



Original Article

Antipyretic Effect of Acetaminophen Versus Ibuprofen in Children Referred to the Pediatric Clinic of Imam Reza Hospital (Mashhad)

Samaneh Kouzegaran¹, Abdolkarim Hamed^{2,*} , Alireza Ghodsi³

¹ Faculty of Medicine, Flow of Clinical, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Professor of Pediatric Infectious Disease, Infection Control & Hand Hygiene Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

* **Corresponding author:** Abdolkarim Hamed, Professor of Pediatric Infectious Disease, Infection Control & Hand Hygiene Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran. E-mail: hamedia@mums.ac.ir

DOI: [10.29252/nkjmd-120212](https://doi.org/10.29252/nkjmd-120212)

How to Cite this Article:

Kouzegaran S, Hamed A, Ghodsi A. Antipyretic Effect of Acetaminophen Versus Ibuprofen in Children Referred to the Pediatric Clinic of Imam Reza Hospital (Mashhad). *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2020;**12**(2):70-74. DOI: [10.29252/nkjms-120212](https://doi.org/10.29252/nkjms-120212)

Received: 06 May 2020

Accepted: 01 Aug 2020

Keywords:

Fever
Acetaminophen
Ibuprofen
Children

Abstract

Introduction: Acetaminophen and ibuprofen are the most widely used drugs in pediatric medicine to control fever and pain. There are different opinions about the effectiveness, duration of effects, and side effects and duration of action in controlling pain and fever of these drugs. In this study, we decided to examine the antipyretic effects of two common drugs to provide solutions based on the results.

Methods: During six months in the second half of the year, 400 children referred to a pediatric clinic with fever were divided into two groups. One group was prescribed acetaminophen at a dose of 15 mg per kg every 4 to 6 hours to control fever, and the other group was prescribed ibuprofen at a dose of 10 mg per kg every 6 to 8 hours. Patients underwent telephone or in-person follow-up 24 hours after drug administration, and each group was evaluated for the time to stop fever after medication, the duration without the fever after each dose, and the interval between doses.

Results: Four hundred children were examined and split into 185 children in the first group (acetaminophen) and 145 children in the second group (ibuprofen). In the first group, the average duration of stop the fever after taking the drug was 35 minutes, and in the second group, 55 minutes. Duration without fever after taking the drug was 2 hours in the first group and 4 hours in the second group. In the first group, drug dissatisfaction was much lower than in the second group.

Conclusions: The best antipyretic drug in children, especially in infections, is acetaminophen, which, of course, must be taken in sufficient and correct doses and avoid taking antipyretic drugs, which is also anti-inflammatory. Although ibuprofen and diclofenac are also antipyretics, they should not be used as antipyretics, especially in pediatric infections. Compared to acetaminophen, these drugs have both more side effects and a longer reduction in body temperature.



مقایسه اثر ضد تب استامینوفن با ایبوپروفن در کودکان مراجعه کننده به درمانگاه اطفال

بیمارستان امام رضا (ع) مشهد

سمانه کوزه گران^۱، عبدالکریم حامدی^{۲*}، علیرضا قدسی^۳

^۱ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، فلو کلینیکال ایمونولوژی و آلرژی، مشهد، ایران

^۲ استاد گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات کنترل عفونت و بهداشت دست، مشهد، ایران

^۳ علیرضا قدسی دانشکده پزشکی کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* نویسنده مسئول: عبدالکریم حامدی، استاد گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات کنترل عفونت و بهداشت دست، مشهد، ایران. ایمیل: hamedia@mums.ac.ir

