

Linee guida per la Gestione del Segno/Sintomo Febbre in Pediatria - Aggiornamento

Coordinatori: Prof. Maurizio de Martino (Firenze) e Prof. Nicola Principi (Milano)

Gruppo di lavoro multidisciplinare:

1. Dr. Paolo Becherucci, pediatra di famiglia, rappresentante FIMP, Firenze
2. Dr. Francesca Bonsignori, pediatra, Firenze
3. Dr. Elena Chiappini, pediatra, Firenze
4. Prof. Andrea de Maria, infettivologo, Genova
5. Prof. Maurizio de Martino, pediatra, Firenze, coordinatore di sottocommissione
6. Prof. Susanna Esposito, pediatra, Milano
7. Prof. Giacomo Faldella, pediatra neonatologo, Bologna
8. Prof. Filippo Festini, docente di metodologia della ricerca, infermiere, Firenze
9. Prof. Luisa Galli, pediatra, Firenze
10. Prof. Riccardo Longhi, pediatra, referente per le linee guida SIP, Como
11. Dr. Bice Lucchesi, farmacista, Massa
12. Prof. Gian Luigi Marseglia, pediatra, Pavia
13. Prof. Lorenzo Minoli, infettivologo, Pavia
14. Prof. Alessandro Mugelli, farmacologo, Firenze
15. Prof. Nicola Principi, Milano, coordinatore di sottocommissione
16. Dr. Paola Pecco, pediatra, Torino
17. Dr. Simona Squaglia, infermiera, Roma
18. Dr. Paolo Tambaro, pediatra, Caserta
19. Prof. Pier-Angelo Tovo, pediatra, Torino, coordinatore di sottocommissione
20. Dr. Pasquale Tulimiero, rappresentante dell'associazione dei genitori "Noi per Voi", Firenze
21. Dr. Elisabetta Venturini, Medico, Firenze
22. Dr. Giorgio Zavarise, pediatra, Verona

Nota per gli utilizzatori.

Il presente documento è un aggiornamento a due anni dalla pubblicazione della Linea Guida originale, sulla base della revisione delle più recenti evidenze scientifiche disponibili, relativamente ad ogni quesito in precedenza affrontato. Per i dettagli relativi agli scopi, i destinatari e la metodologia adottata si rimanda al documento originale, disponibile sul sito: www.iss.it. La strategia di ricerca adottata e le griglie di valutazione dei lavori inclusi nell'aggiornamento sono consultabili presso lo stesso sito in due documenti separati.

SINTESI DELLE NUOVE EVIDENZE DISPONIBILI E RACCOMANDAZIONI AGGIORNATE

Quesito n°1. Come deve essere misurata la temperatura corporea in età pediatrica (sito e dispositivo di misurazione)?

Nonostante la temperatura rettale sia da molti ancora oggi considerata il *gold standard* per la misurazione della temperatura corporea, tale metodica non dovrebbe essere impiegata di routine nei bambini con meno di 5 anni a causa della sua invasività e del disagio che comporta. La misurazione della temperatura corporea in sede ascellare ha i vantaggi di facile accessibilità e buona tollerabilità per la maggioranza dei pazienti.

In considerazione della cessazione della produzione dei termometri a mercurio, i principali tipi di termometro che trovano attualmente indicazione in età pediatrica sono i termometri elettronici e i termometri ad infrarossi, di cui ne esistono tre tipi: auricolare, a contatto epidermico con la fronte e a distanza con puntatore. Non sono disponibili al momento evidenze sull'accuratezza clinica in ambito pediatrico di termometri con metalli sostituiti del mercurio e non esistono evidenze sufficienti a supporto dell'uso di termometri a ciuccio. I termometri monouso chimici a viraggio di colore sono sconsigliabili perché scarsamente affidabili.

