišena ili je uopšte nema. Povišena temperatura je fiziološki odgovor koji ispoljava korisne efekte u borbi protiv infekcije i nema dokaza da uzrokuje neurološke komplikacije. Odluka o snižavanju povišene temperature treba da bude individualna sa ciljem da se postigne sveukupna udobnost febrilnog deteta pre nego sama normalizacija temperature. Indikacije za lečenje povišene temperature su šok, prisustvo pridružene bolesti zbog koje su povećani metabolički zahtevi, disbalans tečnosti i elektrolita. Najčešće upotrebljavani antipiretici u dece i adolescenata su paracetamol i ibuprofen. Ne postoji značajna razlika u sigurnosnom profilu i efikasnosti ova dva leka kada se primenjuju u prethodno zdravog deteta sa povišenom temperaturom. Naizmenična primena ova dva leka je česta i efikasnija u odnosu na pojedinačnu primenu svakog leka ponaosob. Međutim ovaj način primene antipiretika može dovesti do uzimanja neadekvatne doze lekova i promovise fobiju od povišene temperature. Fizičke metode snižavanja temperature se koriste za lečenje hipertermije i ne preporučuju se za snižavanje temperature u odojčadi i dece. Pedijatri treba da promovišu sigurnu primenu lekova primenom jednostavnih formulacija leka i jasnim doznim instrukcijama.

**Ključne reči:** povišena temperatura, deca, antipiretici

### Uvod

Povišena temperatura je jedan od najčešćih simptoma koji se viđa u pedijatrijskoj praksi i prema nekim procenama čini jednu trećinu svih simptoma uopšte.<sup>1,2</sup> Ona je jedan od najčešćih razloga za dolazak u hitnu pedijatrijsku ambulantu i prekomernu ili neadekvatnu upotrebu antipiretika.

Upotreba antipiretika u febrilnog deteta bi trebalo da počne razmatranjem koji su ciljevi terapije. Lečenje povišene temperature nema za cilj postizanje normotermije već uspostavljanje boljeg opšteg stanja. Najveći broj pedijatara primećuje da febrilno dete ima poremećaj na nivou aktivnosti, spavanja i ponašanja uz smanjen oralni unos.<sup>3</sup> Osim

toga, antipiretici imaju i druga svojstva, uključujući i analgeziju, koja može poboljšati ukupan klinički efekat. Bez obzira na tačan mehanizam delovanja, mnogi lekari preporučuju antipiretike sa uverenjem da utiču na poboljšanje opšteg stanja sa sledstvenim poboljšanjem aktivnosti, uzimanja obroka i smanjenje razdražljivosti. Zbog ovih efekata neophodno je savetovati roditelje da se usredsrede na praćenje promena u aktivnosti-ma deteta, znake ozbiljnih bakterijskih infekcija i održavanje odgovarajuće hidracije.

Želju za poboljšanjem ukupne udobnosti febrilnog deteta treba izvagati u odnosu na želju da se temperatura prosto normalizuje. Izvestan broj roditelja je previše zabrinut i ima nerealne strahove od povišene temperature i njenih mogućih neželjenih efekata što se u literaturi definiše kao fobija od povišene temperature.<sup>1</sup> Najveći strahovi su vezani za moguću pojavu konvulzija, oštećenje mozga i smrt.<sup>1,4</sup> Ne postoji jasno uspostavljena korelacija između povišene temperature i ovih komplikacija, ali i pored toga postoji nepotrebna želja kod roditelja za uspostavljanjem normotermije primenom agresivnog lečenja. Nema dokaza da deca sa povišenom temperaturom (ne odnosi se na hipertermiju) imaju povećan rizik od nepovoljnih ishoda, zbog oštećenja mozga.<sup>5</sup> Hipertermija je retka pojava, patofiziološki se radi o neuspehu normalne homeostaze (nema promene u setovanju hipotalamusa) koja dovodi do oslobađanja toplote koja se ne može odstraniti.<sup>6</sup> Karakteristike hipertermija su vruća, suva koža i poremećaj centralnog nervnog sistema koji se manifestuje delirijumom, konvulzijama i komom.<sup>6</sup> Hipertermija se mora hitno lečiti, jer se na temperaturama iznad 41°C do 42°C, javljaju štetni fiziološki efekti.<sup>5</sup>