DOI: 10.29252/nkjms-120212

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۱۷	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۱۱	مقدمه: استامینوفن و ایبوپروفن پر مصرف ترین داروها در طب کودکان برای کنترل تب و درد می باشند. در مورد کارایی، مدت زمان بروز اثر، عوارض و طول مدت اثر در کنترل درد و تب این داروها نظرات متفاوتی وجود دارد. ما در این مطالعه بر آن شدید که اثرات ضد تب دو داروی شایع را بررسی نماییم تا بتوانیم براساس نتایج حاصله راهکار و توصیف و تحلیل مناسب ارائه دهیم.
واژگان کلیدی: تب، استامینوفن ایبوپروفن کودکان	روش کار: در طی یک دوره ۶ ماهه نیمه دوم سال ۴۰۰ کودک مراجعه کننده به درمانگاه کودکان که تب دار بودند به صورت یک در میان به دو گروه تقسیم می شدند به یک گروه جهت کنترل تب استامینوفن با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۴ تا ۶ ساعت و به یک گروه بروفن با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ تا ۸ ساعت تجویز گردید. بیماران به مدت ۲۴ ساعت بعد از تجویز دارو مورد فالوآپ تلفنی یا حضوری قرار گرفتند و هر گروه از نظر زمان قطع تب بعد از تجویز دارو، طول مدت بدون تب بعد از هر دوز و فواصل دادن دارو مورد بررسی قرار گرفتند.
	یافته ها: از ۴۰۰ کودک مورد بررسی در گروه اول (استامینوفن) ۱۸۵ کودک و در گروه دوم (ایبوپروفن) ۱۴۵ کودک وارد مطالعه گردیدند. در گروه اول متوسط مدت زمان قطع تب بعد از مصرف دارو ۳۵ دقیقه و در گروه دوم ۵۵ دقیقه بود. طول مدت بدون تب بعد از مصرف دارو در گروه اول ۲ ساعت و در گروه دوم ۴ ساعت بود. در گروه اول عدم رضایت از مصرف دارو خیلی کمتر از گروه دوم بود.
	نتیجه گیری: بهترین داروی ضد تب در کودکان مخصوصاً در عفونت ها، استامینوفن است که البته باید با دوز کافی و صحیح مصرف شود و مصرف داروی ضد تبی که آنتی انفلاماتوار هم باشد باید جدا خودداری نمود. مصرف ایبوپروفن و دیکلوفناک اگر چه ضد تب هم می باشند به عنوان داروی ضد تب مخصوصاً در عفونتهای کودکان بهتر است استفاده نگردد. در مقایسه با استامینوفن این داروها هم عوارض بیشتر دارند و هم طولانی تر در جه حرارت بدن را کاهش می دهند.

مقدمه

والدین دوزهایی بیشتر از دوز درمانی برای این دو دارو را می دهند [۷].
۸. آکادمی اطفال آمریکا و انستیتوی ملی بهداشت و سلامت بالینی به والدین توصیه کرده اند که از استفاده متناوب یا همزمان استامینوفن و ایبوپروفن پرهیز کنند [۹، ۱۰]. از طرفی در کودکان به خصوص در سنین پایین، احتمال عفونتهای جدی در جریان تب وجود دارد که کودک باید به دقت مورد معاینه قرار گیرد و علل مهم و تهدید کننده حیات بررسی و در صورت لزوم درمان شوند. درمان علامتی تب نیز در کودکانی که علت تب مشخص شده مورد استفاده قرار می گیرد به خصوص که علت بسیاری از تبها در کودکی عفونتهای ویرال هستند [۲]. درمان های علامتی که برای کنترل تب در کودکان تاکنون به کار رفته است عبارتند از آسپرین، استامینوفن و ایبوپروفن. آسپرین با توجه به بروز سندرم رای در کودکان دیگر مورد استفاده قرار نمی گیرد [۱۱].

تب یک علامت و نشانه شایع در طب کودکان است [1] و علت مراجعه اکثر بیماران به درمانگاه های اطفال می باشد. تب به عنوان افزایش درجه حرارت بدن که ناشی از افزایش سیستم گرمایی در هیپوتالاموس است، تلقی می شود و معمولاً به افزایش درجه حرارت مرکزی بدن بیشتر از ۳۸٫۰ درجه سانتی گراد گفته می شود. [۲] که تقریباً علت یک سوم از ویزیت های سرپایی در کودکان می باشد [۳]. همچنین تب از شایع ترین علامت های بیماری های عفونی در کودکان، مثل اوتیت مدیا، می باشد. در ضمن تشنج به دنبال تب مشکل مختص طب کودکان است [۲] که موجب نگرانی و ترس شدید والدین می شود لذا والدین به دنبال راه مناسب برای کنترل تب در کودکان برای جلوگیری از این مساله هستند [۴-۶]. متأسفانه، تقریباً نیمی از والدین دوزهای نادرست از استامینوفن یا ایبوپروفن را به فرزندان خود می دهند و تقریباً ۱۵٪