L'accuratezza del termometro auricolare è stata analizzata in uno studio prospettico condotto in una popolazione non pediatrica (**Smitz S et al. J Clin Nurs 2009**) di 100 pazienti. La temperatura è stata misurata con due modelli di termometro auricolare e con termometro rettale. La temperatura rettale media rilevata era 37,3°C (*range* tra 36,3°C e 40,7°C). Diciotto pazienti erano febbrili (temperatura rettale $\geq 37,8^\circ\text{C}$). La presenza di febbre è stata rilevata con il termometro auricolare con un errore massimo di 0,7°C (errore medio = 0,3°C) e di 1,6°C (errore medio = 0,4°C) in relazione al modello utilizzato. In conclusione questo studio conferma che il termometro auricolare

ha in generale un livello accettabile di accuratezza, che tuttavia dipende dalla qualità dello strumento utilizzato e dall'abilità dell'operatore.

Recenti studi hanno valutato la performance dei termometri ad infrarossi con e senza contatto cutaneo. In studio prospettico (**Paes BF et al. Arch Dis Child 2010**) eseguito nei Paesi Bassi Paes e colleghi hanno valutato 100 bambini di età inferiore ai 18 anni e confrontato l'accuratezza della misurazione rettale con termometro elettronico con quella rilevata con termometro ad infrarossi a livello auricolare, a contatto cutaneo e a distanza. Ad ogni bambino veniva misurata la temperatura corporea 7 volte nell'arco di 5 minuti: 2 volte a livello timpanico, 2 volte per ciascun termometro a livello cutaneo e una volta a livello rettale. Per la misurazione rettale è stato utilizzato il termometro digitale, per la misurazione timpanica il termometro ad infrarossi e per la misurazione cutanea i termometri ad infrarossi a contatto e a distanza. I coefficienti di correlazione di Pearson tra la temperatura rettale e le temperature auricolari e cutanee (a contatto e a distanza) sono risultati rispettivamente 0,827, 0,687 e 0,774, considerando un valore di 0,8 come indice di stretta correlazione. Non è stata pertanto riscontrata una stretta correlazione tra la misurazione rettale con termometro elettronico e quella auricolare con termometro ad infrarossi. I valori predittivi positivo e negativo del termometro ad infrarossi auricolare sono risultati 0,91 e 0,94, del termometro cutaneo da contatto 1 e 0,77 e del termometro cutaneo a distanza 0,84 e 0,89. Questo studio dimostra che il termometro auricolare, cutaneo da contatto e cutaneo a distanza non possono riprodurre con precisione la temperatura rettale.

L'accuratezza del termometro ad infrarossi cutaneo è stata confrontata con quella del termometro elettronico rettale in altri due recenti studi prospettici americani (**Fortuna EL et al. J Emerg Nurs 2010, Holzhauser JK et al. J Spec Pediatr Nurs 2009**) effettuati rispettivamente su 200 e su 474 bambini, di età compresa rispettivamente tra 1 mese e 4 anni e tra 3 mesi e 3 anni, che afferivano consecutivamente ad un Dipartimento di Emergenza Accettazione. I criteri di inclusione nello studio erano l'età, la conoscenza della lingua inglese, la presenza di una patologia di acuità tale da non precludere la possibilità di partecipare allo studio, l'assenza di controindicazioni all'uso del termometro rettale e di anomalie cutanee a livello della fronte. Nel primo studio la temperatura corporea è stata misurata con termometro elettronico rettale e con termometro cutaneo a distanza. La temperatura media dei partecipanti è risultata 99,6°F (98,7°F; 100,5°F) con termometro elettronico rettale e 99,5°F (98,6°F; 100,3°F) con termometro ad infrarossi cutaneo (considerando come febbrile una temperatura di 38°C=100,4°F). Tra le due misurazioni è risultata una relazione lineare statisticamente significativa ($p < 0,01$), ma il coefficiente di determinazione (r^2) è risultato essere solo 0,48 ($p < 0,01$). In conclusione il termometro ad infrarossi cutaneo tenderebbe a

