

CIM CRF-PR

CIMFORMANDO

BOLETIM DO CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS

3ª EDIÇÃO/2020

ANALGÉSICOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO NO TRATAMENTO DA DOR

Karin Juliana Bitencourt Zaros

Dor é sintoma comum a muitos quadros clínicos. É provavelmente a razão mais frequente de procura de auxílio médico. É conceituada como “experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada com lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos deste tipo de dano”.⁽¹⁾ Como dor é um sintoma que depende do relato subjetivo do paciente, é difícil mensurá-la de uma forma quantitativa.⁽²⁾

A dor pode ser diferenciada em aguda e crônica. Enquanto dor aguda é sintoma de doença, dor crônica representa por si só uma doença. Dor aguda é aquela de início recente, estando geralmente relacionada a processos inflamatórios (infecciosos ou não), espásticos e/ou isquêmicos. Já dor crônica é aquela que persiste além do tempo esperado para a resolução da lesão tecidual. Temporalmente, apresenta duração superior a três meses, de forma persistente ou intermitente. Quando associada a disfunções de sistema nervoso central ou periférico é chamada de dor neuropática.⁽¹⁾

A fisiopatologia da dor envolve interações complexas entre redes neuronais e imunológicas dentro do sistema nervoso central e periférico em resposta a estímulos sensoriais aferentes que produzem a experiência consciente conhecida como dor.⁽³⁾

O primeiro passo que leva à sensação de dor é a estimulação de receptores de fibras nervosas conhecidos

como nociceptores, que são encontrados tanto em estruturas somáticas como nas viscerais. Os nociceptores são ativados e subsequentemente sensibilizados através de estímulos mecânicos, térmicos e químicos.⁽³⁾

Os mediadores inflamatórios liberados por células não neuronais durante a lesão tecidual aumentam a sensibilidade dos nociceptores e potencializam a percepção da dor. Entre esses mediadores podem ser citados bradicinina, serotonina (5-HT), leucotrieno (LT) e prostaglandina (PG), entre outros.⁽⁴⁾

As PGs reduzem o limiar para a estimulação dos nociceptores, causando sensibilização periférica. Acredita-se que a reversão da sensibilização periférica representa a base mecânica para o componente periférico da atividade analgésica dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os AINEs também exercem ações centrais importantes na medula espinhal e no encéfalo.⁽⁴⁾

TRATAMENTO DA DOR:

A seleção da terapia farmacológica está diretamente relacionada à intensidade da dor relatada pelo paciente.⁽¹⁾

Os analgésicos não opioides são os medicamentos mais comumente utilizados no tratamento de dores leves a moderadas, agudas e crônicas.^(1,3) Incluem para-

cetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico (AAS) e demais AINEs. Paracetamol e dipirona são comumente agrupados com AINEs; entretanto, sua fraca atividade anti-inflamatória não tem repercussão clínica. Para AAS, o efeito anti-inflamatório aparece apenas com doses altas (a partir de 4 g/dia).⁽¹⁾

Os analgésicos não opioides têm comprovada eficácia analgésica, sendo similares em doses equipotentes. Sendo assim, a seleção de um representante é regida por outros critérios:⁽¹⁾

- Segurança, mensurada por menores frequência e gravidade de reações adversas e menor número de contraindicações;
- Conveniência de esquema terapêutico, o que se relaciona a diferenças farmacocinéticas;
- Menores frequência e gravidade de interações indesejáveis com outros medicamentos;
- Acesso mais fácil, resultante de baixo custo ou distribuição gratuita pelo sistema público de saúde;
- Preferência do paciente por um dado agente, em função de sucesso terapêutico e efeitos adversos experimentados previamente.

Analgésicos não opioides apresentam efeito teto, ou seja, após determinada dose, a eficácia analgésica não aumenta mais, apenas seus efeitos indesejáveis.⁽¹⁾

MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO (MIPs):

Segundo a Resolução RDC nº 98/2016, MIPs* são os medicamentos que podem ser dispensados sem exigência de prescrição.⁽⁵⁾ Suas embalagens não possuem tarjas como aquelas dos medicamentos sujeitos a prescrição ou sujeitos a controle especial. Para que um medicamento possa ser enquadrado como isento de prescrição, é necessário que comprove os critérios estabelecidos na tabela 1.