یافته‌ها

از ۴۰۰ کودک مورد بررسی در گروه اول (استامینوفن) ۱۸۵ کودک و در گروه دوم (ایبوپروفن) ۱۴۵ کودک وارد مطالعه گردیدند بقیه به دلایلی مثل (عدم مراجعه و دسترسی به بیمار - عدم مصرف دارو - مصرف دو دارو باهم - بد حال شدن بیمار در ۲۴ ساعت اول) از مطالعه خارج شدند. بیشترین محدوده سنی بیماران مراجعه کننده با تب، ۴-۲۴ ماهگی (۴۳،۹٪) و جنس پسر حدود ۵۶،۶٪ بیماران را تشکیل داده اند (جدول ۱ و ۲).

در گروه اول متوسط مدت زمان قطع تب بعد از مصرف دارو ۳۵ دقیقه و در گروه دوم ۵۵ دقیقه بود. طول مدت بدون تب بعد از مصرف دارو در گروه اول ۲ ساعت و در گروه دوم ۴ ساعت بود. در گروه اول عدم رضایت از مصرف دارو ۴٪ در مقابل گروه دوم ۶۰٪ بدلیل عوارض دارو (سردرد-درد شکم-حالت تهوع و حتی تشنج و دفع کم ادرار) که خانواده‌ها مجبور شده بودند دوز دارو را کم نموده و بعضی‌ها هم دارو را قطع نموده بودند. فقط در این قسمت که مدت بدون تب بودن بعد از مصرف دارو در گروه دوم بیشتر بود خانواده‌ها رضایت بهتری داشتند.

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران براساس سن

سن (ماه)	تعداد (درصد)
۴-۲۴	۱۴۵ (۴۳/۹)
۲۵-۶۰	۹۸ (۲۹/۶)
۶۱-۹۶	۸۷ (۲۶/۳)

جدول ۲. توزیع فراوانی بیماران براساس جنس

جنس	تعداد
پسر	۱۸۷ (۵۶/۶)
دختر	۱۴۳ (۴۳/۳)

بحث

مطالعه حال حاضر نشان داد که بهترین داروی ضد تب استامینوفن است مخصوصاً در کودکان با عفونت‌ها می‌باشد. در مواردی که علت تب بیماریهای التهابی باشد و به تشخیص رسیده باشیم، باید از داروهایی که اثر ضد تب و ضد التهاب دارند استفاده نمود. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ در کوبا انجام شد برای درمان درد و نیز کاهش تب داروهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت و توصیه شد که از آسپرین به دلیل خطر سندرم ر‌ای استفاده نشود و استامینوفن و بروفن هردو مؤثر و عوارض جانبی اندک گزارش شد. با این حال با توجه به اینکه بروفن جزو داروهای غیر استروئیدی ضدالتهاب است و خطر عوارض گوارشی و هیپرسنسیتیویته با آن بیشتر است توصیه شده که خط اول برای کنترل تب از استامینوفن استفاده شود [۱۲]. نتایج حاصل از این مطالعه با مطالعه ما مشابه بود، در مطالعه ما نیز نشان داده شد که بهترین داروی ضد تب استامینوفن است. در مطالعه‌ای دیگر که در دانمارک انجام شد تأثیر و عوارض دو دارو در کاهش تب و درد در کودکان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از آن است که کارایی بروفن و استامینوفن در تسکین درد با هم برابر است اما در کاهش تب بروفن مؤثرتر است و عوارض آن هم بیشتر است [۱۸]. همانطور که در مطالعه ما مدت بدون تب بودن بعد از مصرف ایبوپروفن بیشتر بود