Većina lekara veruje da je rizik od nepovoljnih ishoda toplote povećan s temperaturom iznad 40°C, iako to nije opravdano.<sup>6</sup> Nema dokaza da samo smanjenje temperature smanjuje morbiditet i mortalitet. Mogući izuzeci su deca sa hroničnim bolestima čije su metaboličke rezerve ograničene ili kritično obolela deca koja ne tolerišu povećane metaboličke zahteve u toku povišene temperature. Takođe nema dokaza da primena antipiretika prevenira rekurentne febrilne konvulzije.<sup>5</sup>

I pored toga što nema dokaza izvestan broj pedijataru rutinski preporučuje antipiretike pre vakcinacije kako bi se smanjile febrilne reakcije.<sup>7</sup> Treba imati u vidu da se u literaturi nalazi podatak da postoji mogućnost smanjenog imunog odgovora u dece koja su preventivno primala antipiretik.<sup>8</sup>

Iako su podaci o stvarnim rizicima povišene temperature i prednostima primene antipiretika ograničeni kao razuman terapijski cilj se postavlja poboljšanje opšteg stanja deteta. U ovom trenutku, ne postoje dokazi da samo snižavanje temperature treba da bude indikacija za primenu antipiretika (prilog 1).

## Primena antipiretika

Paracetamol i ibuprofen su lekovi koji se preporučuju kao antipiretici u dečjem uzrastu.<sup>8</sup> Primena acetilsalicilne kiseline se ne preporučuje u dece mlađe od 15 godina zbog udruženosti sa Rajovim sindromom (prilog 1)<sup>9</sup>.

## Paracetamol

Paracetamol se daje u dozi od 10 do 15 mg/kg po dozi na svakih 4 do 6 sati. Tipično, početak delovanja nastaje u roku od 30 do 60 minuta. U oko 80% dece pad temperature nastaje unutar tog perioda (tabela 1). Nema dokaza da primena inicijalne udarne doze od 30mg/kg peroralno ili 40 mg/kg rektalno povećava efikasnost antipiretika.<sup>10,11</sup> Veće rektalne doze se često koriste intraoperativno, ali se ne preporučuju za upotrebu u rutinskoj kliničkoj praksi.<sup>11</sup> Primena viših udarnih doza može dovesti do konfuzije u doziranju što stvara potencijalne uslove za nastanak hepatotoksičnosti.

## Ibuprofen

Upotreba ibuprofena je u porastu, jer se čini da ima duži klinički efekat (tabela 1). Istraživanja efikasnosti paracetamola i ibuprofena su dala različite rezultate. Nedavno ispitivanje je pokazalo da je antipiretički efekat ibuprofena brži i dugotrajniji nego paracetamol, ali ove razlike nisu bile klinički relevantne. Postoji konsenzus da su oba leka efikasna u snižavanju temperature tela u poređenju sa placebo, da je ibuprofen (10 mg/kg po dozi) barem jednako efikasan kao i paracetamol, pa možda čak i efikasniji.<sup>11</sup> Studije su pokazale da su visina temperature i uzrast primarne odrednice koje utiču na efikasnost antipiretika. Ne postoje studije koje su ispitivale uticaj primene antipiretika na opšte stanje deteta.