**A lista de MIPs pode ser consultada através da Instrução Normativa nº 11/2016, publicada pela Anvisa. ⁽⁶⁾*

Tabela 1. Exigências para medicamentos isentos de prescrição⁽⁵⁾

Características dos MIPs

Devem possuir indicação para tratamento de doenças não graves e com evolução lenta ou inexistente

Devem possuir reações adversas com causalidades conhecidas, baixo potencial de toxicidade e de interações medicamentosas

Devem ser utilizados por um curto período

Devem ser de fácil manejo pelo paciente ou cuidador

Devem apresentar baixo potencial de risco ao paciente

Não devem possuir potencial de gerar dependência química ou psíquica

Paracetamol, dipirona, AAS, naproxeno, ibuprofeno são exemplos de substâncias encontradas em analgésicos isentos de prescrição.

PARACETAMOL:

Com base nos critérios apresentados no tópico “Tratamento da dor”, paracetamol aparece como agente de primeira escolha, para adultos e crianças, por sua eficácia e maior segurança nas doses recomendadas, especialmente devido ao menor risco de sangramento e outros eventos gastrintestinais, em comparação a AINEs.⁽¹⁾

É usado para o alívio de dor leve a moderada e condições febris menores,^(3,7,8) sendo o fármaco mais efetivo no alívio da dor de origem não visceral de baixa intensidade. Paracetamol não possui efeitos antirreumáticos.⁽⁹⁾

Com emprego de doses apropriadas, raramente causa reações adversas. No entanto, é o fármaco mais envolvido em intoxicação medicamentosa grave em diversos países, o que ressalta a necessidade de uso racional, a fim de preservar sua segurança.⁽¹⁾

O mecanismo de ação exato do paracetamol

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
 CIM FORMANDO - Edição nº 03 - Ano XVII - 2020
 Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
 Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
 Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311
 Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619
 Diagramação: Laura Umada Espada
 Twitter: twitter.com/cimcrfpr

não é completamente entendido, mas provavelmente envolva modulação central de PG.⁽³⁾ O efeito inibitório de paracetamol na ciclooxigenase-1 é limitado, não ocorrendo inibição da função plaquetária.⁽⁸⁾ Por isso, sua principal vantagem em relação aos AINEs é ausência de interferência em função plaquetária. Outra vantagem é ser considerado seguro em pacientes com história de doença péptica.⁽¹⁾

Paracetamol geralmente é bem tolerado. O efeito adverso agudo mais grave da superdosagem de paracetamol consiste em necrose hepática potencialmente fatal.^(4,8) Por conta disso, deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático ou doença hepática ativa e é contraindicado em pacientes com doença hepática grave e deve ser utilizado com cautela em pacientes alcoolistas.⁽⁸⁾

Pode ser prescrito para crianças, gestantes e idosos.⁽¹⁾ Em gestantes, é comumente usado durante todos os estágios da gestação⁽⁸⁾ e em puérperas, é o analgésico não opioide mais indicado, por não acarretar efeitos indesejáveis ao lactente.⁽¹⁾ No entanto, o uso “rotineiro” de paracetamol durante a gestação deve ser evitado.⁽⁸⁾

É preciso atenção especial devido à disponibilidade de uma ampla variedade de medicamentos com vários princípios ativos isentos ou não de prescrição que representam fontes sobrepostas potencialmente tóxicas de paracetamol.^(4,8)

DIPIRONA:

É comumente empregada em tratamento de dor pós-operatória, cólica renal, dor oncológica e enxaqueca, embora não apresente eficácia diferenciada em relação aos demais analgésicos. Apresenta raras complicações gastrointestinais em comparação a outros AINEs.⁽¹⁾

Dipirona inibe fracamente as enzimas ciclooxigenases (COX) 1 e 2 em tecidos periféricos, atuando provavelmente em ciclooxigenases cerebrais e inibindo COX-3 em corno dorsal da medula espinhal.⁽⁹⁾

O emprego de dipirona é controverso. Em alguns países europeus (Rússia, Espanha, Bulgária) e muitas partes da África, América Central e do Sul (incluindo o Brasil), é um dos analgésicos mais populares. Já nos Estados Unidos e no Reino Unido foi banida devido à ocorrência de reações alérgicas graves (como edema de glote e anafilaxia) e idiossincrásicas (**agranulocitose***

potencialmente fatal).⁽¹⁾

**Agranulocitose: também conhecida como neutropenia, consiste na redução da contagem de neutrófilos (principais células de defesa do corpo) no sangue. Se grave, há aumento no risco e na gravidade de infecções causadas por bactérias e fungos.⁽¹⁰⁾*