استامینوفن و ایبو پروفن شایع‌ترین داروهای بدون نسخه در کودکان می‌باشند [۱۲] که برای کنترل تب و درد خفیف تا متوسط در گلودرد، اوتیت مدیا، دندان درد و سردرد و گوش درد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. استفاده وسیع از این دو دارو نشان داده که هردوی آنها در کاهش درد و تب در کودکان مؤثر هستند و به خوبی تحمل می‌شوند [۷، ۹]. مطالعاتی که در آن اثربخشی ایبوپروفن و استامینوفن با هم مقایسه شده‌اند، نتایج متغیر دارند. اجماع این است که هر دو دارو از دارونما در کاهش تب مؤثرتر هستند و ایبوپروفن (۱۰ میلی گرم / کیلوگرم در هر دوز) شاید در کاهش دمای بدن از استامینوفن (۱۵ میلی گرم در کیلوگرم در هر دوز) مؤثرتر باشد [۱۳-۱۵]. در گزارشی استامینوفن در مقایسه با پلاسیبو مؤثرتر بوده و بطور کلی اثر هردو دارو مثل هم است ولی در نیم ساعت اول استامینوفن اثر بهتر داشته و ایبوپروفن برای مدت طولانی‌تر در کاهش تب مؤثر بوده است [۱۶] و در مطالعه‌ای دیگر اثر دو دارو در کاهش تب، در مدت طولانی و چند دوز مصرف نمودن آنها، مشابه بوده است [۱۷]. اما همچنان در مورد کارایی، مدت زمان بروز اثر و عوارض و طول مدت اثر در کنترل درد و تب در مورد استامینوفن و ایبو پروفن نظرات متفاوتی وجود دارد [۷، ۱۲، ۱۸-۲۱]. در این مطالعه بران شدید که اثرات ضد تب دو داروی شایع و هم چنین عوارض آنها را بررسی نماییم تا بتوانیم براساس نتایج حاصله راهکار و توصیف و تحلیل مناسب‌تر مخصوصاً برای پزشکان ارائه دهیم.

روش کار

در این مطالعه که به صورت توصیفی و تحلیلی انجام شده است، ۴۰۰ کودک مراجعه کننده به درمانگاه کودکان بیمارستان امام رضا (ع) مشهد در طی یک دوره ۶ ماهه نیمه دوم سال وارد مطالعه شدند. معیار ورود به مطالعه هر کودک تب دار مراجعه کننده به درمانگاه کودکان که درمان سرپایی برایش صورت گیرد و معیارهای خروج از مطالعه سن کمتر از سه ماه، حال عمومی بد، هرگونه نیاز به بستری، علائم حیاتی ناپایدار و هرگونه کنتراندیکاسیونی بری ایبو پروفن یا استامینوفن بود. بیماران به صورت یک در میان به دو گروه تقسیم می‌شدند و به یک گروه جهت کنترل تب، استامینوفن با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن هر ۴ تا ۶ ساعت و گروه دیگر ایبو پروفن با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن هر ۶ تا ۸ ساعت تجویز گردید. به والدین بیماران توضیح داده می‌شد و در صورت رضایت طبق دستور عمل نماید و قبل از دادن هردوز دارو دمای بدن کودک ثبت شود. بیماران به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از تجویز دارو مورد فالوآپ تلفنی یا حضوری قرار گرفتند و هر گروه از نظر زمان قطع تب بعد از تجویز دارو، طول مدت بدون تب بعد از هر دوز و فواصل دادن دارو مورد بررسی قرار گرفته و اطلاعات ثبت شد. سپس اطلاعات با استفاده از نرم افزار Spss مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از نظر اخلاقی طبق صحتی که با همراهی بیمار انجام شده کسانی که برای پیگیری مراجعه مجدد داشته یا تلفنی پاسخ داده‌اند، یعنی رضایت داشته‌اند، مورد مطالعه قرار گرفتند. از محدودیت‌های مطالعه این بود که بعضی از بیماران حاضر به پیگیری و ادامه مراجعه یا پاسخ تلفنی نبودند.