**Tabela 1. Karakteristike antipiretika**

	Paracetamol	Ibuprofen
Pad temperature, °C	1-2	1-2
Početak delovanja, h	<1	<1
Maksimum delovanja leka, h	3-4	3-4
Trajanje delovanja leka, h	4-6	6-8
Doza	10-15 mg/kg svakih 4 h do 6 h (ukupno 5 doza)	10 mg/kg svakih 6 h
Maksimalna dnevna doza	90 /mg/kg/dan	40 mg/kg
Maksimalna adultna dnevna doza	4 gr/dan	2,4 gr/dan
Rutinski se ne daje deci mlađoj od:	3 meseca	6 meseci

## Kombinovana terapija

U praksi se često koristi kombinovano davanje paracetamola i ibuprofena za kontrolu povišene temperature.<sup>12</sup> Iako ova istraživanja daju izvesne dokaze da je kombinovana terapija efikasnija u snižavanju temperature, ostaje pitanje u kojoj meri je ona netoksična i u kojoj meri dovodi do poboljšanja opšteg stanja što je primarni cilj lečenja. Mogućnost da roditelji neće dobiti adekvatan savet povećava šansu za predoziranje i toksične pojave.<sup>13</sup> Konačno, ova praksa promovise temperaturnu fobičnost koja je već prisutna. (prilog 1)

## Neželjena dejstva

Paracetamol i ibuprofen spadaju u medikamente sa povoljnim bezbednosnim profilom.<sup>10</sup>

### Paracetamol - neželjena dejstva

Hepatotoksičnost se retko javlja pri primeni paracetamola u preporučenim dozama i najčešće se viđa u slučajevima akutnog predoziranja ili kod hronično primenjivanih viših doza.<sup>13</sup> Davanje paracetamola u obliku koji je predviđen za odrasle je jedan od značajnih razloga za nastanak predoziranja. Jedna studija je pokazala da je čak polovina od 46 ispitivane dece sa hepatotoksičnim efektom paracetamola koristilo formulacije leka predviđene za odrasle.<sup>13</sup> Udruženost astme i paracetamola nije dokazana.

### Ibuprofen - neželjena dejstva

Nema dokaza koji pokazuju da postoji značajna razlika u bezbednosti tokom primene standardne doze ibuprofena u odnosu na paracetamol u generalno zdrave dece sa povišenom temperaturom uzrasta od 6 meseci do 12 godina.

Slično kao i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), ibuprofen potencijalno može uzrokovati gastritis, mada nema podataka koji ukazuju da to može biti česta pojava kada se koristi na akutnoj osnovi, kao što je tokom febrilne epizode.<sup>14</sup> U odnosu na druge NSAIL, ibuprofen daje najmanji rizik za krvarenje iz digestivnog trakta.

Postoji izvesna zabrinutost zbog nefrotoksičnosti ibuprofena. U brojnim prikazima bolesnika, deca sa febrilnim bolestima razvijaju bubrežnu insuficijenciju, kada se leče ibuprofenom i drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. Dakle, neophodan je oprez u primeni ibuprofena u dece sa dehidracijom i kompleksnim medicinskim problemima.<sup>15,16</sup> Pri primeni ibuprofena u odojčadi mlade od 6 meseci treba imati na umu razlike u farmakokinetici i osobnosti bubrežnog tkiva koje je u razvoju.<sup>17</sup> Nema dovoljno podataka koji bi mogli da daju preporuke za upotrebu ibuprofena u ovom uzrastu (postoje podaci za doziranje ibuprofena u zatvaranju perzistentnog duktusa arteriozusa).<sup>17</sup>

Primena ibuprofena se ne preporučuje u dece sa varicelom zbog potencijalnog rizika od infekcije kože i mekih tkiva i invazivnih streptokoknih infekcija. Ibuprofen treba izbegavati kod dece sa Kavasakijevom bolešću jer inhibira antiagregacioni efekat aspirina.<sup>11</sup>

Ibuprofen izgleda ne pogoršava simptome astme. (prilog 1)