De acordo com Ferreira (2017), tendo igual eficácia e menor segurança em relação a outros analgésicos, considera-se que não há razão para emprego de dipirona, seja em adultos ou em crianças. Haveria indicação apenas para tratamento de febre intensa, não controlada por outras medidas, ou em pacientes intolerantes a outros analgésicos não opioides.⁽¹⁾

Por outro lado, um “Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona” realizado em 2001 pela Anvisa, cujo objetivo foi promover amplo esclarecimento sobre os aspectos de segurança da dipirona, concluiu que existe consenso que os riscos atribuídos à sua utilização são baixos e similares, ou menores, aos de outros analgésicos disponíveis no mercado.⁽¹¹⁾

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:

Salicilatos são usados para o alívio de dor leve a moderada e condições febris menores.⁽⁷⁾ O AAS é raramente usado para doenças inflamatórias, como artrite, espondiloartropatias e lúpus eritematoso sistêmico; nesses casos, prefere-se a administração de AINE com melhor perfil de segurança gastrointestinal.⁽⁴⁾

O medicamento não é habitualmente indicado em **pediatria***. E embora seja amplamente empregado ao redor do mundo devido a seu baixo custo, a menor segurança tem levado à redução do consumo em países desenvolvidos.⁽¹⁾

O AAS inibe irreversivelmente a atividade das COX. Isso é uma importante distinção em relação a todos os outros AINEs, uma vez que a duração dos efeitos do AAS relaciona-se com a taxa de renovação das COX em diferentes tecidos-alvo.⁽⁴⁾

**O uso de salicilatos é associado com um risco aumentado de desenvolvimento da Síndrome de Reye, uma forma rara de encefalopatia aguda e infiltração gordurosa no fígado que tende a ocorrer após infecções virais agudas quase exclusivamente em crianças.^(4,8,12)*

A inibição da COX-1 é responsável, em grande parte, pelos efeitos adversos gástricos e sangramento que complicam a terapia. A COX-1 é a isoforma citoprotetora dominante nas células epiteliais gástricas e que forma tromboxano A₂ (TxA₂) nas plaquetas, o que amplifica a ativação das plaquetas e causa contração dos vasos sanguíneos no local da lesão.⁽⁴⁾

A importância da renovação das enzimas na recuperação da ação do AAS é mais significativa nas plaquetas que, não sendo nucleadas, têm uma capacidade limitada de síntese proteica. Dessa forma, as consequências da inibição da COX-1 plaquetária persistem por toda a vida da plaqueta.⁽⁴⁾

A ingestão de AAS pode resultar em desconforto epigástrico, pirose, dispepsia, náuseas e vômitos; também pode causar gastrite erosiva e ulceração e hemorragia gastrointestinal.⁽⁴⁾

Salicilatos podem causar lesão hepática, geralmente após altas doses. A lesão não representa um efeito agudo, já que o início ocorre caracteristicamente depois de vários meses de tratamento com altas doses. Geralmente é reversível com a interrupção do fármaco. A utilização de salicilatos está contraindicada em pacientes com doença hepática crônica.⁽⁴⁾

O uso de AAS durante a gravidez deve ser evitado.⁽⁴⁾ O fármaco deve ser usado neste período somente quando for claramente necessário.⁽⁸⁾

Na automedicação, AAS não deve ser utilizado por mais de dez dias em adultos ou cinco dias em pacientes pediátricos.⁽⁸⁾

AINEs:

Os AINEs são efetivos contra a dor da inflamação de intensidade baixa a moderada.⁽⁴⁾ Atuam por meio da inibição do sistema enzimático de endoperóxido sintases, as COX, que convertem ácido araquidônico em PG, tromboxanos e prostaciclina.⁽¹⁾

A COX-1 é a forma constitutiva da enzima e a COX-2 é a forma induzida na presença de inflamação. Portanto, acredita-se que a inibição da COX-2 seja a responsável pelos efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos dos AINEs, enquanto que a inibição da COX-1 seria a responsável pelos efeitos tóxicos dos fármacos, particularmente aqueles no trato gastrointestinal.^(7,8)

Os AINEs podem ser categorizados em dois gran-

des grupos: inibidores não seletivos (AINEs clássicos ou tradicionais) e inibidores seletivos da COX-2.⁽¹⁾ Aqui vamos tratar dos AINEs que inibem de forma não seletiva a COX. Neste grupo podem ser citados por exemplo, ibuprofeno e naproxeno que têm venda isenta de prescrição no Brasil⁽¹⁾. Também há outros representantes desta classe, porém são sujeitos à prescrição.