sovrastimare la temperatura nei bambini apiretici ed a sottostimare la temperatura nei pazienti febbrili ($p < 0,01$). La temperatura ambientale e l'età del bambino non risultano influenzare l'accuratezza della misurazione. Nel secondo studio la temperatura è stata misurata con termometro ad infrarossi a contatto e con termometro elettronico rettale. La temperatura media dei partecipanti è risultata di $37,9^{\circ}\text{C}$ misurata in sede rettale e $37,69^{\circ}\text{C}$ misurata a livello cutaneo. La deviazione media della temperatura misurata con termometro ad infrarossi a contatto rispetto a quello elettronico rettale è risultata di $0,48^{\circ}\text{C}$. E' stato inoltre valutato il *discomfort* attraverso l'uso della scala FLACC. Il grado di *discomfort* è risultato significativamente inferiore utilizzando il termometro ad infrarossi cutaneo.

In uno studio prospettico *cross-sectional* del 2009 (**Titus MO et al. Clin Pediatr (Phila) 2009**) effettuato su un campione di 42 bambini di età compresa tra 1 e 4 anni, la misurazione della temperatura corporea con termometro ad infrarossi cutaneo è stata confrontata alla temperatura rettale. Il termometro ad infrarossi cutaneo ha individuato l'83% dei bambini febbrili, per cui gli autori concludono che l'uso del termometro ad infrarossi cutaneo può essere efficace per eseguire *screening* nell'emergenza pediatrica per l'identificazione dei bambini febbrili. Il principale limite di questo studio è tuttavia costituito dalle piccole dimensioni della popolazione in studio.

L'efficacia del termometro a contatto cutaneo a misurazione continua è stata valutata su una coorte di 109 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 16 anni (**Ng KG et al. J Pediatr Nurs 2010**). Il termometro utilizzato è costituito da un sensore applicato alla parte inferiore dell'addome che rileva la temperatura ogni 30 secondi e ne trasmette il valore tramite *wireless* ad un *computer* centrale. Tale dispositivo non può essere utilizzato nei portatori di *pacemaker* o defibrillatore impiantabile. In questo studio è stata confrontata la temperatura rilevata con il termometro a contatto cutaneo a misurazione continua e quella ottenuta con termometro auricolare e con termometro digitale in sede ascellare. In totale sono state effettuate 316 sessioni di misurazione, soltanto in 270 delle quali è stata completata la misurazione con tutti e 3 i dispositivi in studio. Il termometro cutaneo a misurazione continua differiva da quello auricolare di $-0,23^{\circ}\text{C} \pm 0,47^{\circ}\text{C}$ (media \pm deviazione standard, $n = 271$) e da quello elettronico ascellare di $0,21^{\circ}\text{C} \pm 0,46^{\circ}\text{C}$ ($n = 270$). Inoltre il termometro auricolare differiva da quello ascellare di $+0,43^{\circ}\text{C} \pm 0,42$ ($n = 315$). Questi risultati suggeriscono che la misurazione con termometro cutaneo a misurazione continua è paragonabile a quella con termometro auricolare ed elettronico ascellare.

In uno studio effettuato in Turchia nel 2008 (**Cultu O et al. Turk J Pediatr 2008**) gli autori hanno confrontato il valore della temperatura corporea di 50 neonati sani misurato con 3 diversi dispositivi (termometro a mercurio, termometro digitale e termometro auricolare) rispettivamente dalla madre

e dal pediatra. Confrontando la misurazione effettuata dalla madre e dal pediatra, il coefficiente di correlazione è risultato 0,12 per il termometro a mercurio, 0,23 per il termometro digitale e 0,78 per il termometro auricolare, risultando quindi una correlazione significativa tra la misurazione della madre e del pediatra solo nel caso del termometro auricolare ($p < 0,0001$). La media e la deviazione standard della temperatura misurata erano $0,43^{\circ}\text{C} \pm 0,42^{\circ}\text{C}$ (0 ; 1,7) per il termometro a mercurio, $0,36^{\circ}\text{C} \pm 0,45^{\circ}\text{C}$ (0 ; 2,2) per il termometro digitale e $0,13^{\circ}\text{C} \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ (0 ; 0,7) per il termometro auricolare. Gli autori concludono che il termometro auricolare potrebbe essere utilizzato con affidabilità sufficiente dalle madri indipendentemente dal loro livello sociale.