## Fizičke metode za snižavanje temperature

Fizičke metode za snižavanje telesne temperature su tuširanje, kupke sa sunderom, izloženost hladnom vazduhu, primena hladnih obloga i leda i trljanje tela sa alkoholom.<sup>18</sup> Primena ovih metoda može biti paradoksalni porast temperature kao posledica vazokonstrikcije koja je uzrokovana smanjenjem telesne temperature, potom dugotrajna drhtavica praćena povećanom potrošnjom energije, teška hipoglikemija, koma, pa čak i smrt koja je udružena sa alkoholnim frikcijama.<sup>18</sup> Mlake kupke sa sunderom

i vodom nisu povezane sa teškim nuspojavama mada mogu biti povezane sa značajnom nelagodnom.

Primena fizičkih metoda nije korisna kod dece sa povišenom temperaturom i njihov efekat je ograničen i prolazan i ne utiče na centralne mehanizme regulacije telesne temperature. Međutim, upotreba fizičkih metoda se preporučuje u slučajevima hipertermije u kojoj se telesna temperatura povećava nezavisno od centra za temperaturu (npr. toplotni udar i sunčanica). (prilog 1)

### **Način primene antipiretika**

Kad god je moguće, paracetamol treba dati oralno. Većina pedijatara smatra da oralna i rektalna primena paracetamola imaju isti antipiretički efekat. Međutim, farmakokinetički podaci pokazuju da nakon rektalne primene paracetamola apsorpcija može biti dugotrajna i nepravilna i da varira u zavisnosti od veličine supozitorije, sastava podloge leka, stepena rastvorljivosti, pozicije u rektumu i rektalnog sadržaja.<sup>19</sup> Takođe, efekat antipiretika nije u direktnoj korelaciji sa koncentracijom leka u krvi, već sa koncentracijom u perifernom kompartmentu (tzv. *compartment effect*), tako da maksimalno sniženje temperature nastupa tek nakon 1 do 2 sata po postizanju maksimalne koncentracije leka u krvi. (prilog 1)

### **Prevenција toksičnih efekata antipiretika**

Toksičnost paracetamola se može pojaviti nakon uzimanja jedne previsoke doze ili nakon multiplih prekomernih doza, čak i nakon samo jednog dana i može biti udružena sa potencijalno fatalnom akutnom nekrozom jetre. Iako se doza paracetamola od 150 mg/kg obično iskazuje kao prag za toksičnost jetre, u pedijatrijskom uzrastu teška toksičnost se može javiti i prilikom uzimanja nižih doza.<sup>20,21</sup> Deca sa dijabetesom, deca sa porodičnim podatkom paracetamolne hepatotoksičnosti, gojazna i pothranjena deca imaju veći rizik za nastanak toksičnih reakcija paracetamola. U literaturi je ekstremno malo podataka o oštećenju jetre nakon terapijskih doza paracetamola. Primena antipiretika bez recepta i/ili bez nadzora lekara povećava rizik od predoziranja. Istraživanja pokazuju da polovina roditelja koji dovode decu mlađu od 10 godina zbog febrilnog stanja daju antipiretike u pogrešnoj dozi.<sup>20</sup> Deca u prvoj godini su u najvećem riziku da dobiju neadekvatnu dozu leka. Greške se najčešće dešavaju zbog pogrešne interpretacije uputstva za doziranje tečnih oblika lekova i upotrebe supenih umesto kafenih kašika. Takođe, veći je rizik za predoziranje pri rektalnoj primeni paracetamola, osobito u male dece.

U literaturi su oskudni podaci vezani za akutno trovanje ibuprofenom.<sup>22</sup> Doze ibuprofena manje od 100 mg/kg retko uzrokuju toksične efekte kod dece, dok su doze preko 400 mg/kg redovno praćene znacima teške intoksikacije. Deca mlađa od 5 godina imaju veću predispoziciju za razvoj apneje, kome i konvulzija. Toksičnost ibuprofena

povećana je kod varičele i kod istovremene primene angiotenzin konvertujućih inhibitora (ACE), ciklosporina, diuretika, metotreksata, litijuma, baklofena i hinolona. Primena ibuprofena povećava antikoagulantni efekat derivata dikumarola. Kod dece sa dehidracijom i/ili prisustvom renalnih poremećaja opisane su bubrežne komplikacije kod primene ibuprofena.