Ibuprofeno e naproxeno são usados para o alívio de dor leve a moderada, condições febris menores e para condições inflamatórias como osteoartrite, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e espondilite anquilosante.⁽⁷⁾

Independentemente de sua classe química, os AINEs apresentam igual eficácia analgésica, embora haja considerável variabilidade individual quanto à resposta terapêutica e tolerabilidade.⁽¹⁾

Os AINEs não são livres de reações adversas potenciais, incluindo as que podem causar algum desconforto e também reações mais sérias, como **infarto do miocárdio***, sangramento gastrointestinal, que, se ocorrerem, necessitam de hospitalização e podem até mesmo ser fatais.⁽⁸⁾

**A inibição da COX-2 ocasiona supressão de prostaglandinas cardioprotetoras e isso pode acarretar vários riscos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, hipertensão sistêmica, entre outros.⁽⁴⁾ O risco aumentado de eventos cardíacos e cerebrovasculares tem sido demonstrado para todos os AINEs seletivos para COX-2.⁽¹³⁾*

De acordo com a agência norte-americana *Food and Drug Administration*, AINEs não seletivos (incluindo ibuprofeno e naproxeno) têm um potencial para risco aumentado de eventos cardiovasculares. No entanto, a agência concluiu que o uso de AINEs registrados como MIPs por curto período de tempo e em baixas doses não está associado com risco cardiovascular aumentado.⁽¹³⁾

Ibuprofeno:

Quando se opta por um AINE como substituto a analgésicos comuns, ibuprofeno é o representante de primeira escolha, pois apresenta eficácia e maior segurança, com menor risco gastrointestinal. Para analgesia de adultos, ibuprofeno é tão ou mais eficaz que paracetamol.⁽¹⁾

Estudos de reprodução animal não mostraram efeitos teratogênicos, mas a segurança de ibuprofeno não foi estabelecida durante a gravidez.⁽⁸⁾ O fármaco pode ser usado em certas ocasiões por gestantes; entretanto, a preocupação concentra-se nos efeitos durante o terceiro trimestre, incluindo atraso do parto.⁽⁴⁾

Evidências disponíveis e consensos de especialistas são inconclusivos ou inadequados para determinar risco para o bebê quando ibuprofeno é usado durante amamentação. Os potenciais benefícios do uso devem ser pesados em relação aos riscos.⁽¹⁴⁾ Também é citado na literatura que a excreção no leite é mínima, de modo que o ibuprofeno pode ser usado com cautela em mulheres que estejam amamentando.⁽⁴⁾ A Associação Americana de Pediatria e a Organização Mundial da Saúde consideram ibuprofeno compatível com a amamentação.⁽¹⁴⁾

Quando utilizado como automedicação para dor em pacientes adultos, a duração da terapia não deve exceder dez dias; e em pacientes pediátricos, não deve exceder três dias. Doses de ibuprofeno acima de 400 mg não promovem um efeito analgésico maior que a dose de 400 mg.⁽⁸⁾

A segurança e a eficácia de ibuprofeno oral não foram estabelecidas em crianças menores de seis meses de idade; o uso nessa faixa etária deve ser direcionado por um médico.^(8,15)

Naproxeno

Quando outro AINE diverso de ibuprofeno é requerido, naproxeno deve ser usado, pois apresenta eficácia e risco intermediário de reações adversas, especialmente gastrointestinais.⁽¹⁾ Além das indicações já comentadas, naproxeno também é utilizado para dismenorrea primária, tendinite, bursite, gota aguda.^(4,7,8,14)

Quando utilizado como automedicação para dor em pacientes adultos, a duração da terapia não deve exceder dez dias.⁽⁸⁾ No Brasil, naproxeno é indicado somente para uso em adultos.⁽¹⁶⁾

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE ANALGÉSICOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO:

Os quadros 1 e 2 apresentam esquemas posológicos de analgésicos não opioides para adultos e crianças, respectivamente.