کودکانی که تب دارند و به هر دلیل کنتراندیکاسیونی برای دریافت استامینوفن خوراکی ورکتال دارند، استامینوفن وریدی به اندازه نوع خوراکی ورکتال مؤثر و کارا و ایمن است [۲۱]. آکادمی اطفال آمریکا در مورد درمان تب متذکر شده است که ایبوپروفن به اندازه استامینوفن در کاهش تب مؤثر است و ممکن است مدت اثر طولانی تری داشته باشد. ولی هیچ تفاوتی در ایمنی دو دارو وجود ندارد در حالی که در مطالعه ما عوارض ایبوپروفن از جمله سردرد، درد شکم، حالت تهوع و حتی تشنج از استامینوفن بیشتر بود [۲۲].

نتیجه گیری

استامینوفن دارویی است که فقط اثر ضد تب و تسکینی درد دارد در حالیکه داروهای آنتی انفلاماتوار همگی علاوه بر اثر ضد التهابی اثر ضد تب و تسکینی درد هم دارند. مسلماً عوارض داروهای آنتی انفلاماتوار مثل آسپیرین و دیکلوفناک و ایبوپروفن بیشتر از استامینوفن است. بهترین داروی ضد تب مخصوصاً در کودکان با عفونت استامینوفن است که اثر آنتی انفلاماتوار ندارد و عوارض آنهم کمتر است. استامینوفن باید با دوز کافی مصرف شود و حداقل برای ۲۴ ساعت با اینتروال مشخص ادامه یابد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه با کد ۹۳۰۱۵۳ است که بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر می‌شود. کد اخلاق ۱۳۹۳،۲۳۲ IR.MUMS.fm.REC.

و عوارض آن هم بیشتر از استامینوفن بود. اسمیت و همکارانش در مطالعه‌ای توصیه کردند در کودکانی که علی رغم استفاده از بروفن یا استامینوفن درد و تب رفع نمی‌شود ابتدا از دریافت دوز کافی و اینتروال مناسب اطمینان حاصل شود اگر درمان تک دارویی جواب نداد، یک رژیم دو دارویی با استفاده متناوب از هر دو دارو جایگزین شود. اما در مورد ایمن بودن این روش شواهد اندکی وجود دارد [۱۹]. مطالعه‌ای که با هدف بررسی اثر بخش بودن استامینوفن به عنوان درمان ضد تب انجام شده است، ۷۰۵ کودک که استامینوفن خوراکی با دوز ۱۰-۱۵ میلی گرم دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. که دریافت استامینوفن منجر به شروع سریع در کاهش دمای بدن با ماکزیموم زمان کاهش دمای حدوداً ۳ ساعت بعد درمان شد. که نتایج ۴۰ مطالعه منتشر شده دیگر از این یافته‌ها حمایت می‌کند [۲۰]. در مطالعه ما متوسط مدت زمان قطع تب بعد از مصرف استامینوفن ۳۵ دقیقه و بعد از مصرف ایبوپروفن ۵۵ دقیقه بود. در مطالعه‌ای که توسط دپارتمان کودکان در دانشگاه علوم پزشکی و سلامت واشنگتن در آمریکا انجام شده و بیان شده که در کودکان استامینوفن و بروفن به صورت داروهای بدون نسخه برای کنترل تب و درد خفیف تا متوسط مورد استفاده قرار گرفته‌اند. استفاده وسیع از این دو دارو نشان داده که هر دوی آنها در کاهش درد و تب در کودکان مؤثر هستند. با این حال بروفن دارای فوایدی شامل فرکانس کمتر دوز دارو و مدت اثر بیشتر است ولی عوارض بیشتری دارد و پیشنهاد کرده‌اند که مطالعات بیشتری در جمعیت کودکان و در سنین مختلف نیاز است که کارایی و ایمنی این داروها را بررسی نمایند [۷]. زوپا و همکارانش پیشنهاد کردند که در