Un recente studio italiano (**Chiappini E et al. J Clin Nurs 2010**) ha valutato la performance del termometro ad infrarossi a distanza in 251 bambini che afferivano consecutivamente al Dipartimento di Emergenza Accettazione. La temperatura corporea è stata misurata due volte a livello ascellare con termometro a mercurio e tre volte con termometro ad infrarossi a distanza. La temperatura media rilevata con i due dispositivi è stata rispettivamente di $37,18 \pm 0,96^{\circ}\text{C}$ e $37,3 \pm 0,92^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,517$). Il *bias* era $0,0150 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$. Una differenza di temperatura $>1^{\circ}\text{C}$ tra i due dispositivi è risultata in 4 bambini su 251 (1,59%). È stata osservata una correlazione significativa tra i valori di temperatura ottenuti con le due procedure ($r^2 = 0,84$; $p > 0,0001$). I limiti di accettabilità, secondo il metodo di Bland e Altman, erano $-0,62$ (IC95%: $-0,47$; $-0,67$) e $0,76$ (IC95%: $0,61$; $0,91$). Non è stata osservata una differenza significativa in relazione all'età ($p = 0,226$) e alla temperatura della stanza ($p = 0,756$). Il grado di *discomfort*, valutato attraverso una scala da 1 a 5, era inferiore utilizzando il termometro ad infrarossi a distanza rispetto al termometro a mercurio (rispettivamente $1,92 \pm 0,56$ e $2,40 \pm 0,93$, $p < 0,0001$). In conclusione il termometro ad infrarossi a distanza è risultato avere una buona *performance* nella popolazione in studio, avendo inoltre il vantaggio di misurare la temperatura corporea in 2 secondi, di non essere traumatico per il bambino e di non permettere il passaggio di microrganismi da un soggetto all'altro.

In conclusione, dalla revisione della letteratura risulta che l'affidabilità dei termometri ad infrarossi cutanei (da contatto e a distanza) e auricolari resta un argomento molto dibattuto. In considerazione di ciò si ritiene che siano emersi elementi sufficienti a modificare la **raccomandazione 5** proposta riducendo la forza della raccomandazione sulla base dei dati discordanti in letteratura e introducendo oltre al termometro infrarossi auricolare anche quello cutaneo, non essendo disponibili chiare evidenze a favore dell'uno o dell'altro tipo.

Raccomandazione 1. Nonostante che la temperatura rettale sia da molti ancora oggi considerata il *gold standard* per la misurazione della temperatura corporea, **la via di misurazione rettale della temperatura corporea non dovrebbe essere impiegata di routine nei bambini con meno di 5**

anni a causa della sua invasività e del disagio che comporta (livello di prova III; forza della raccomandazione D) . La misurazione rettale della temperatura può essere presa in considerazione per i bambini critici o privi di coscienza, se misurata da operatori esperti. In ogni caso non deve essere rilevata in bambini immunocompromessi o con sanguinamento rettale. Si devono inoltre adottare tutte le misure necessarie per prevenire possibili danni causati da movimenti improvvisi del bambino. In particolare, la misurazione non deve essere fatta col bambino in posizione supina.

Raccomandazione 2. La misurazione orale della temperatura corporea è da evitare nei bambini (livello di prova III; forza della raccomandazione D).

Raccomandazione 3. In considerazione della cessazione della produzione dei termometri a mercurio (2010), l'uso di questi termometri deve essere progressivamente abbandonato. Comunque, **l'uso dei termometri a mercurio è sconsigliato nei bambini per il rischio di rottura e di contatto col metallo** (livello di prova III, forza della raccomandazione E).