Saveti i informacije koje kliničar treba da da roditeljima kako bi se izbegli rizici za nastanak toksičnosti usled primene antipiretika su:

- Obezbediti detaljne informacije o obliku leka, tačnoj dozi, maksimalnoj dnevnoj dozi, intervalima između dve doze i dužini trajanja terapije.
- Objasniti kako se računa doza leka na osnovu telesne mase deteta u kilogramima.
- Pokazati pravilan način upotrebe dozera, tražeći od pacijenta da ponovi instrukcije i predložiti da na dozeru obeleži neophodnu dozu leka.
- Ne savetovati upotrebu adultnih formulacija leka (npr. deljenje tableta).
- Ne savetovati rektalnu primenu bez prethodnog medicinskog saveta.
- Objasniti razliku u koncentraciji paracetamola u sirupu, supozitorijama i kapima.
- Razbiti predrasudu da se primenom veće količine leka brže obara temperatura.
- Naglasiti da lek uvek daju odrasle osobe.
- Dati informaciju o rizicima predoziranja antipireticima.
- Opisati simptome i znake toksičnosti i naglasiti važnost javljanja hitnoj pedijatrijskoj službi čim se neki od ovih simptoma pojave.

## Antipiretici u novorođenčadi

Iako se ibuprofen koristi u neonatologiji za određena stanja (zatvaranje perzistentnog duktus arteriozusa), paracetamol je jedini lek koji se može preporučiti kao antipiretik.<sup>9</sup> Klirens paracetamola je snižen u prevremeno rođene i terminske novorođenčadi. Novorođenčad ima manji rizik za nastanak hepatotoksičnog metabolita zbog snižene aktivnosti mikrozomnih enzima u jetri (CYP2E1) i povećanog prometa glutationa.<sup>23</sup> Sa druge strane, smanjen klirens lekova i smanjeno vreme za pražnjenje želuca opravdava primenu nižih doza, zavisno od gestacijske dobi.

Preporučeno doziranje paracetamola je 10 mg/kg 3 puta dnevno u novorođenčadi gestacijske dobi od 28 do 32 nedelje (maksimalna doza 30 mg/kg/d), 10-15 mg/kg 3 do 4 puta dnevno u novorođenčadi gestacijske dobi od 32 do 36 nedelja (maksimalna doza 60 mg /kg/d) i 10 do 15 mg/kg 4 do 6 puta dnevno u novorođenčadi sa gestacijskom dobi preko >36 nedelja (maksimalna doza 60 mg/kg/d). (prilog 1)

## Zaključak

Pedijatri bi trebalo da se usmere na traženje znakova ozbiljnih bolesti, poboljšanje opšteg stanja deteta uz održavanje adekvatne hidracije i edukaciju roditelja za adekvatnu primenu antipiretika. Radi promocije bezbedne primene lekova neophodno je založiti

se za ograničen broj formulacija paracetamola i ibuprofena, kao i jasno označavanje, doziranje i samu primenu leka.