Quadro 1. Esquema de administração oral de analgésicos não opioides para adultos.⁽¹⁾

Fármacos	Dose (mg)	Intervalo de administração (horas)	Dose máxima diária
Ácido acetilsalicílico	500 a 1.000	4 a 6	4 g
Dipirona	500 a 1.000	6	4 a 5 g
Ibuprofeno	200 a 400	4 a 6	1,2 g a 3,2 g
Naproxeno	500	12	1,25 g
Paracetamol	500 a 1.000	4	4 g

Quadro 2. Esquema de administração oral de paracetamol e ibuprofeno em crianças.^(1,17)

Peso corporal (kg)	Faixa etária	Paracetamol		Ibuprofeno	
		Dose (mg)	Intervalo (horas)	Dose (mg)	Intervalo (horas)
2,7 a 4,9	0 a 3 meses	40	6 a 8	-	-
5 a 8	4 a 11 meses	80	6 a 8	50	6 a 8
8,1 a 10,9	12 a 23 meses	120	4 a 6	75	6 a 8
11 a 15,9	2 a 3 anos	160	4 a 6	100	6 a 8
16 a 21,9	4 a 5 anos	240	4 a 6	150	6 a 8
22 a 26,9	6 a 8 anos	320	4 a 6	200	6 a 8
27 a 32,9	9 a 10 anos	400	4 a 6	250	6 a 8
33 a 43	11 anos	480	4 a 6	300	6 a 8

Recomenda-se o uso preferencial do cálculo com base em peso corporal. Caso este não esteja disponível, usa-se a idade como parâmetro de escolha da dose a ser empregada.

O quadro 3 mostra o esquema posológico de dipirona (solução oral - gotas 500 mg/mL) para pacientes pediátricos, conforme o peso, apresentado pelo fabricante do medicamento referência para dipirona no Brasil, enquanto que o quadro 4 apresenta o esquema de dipirona solução oral 50 mg/mL.

Quadro 3. Esquema posológico de dipirona solução oral - gotas 500 mg/mL para pacientes pediátricos.⁽¹⁸⁾

Peso (média de idade)	Dose	Gotas
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única Dose máxima diária	2 a 5 gotas 20 (4 tomadas x 5 gotas)
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única Dose máxima diária	3 a 10 gotas 40 (4 tomadas x 10 gotas)
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única Dose máxima diária	5 a 15 gotas 60 (4 tomadas x 15 gotas)
24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única Dose máxima diária	8 a 20 gotas 80 (4 tomadas x 20 gotas)
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única Dose máxima diária	10 a 30 gotas 120 (4 tomadas x 30 gotas)
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única Dose máxima diária	15 a 35 gotas 140 (4 tomadas x 35 gotas)

Quadro 4. Esquema posológico de dipirona solução oral 50 mg/mL para pacientes pediátricos.⁽¹⁸⁾

Peso (média de idade)	Dose	Solução Oral (em mL)
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única Dose máxima diária	1,25 a 2,5 10 (4 tomadas x 2,5 mL)
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única Dose máxima diária	2,5 a 5 20 (4 tomadas x 5 mL)
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única Dose máxima diária	3,75 a 7,5 30 (4 tomadas x 7,5 mL)
24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única Dose máxima diária	5 a 10 40 (4 tomadas x 10 mL)
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única Dose máxima diária	7,5 a 15 60 (4 tomadas x 15 mL)
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única Dose máxima diária	8,75 a 17,5 70 (4 tomadas x 17,5 mL)

*utilizar seringa dosadora

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Paracetamol é agente de primeira escolha,^(1,9) por sua eficácia e maior segurança nas doses recomendadas. Ácido acetilsalicílico é opção ao paracetamol, apresentando igual eficácia analgésica, no entanto, efeitos adversos limitam seu uso em algumas situações clínicas, como doença péptica, reações idiossincrásicas, entre outras.⁽⁹⁾

Ibuprofeno serve como substituto do paracetamol e do AAS^(1,9) no manejo de dores leves a moderadas, em numerosas situações clínicas. Para analgesia de adultos, ibuprofeno é tão ou mais eficaz que paracetamol.⁽⁹⁾ Entre os AINEs, ibuprofeno (em doses menores que 1500 mg ao dia) apresenta o menor risco gastrointestinal^(9,17) e é recomendado como representante de primeira escolha.⁽⁹⁾

ORIENTAÇÕES DO FARMACÊUTICO AOS PACIENTES:

A tabela 2 apresenta algumas orientações que podem ser fornecidas pelo farmacêutico para seus pacientes quanto ao uso de analgésicos isentos de prescrição.