Non sono disponibili al momento evidenze sull'accuratezza clinica in ambito pediatrico di termometri con metalli liquidi sostituiti del mercurio e non esistono evidenze sufficienti a supporto dell'uso di termometri a ciuccio. Esistono evidenze di livello non elevato a supporto dell'uso di termometri a infrarossi cutanei. Termometri monouso chimici a viraggio di colore sono sconsigliabili perché scarsamente affidabili.

a) Misurazione in ambito ambulatoriale/ospedaliero da parte di personale sanitario.

Raccomandazione 4. Per i bambini fino a 4 settimane si raccomanda la misurazione ascellare con termometro elettronico (livello di prova III; forza della raccomandazione B).

Raccomandazione 5. Per i bambini oltre le 4 settimane si raccomanda la misurazione ascellare con termometro elettronico o quella con termometro a infrarossi auricolare o cutaneo (livello di prova II; forza della raccomandazione B)

b) Misurazione a domicilio da parte dei genitori o dei tutori:

La misurazione con termometro timpanico ad infrarossi è maggiormente soggetta ad errori operatore-correlati e dovrebbe essere evitata a domicilio.

Raccomandazione 6. A domicilio, per la misurazione da parte dei genitori o dei tutori, per tutti i bambini viene raccomandata la misurazione con termometro elettronico in sede ascellare (livello di prova II; forza della raccomandazione B).

Quesito n°2. Come considerare la febbre misurata dai genitori/tutori?

Una metanalisi del 2008 (**Teng CL et al. J Trop Pediatr 2008**) condotta su un totale di 10 studi pubblicati in letteratura, analizza l'abilità delle madri nel rilevare la presenza di febbre con il tatto, evidenziando complessivamente una sensibilità dell'89,2% e una specificità del 50%.

L'importanza della percezione che il genitore/tutore ha della febbre è stata evidenziata in tre studi (**Akinbami FO et al. BMC Res Notes 2010, Asekun-Olarinmoye EO Niger J Clin Pract 2009, Wammanda RD Ann Afr Med 2009**) condotti in Nigeria rispettivamente su 182, 300 e 126 bambini. Nel primo studio venivano reclutati i genitori/tutori dei bambini tra 6 e 59 mesi che si sono presentati al Pronto Soccorso di un ospedale locale tra marzo e maggio 2007. La presenza di febbre veniva valutata dal genitore/tutore, dal medico e dall'infermiere utilizzando il palmo e il dorso della mano, quindi l'infermiere ed il medico misuravano indipendentemente la temperatura rettale con termometro a mercurio (veniva considerata febbre una temperatura rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$). La percezione tattile di febbre da parte del genitore/tutore aveva sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 95%, 23%, 66%, 73% rispetto al 93%, 26% 67% e 69% in caso di valutazione tattile da parte dell'infermiere. Nonostante la differenza non sia statisticamente significativa, i genitori/tutori risultavano più precisi nel rilevare la presenza di febbre rispetto ai medici e agli infermieri (sensibilità: 95% vs 93%). Durante il periodo in studio è risultato che circa 3 bambini su 5 avevano la febbre misurata a livello rettale con termometro a mercurio mentre erano 4 su 5 coloro che venivano indicati come febbrili con la valutazione tattile della temperatura corporea, tale dato significa che la valutazione tattile della temperatura corporea tende a sovrastimare la presenza di febbre. Nel secondo studio è stata valutata l'accuratezza della percezione tattile di febbre da parte delle madri di 300 bambini nigeriani. Ne è risultata una sensibilità dell'82,3% e una specificità del 54,1%, confermando che le madri sono capaci di fornire informazioni accurate riguardo alla presenza di febbre ma tendono a sovrastimarla. Le caratteristiche socio-demografiche delle madri e l'età dei bambini non influenza l'accuratezza della rilevazione ($p > 0,05$). Gli autori concludono che è necessario considerare come attendibile la storia di febbre riferita dai genitori. Il terzo studio ha incluso 126 madri di bambini tra i 2 mesi e i 5 anni di età, afferenti ad un Pronto Soccorso locale, che riferivano la presenza di febbre. Tramite la misurazione ascellare con termometro a mercurio (considerando febbrile una temperatura corporea $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$) sono risultati realmente febbrili 82 bambini (65,1%). Le madri hanno correttamente identificato, attraverso una valutazione tattile della temperatura corporea, la presenza di febbre in 79 bambini (sensibilità del 96,3%) e l'assenza di febbre in 19 bambini (specificità del 43,2%). Il valore predittivo positivo era del 76%, mentre il valore predittivo negativo del 86,4%.