References

1. Azam M, Laurent S. The febrile child. *InnovAiT*. 2019;12(4):188-95. doi: 10.1177/1755738018820361
2. Nield LS, Kamat D. Fever. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
3. Nawar E, Niska R, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 Emergency Department Summary. *Adv Data*. 2007;386:1-32.
4. Sahn LJ, Kelly M, McCarthy S, O'Sullivan R, Shiely F, Romsing J. Knowledge, attitudes and beliefs of parents regarding fever in children: a Danish interview study. *Acta Paediatr*. 2016;105(1):69-73. doi: 10.1111/apa.13152 pmid: 26280909
5. Richardson M, Purssell E. Who's afraid of fever? *Arch Dis Child*. 2015;100(9):818-20. doi: 10.1136/archdischild-2014-307483 pmid: 25977564
6. Urbane UN, Likopa Z, Gardovska D, Pavare J. Beliefs, Practices and Health Care Seeking Behavior of Parents Regarding Fever in Children. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7). doi: 10.3390/medicina55070398 pmid: 31336677
7. van den Anker JN. Optimising the management of fever and pain in children. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013(178):26-32. doi: 10.1111/ijcp.12056 pmid: 23163545
8. Emmerton L, Chaw XY, Kelly F, Kairuz T, Marriott J, Wheeler A, et al. Management of children's fever by parents and caregivers: Practical measurement of functional health literacy. *J Child Health Care*. 2014;18(4):302-13. doi: 10.1177/1367493513496663 pmid: 23908369
9. Section on Clinical P, Therapeutics, Committee on D, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127(3):580-7. doi: 10.1542/peds.2010-3852 pmid: 21357332
10. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013.
11. Chornomydz I, Boyarchuk O, Chornomydz A. Reye (Ray's) syndrome: a problem everyone should remember. *Georgia Med News*. 2017;272:110-8.
12. Barzaga Arencibia Z, Choonara I. Balancing the risks and benefits of the use of over-the-counter pain medications in children. *Drug Saf*. 2012;35(12):1119-25. doi: 10.2165/11633620-000000000-00000 pmid: 23078168
13. Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(8):800-7. doi: 10.1111/jpc.13507 pmid: 28437025
14. Moffett BS, Gutierrez K, Davis K, Sigdel B, Strobel N. Antipyretic Efficacy of Acetaminophen and Ibuprofen in Critically Ill Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(8):e386-e93. doi: 10.1097/PCC.0000000000002072 pmid: 31398182
15. Jayawardena S, Kellstein D. Antipyretic Efficacy and Safety of Ibuprofen Versus Acetaminophen Suspension in Febrile Children: Results of 2 Randomized, Double-Blind, Single-Dose Studies. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(12):1120-7. doi: 10.1177/0009922816678818 pmid: 27872357
16. Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy*. 2004;24(2):280-4. doi: 10.1592/phco.24.2.280.33138 pmid: 14998225
17. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child*. 1992;146(5):626-32. doi: 10.1001/archpedi.1992.02160170106025 pmid: 1621669

18. Lundström K. Ibuprofen is more effective than paracetamol in lowering the temperature in febrile children. *Ugeskrift Laeger*. 2012;174(18):1214-7.
19. Smith C, Goldman RD. Alternating acetaminophen and ibuprofen for pain in children. *Can Fam Physician*. 2012;58(6):645-7.
20. Temple AR, Temple BR, Kuffner EK. Dosing and antipyretic efficacy of oral acetaminophen in children. *Clin Ther*. 2013;35(9):1361-75 e1-45. doi: [10.1016/j.clinthera.2013.06.022](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.022) pmid: 23972576
21. Zuppa AF, Hammer GB, Barrett JS, Kenney BF, Kassir N, Mouksassi S. Safety and population pharmacokinetic analysis of intravenous acetaminophen in neonates, infants, children, and adolescents with pain or fever. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011;16(4):246-61.
22. Hoover LE. AAP reports on the use of antipyretics for fever in children. *Am Fam Physic*. 2012;85(5):S18-9.