Além dessas orientações, o farmacêutico deve alertar o paciente que faz o uso de medicamentos para automedicação que a menor dose efetiva deve ser utilizada e que a dosagem recomendada e a duração da terapia não devem ser excedidas.⁽⁸⁾

Tabela 2. Orientações ao paciente.⁽⁹⁾

Fármaco	Orientações ao paciente	Observações
Paracetamol	Ingerir o medicamento com alimento se houver desconforto gástrico	A velocidade da absorção pode ser diminuída quando ingerido com alimentos
	Ingerir o medicamento com um copo cheio de água (cerca de 200 mL)	
	Não exceder a dose diária recomendada (4 g)	Doses acima de 4 g ao dia aumentam o risco de toxicidade
	Não utilizar de forma simultânea várias preparações contendo paracetamol	O uso simultâneo pode resultar em dose excessiva do fármaco
	Relatar sinais e sintomas de hemorragia gastrointestinal, doença hepática (pele ou olhos amarelados) ou doença renal	
	Evitar ingestão concomitante de álcool	
Ibuprofeno	Ingerir com alimentos ou leite	A ingestão com alimentos ou leite evita desconforto gástrico
	Ingerir os comprimidos com 250 mL de água e não deitar dentro de 15 a 30 minutos após a administração	
	Agitar a suspensão oral antes do uso	
	Não misturar a suspensão oral com nenhum outro líquido antes do uso	
	Notificar caso apareçam sintomas como edema, sangramento gastrointestinal, problemas cardiovasculares	
	Evitar o uso de bebidas alcoólicas	O uso de bebida alcoólica pode aumentar o risco de ulcerações
Ácido acetilsalicílico	Ingerir com alimentos ou leite	A ingestão com alimentos ou leite evita desconforto gástrico
	Ingerir os comprimidos com 250 mL de água e não deitar dentro de 15 a 30 minutos após a administração	
	Evitar o uso de bebidas alcoólicas	
	Notificar a presença de efeitos adversos como: dor de estômago intensa, vômito com sangue ou vômito com aparência de grumos de café, sangue nas fezes ou na urina, exantema ou bolhas na pele com prurido intenso, muita tontura ou sonolência, zumbido no ouvido	
	Não usar se odor forte estiver presente	Após exposição à água ou umidade, o fármaco sofre hidrólise, resultando em salicilato e acetato, que possui odor semelhante a vinagre
Dipirona	Relatar a presença de sintomas como lesões inflamatórias nas mucosas, febre, sangramentos	

REFERÊNCIAS

1. FERREIRA, M.B.C. Analgesia em dores agudas e crônicas. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 236-266.
2. KRAL, L.A.; GHAFOR, V.L. Pain and its management. In: ZEIND, C.S.; CARVALHO, M.G. **Applied therapeutics**. The clinical use of drugs. 19. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. p. 1170-1204.
3. HERNDON, C.M.; STRICKLAND, J.M.; RAY, J.B. Pain management. In: DIPIRO, J.T. et al. **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2017. p. 909-926.
4. GROSSER, T.; SMYTH, E.M.; FITZGERALD, G.A. Farmacoterapia da inflamação, febre, dor e gota. In: BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. p. 847-877.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 98, de 1º de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 03 ago. 2016.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa IN nº 11, de 29 de setembro de 2016. Dispõe sobre a lista de medicamentos isentos de prescrição. **Diário Oficial da União**, Brasília, 30 set. 2016.
7. SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 02 set. 2020.
8. McEVOY, G.K. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2019.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário Terapêutico Nacional**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
10. TERRITO, M. Neutropenia. In: BEERS, M. H. et al. **The Merck Manual for healthcare professionals**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukopenias/neutropenia>>. Acesso em 30 set. 2020.
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona**. Brasília, 2001. Disponível em: <<http://www.pharmanet.com.br/pdf/relatoriodipirona2.pdf>>. Acesso em 09 out. 2020.
12. RAAB, C.P. Reye syndrome. In: BEERS, M. H. et al. **The Merck Manual for healthcare professionals**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/miscellaneous-disorders-in-infants-and-children/reye-syndrome>>. Acesso em 30 set. 2020.
13. DRUG CONSULT: Cardiovascular and cerebrovascular risk of COX-2 selective and non-selective NSAIDs. In: IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 02 set. 2020.
14. IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 02 set. 2020.
15. ALIVIUM: ibuprofeno/suspensão 30 mg/mL; suspensão gotas 50 mg/mL e 100 mg/mL. Responsável técnico: Luciana Lopes da Costa. Barueri: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A., 2018. 1 bula para profissionais.
16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em 13 out. 2020.
17. DRUG CONSULT: Ibuprofen (OTC) Pediatric dosing chart. In: IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 02 set. 2020.
18. NOVALGINA: dipirona sódica/solução oral - gotas 500 mg/mL; solução oral 50 mg/mL. Responsável técnico: Ricardo Jonsson. Suzano: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2020. 1 bula para profissionais.