Da questi studi risulta una discreta affidabilità della percezione materna della temperatura corporea pur restando evidente la necessità di una misurazione oggettiva.

In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

I valori di temperatura riferiti dai familiari dei bambini con febbre non debbono essere considerati come assolutamente certi, specie se i familiari sono anziani, appartengono a classi sociali economicamente depresse o hanno modesto livello culturale.

Raccomandazione 7. E' consigliabile che, per avere una valutazione corretta dell'entità del rialzo termico, la temperatura corporea sia misurata direttamente da un operatore sanitario (livello di prova VI; forza della raccomandazione B).

Quesito n°3. E' appropriato l'uso di mezzi fisici per ridurre la temperatura corporea?

L'efficacia dei mezzi fisici in associazione all'antipiretico nel ridurre la temperatura corporea nel bambino febbrile è stata analizzata in due studi randomizzati controllati (**Thomas S et al. Indian Pediatr 2009, Alves JG et al. Sao Paulo Med J 2008**) condotti su 150 e 120 bambini febbrili tra i 6 mesi e, rispettivamente, 12 e 5 anni. In entrambi è stata osservata una più rapida riduzione della temperatura corporea nei primi 15 minuti, statisticamente significativa per l'associazione tra spugnature tiepide e dipirone ($p < 0,001$). In relazione al fatto che la temperatura raggiunta a distanza di 2 ore è però la stessa e che le spugnature creano un maggiore disagio, entrambi gli studi concludono che l'utilizzo delle spugnature tiepide in associazione all'antipiretico non offre alcun vantaggio rispetto all'uso del solo antipiretico.

In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 8. L'impiego di mezzi fisici per la terapia della febbre è sconsigliato (livello di prova I; forza della raccomandazione E)

Raccomandazione 9. L'impiego di mezzi fisici rimane invece consigliato in caso di ipertermia (livello di prova I; forza della raccomandazione A)

Quesito n°4. Il grado di febbre è correlato con la gravità della patologia?

Non è stato reperito alcun nuovo studio inerente al quesito analizzato. In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 10. Non è raccomandato considerare l'entità della febbre come fattore isolato per valutare il rischio di infezione batterica grave (livello di prova III; forza della raccomandazione E)

Raccomandazione 11. La febbre di grado elevato può essere tuttavia considerata predittiva di infezione batterica grave in particolari circostanze (come età inferiore ai 3 mesi o concomitante presenza di leucocitosi o incremento degli indici di flogosi) (livello di prova III; forza della raccomandazione C)

Quesiti n°5 e 6. E' indicato l'uso di antipiretici nel bambino febbrile? Quali antipiretici devono essere impiegati e con quali modalità?

L'uso dei farmaci antipiretici nel bambino febbrile è consigliato solo se alla febbre si associa un quadro di malessere generale, allo scopo di ridurre il *discomfort*. I farmaci noti ad azione antipiretica sono il paracetamolo, l'acido acetilsalicilico, i corticosteroidi e gli altri anti-infiammatori non steroidei (FANS). L'impiego di ASA al di sotto dei 15 anni è sconsigliato per il rischio di sindrome di Reye (**Pugliese A et al. Cell Biochem Funct 2008**). Gli steroidi non devono essere impiegati in età pediatrica come antifebbrili per il basso rapporto tra effetti benefici e rischio di effetti collaterali, rischiando inoltre di ritardare la diagnosi di patologie infettive, infiammatorie e neoplastiche (**Rathi S Indian Pediatr 2009**).