### **Prilog 1.**

#### **PREPORUKE**

- Antipiretici se rutinski ne preporučuju za lečenje povišene temperature sem u slučaju lošeg opšteg stanja koje uključuje: plač, iritabilnost, smanjenje aktivnosti, gubitak apetita i poremećaj sna. Antipiretici se preporučuju kada je aksilarna temperatura viša od 39,5°C
- Simptomatsko lečenje povišene temperature preporučuje se u kritično obolele dece i dece sa ozbiljnim medicinskim poremećajima kao što su bolesti srca, pluća, centralnog nervnog sistema i maligniteti.
- U dece sa febrilnim konvulzijama davanje antipiretika ne prevenira ponovne napade
- Paracetamol i ibuprofen su jedini antipiretici koji se preporučuju za upotrebu u dečjem uzrastu.
- Kombinovana i/ili naizmenična primena antipiretika se ne preporučuje u rutinskoj praksi
- Paracetamol i ibuprofen se generalno dobro podnose i efikasni su u preporučanim dozama.
- Dozu antipiretika treba propisati na osnovu telesne težine, a ne godina.
- Upotreba fizičkih metoda za snižavanje telesne temperature se ne preporučuje, sem u slučaju hipertermije.
- Poželjna je oralna primena paracetamola jer je apsorpcija konstantna i daje mogućnost preciznijeg doziranja na osnovu telesne težine.
- Rektalna primena se preporučuje u slučajevima povraćanja i drugih stanja koja onemogućavaju oralnu primenu.
- Primena rektalnih doza paracetamola koje premašuju standardne doze bi trebalo izbegavati kod dece s obzirom na povećan rizik od toksičnosti
- Rektalno primeniti paracetamol na osnovu telesne težine deteta, a ne godina.
- Lekove davati i dozirati uz pomoć originalnih sredstava (sprava) za doziranje.
- Bitno je da kliničar uzme u obzir prisutnost faktora koji povećavaju rizik za pojavu toksičnih efekata ibuprofena ili paracetamola
- Paracetamol je jedini antipiretik indikovani za primenu u novorođenčadi. Dozu i učestalost davanja prilagoditi gestacionoj starosti

### **Literatura:**

1. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years. *Pediatrics*. 2001;107(6):1241-6.
2. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127(3):580-7.
3. El-Radhi AS. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch Dis Child*. 2008;93(11):918 –20.



4. Jovanović N, Janić D, Dokmanović L, Lazić J, Rodić P. Febrilno dete Dijagnostičko – terapijski pristup. *Opšta medicina* 2005;11(3-4):212-5.
5. American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guidelines for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281–6.
6. Jardine DS. Heat illness and heat stroke. *Pediatr Rev*. 2007;28(7):249–58.
7. Hasday JD, Garrison A. Antipyretic therapy in patients with sepsis. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(suppl 5):S234 –41.
8. Richardson M, Lakhanpaul M, for the Guideline Development Group and the technical team. NICE guidelines: Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;334: 1163–4.
9. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302.
10. World Health Organization. Handbook IMCI: Integrated management of childhood illness. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.12\\_pp1-82.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.12_pp1-82.pdf). Accessed November 12, 2011.
11. Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother*. 2004;38(1):146–50.
12. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, Itani M, Sabra R, Chamseddine F, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med*. 2006;4:4–12.
13. Heubi JE, Barbacci M, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*. 1998;132(1):22–7.
14. Berezin SH, Bostwick HE, Halata MS, Feerick J, Newman LJ, Medow MS. Gastrointestinal bleeding in children following ingestion of low dose ibuprofen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(4):506–8.
15. Ulinski T, Guignonis V, Dunan O. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr*. 2004;163(3):148–50.
16. Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics*. 1997;100(6):954–7.
17. Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? *Pediatr Res*. 2008;64(3):291.
18. Pursell E. Physical treatment of fever. *Arch Dis Child*. 2000;82:238–9.
19. Scolnik D, Kozer E, Jacobson S, Diamond S, Young NL. Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children. *Pediatrics*. 2002;110:553–6.
20. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics*. 2001;108:1020–4.
21. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med*. 2003;253:240–3.
22. Holubek W, Stolbach A, Nurok S, Lopez O, Wetter A, Nelson L. A report of two deaths from massive ibuprofen ingestion. *J Med Toxicol*. 2007;3:52–5.
23. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NH. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: A pooled population analysis. *Anesthesiology*. 2002;96:1336–45.