In pediatria sono autorizzati a tale scopo il paracetamolo e l'ibuprofene. Il paracetamolo può essere impiegato al dosaggio massimo di 60-80 mg/kg/die suddiviso in 4-6 somministrazioni, mentre l'ibuprofene può essere utilizzato come antipiretico a partire dai 3 mesi di vita al dosaggio di 20-30 mg/kg/die, suddiviso in 3-4 somministrazioni. Una recente metanalisi (**Pierce CA et al. Ann Pharmacother 2010**) ha incluso 31 studi in cui veniva valutata l'efficacia antipiretica di paracetamolo e ibuprofene, di questi 7 erano randomizzati controllati e includevano complessivamente 878 bambini. E' stata misurata la temperatura a distanza di 4 ore dalla somministrazione dell'antipiretico risultando più elevata nel gruppo trattato con paracetamolo rispetto a quello trattato con ibuprofene (differenza media standardizzata: 0,26 ; IC95% 0,10 - 0,41).

Resta dibattuta la modalità di utilizzo di questi farmaci, in particolare si discute se debbano essere somministrati singolarmente, alternati o combinati. Riguardo alla terapia combinata con paracetamolo e ibuprofene, è stato recentemente condotto uno studio negli Stati Uniti (**Vernacchio L et al. Pediatrics 2009**) su 2857 bambini, attraverso contatto telefonico con i genitori, da cui risulta che il 56% dei bambini aveva assunto almeno un farmaco nei 7 giorni precedenti, il 15% almeno 2 farmaci e il 7% almeno 3 farmaci, pur trattandosi di bambini sani. Spesso si trattava di farmaci da banco, tra cui ibuprofene e paracetamolo, ed era frequente l'uso combinato dei due

farmaci dai 6 mesi in poi. Una *review* del 2010 (**Crook J Paediatr Nurs 2010**) non dimostra un maggiore effetto antipiretico in caso di utilizzo combinato dei due farmaci, che viene pertanto sconsigliato. A questo proposito due trial randomizzati controllati (**Hay AD et al. Health Technol Assess 2009, Hollinghurst S et al. BMJ 2008**) analizzano rispettivamente l'efficacia antipiretica e il rapporto costo/beneficio della combinazione paracetamolo ibuprofene rispetto ai singoli farmaci. L'associazione dei due farmaci risulta superiore al solo paracetamolo (4,4 ore in più senza febbre, IC95% 2,4 – 6,3; $p < 0,001$) e al solo ibuprofene (2,5 ore in più senza febbre, IC95% 0,6 - 4,4; $p = 0,008$) per la durata dell'apiressia nelle 24 ore successive alla somministrazione. La terapia combinata riduce la temperatura corporea 23 minuti prima del solo paracetamolo (IC95%: 2 - 45, $p = 0,025$), ma non rispetto al solo ibuprofene (-3 minuti, IC95% 18 - 24; $p = 0,8$). Inoltre viene suggerito che l'uso combinato dei due farmaci potrebbe ridurre la spesa sanitaria riducendo le indagini altrimenti necessarie. A fronte di questi vantaggi, tuttavia, è stata riscontrata una difficoltà dei genitori nel seguire con fedeltà la terapia combinata (tra il 6 e il 13% dei genitori inclusi nello studio ha ecceduto nel numero massimo di dosi raccomandate), suggerendo la possibilità che questo tipo di regime possa generare confusione nei genitori e, potenzialmente, aumentare il rischio di sovradosaggio. Gli autori concludono che, per massimizzare il tempo di apiressia, dovrebbe essere utilizzato inizialmente il solo ibuprofene e secondariamente valutato il rischio (eccedere nel numero massimo di dosi raccomandate) e il beneficio (2,5 ore in più senza febbre nelle 24 ore) della combinazione paracetamolo-ibuprofene.

L'uso alternato di paracetamolo e ibuprofene è stato confrontato all'alternanza paracetamolo-placebo in uno studio randomizzato controllato (**Kramer LC et al. Clin Pediatr [Phila] 2008**) su 38 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni, che si erano presentati in un ambulatorio pediatrico con febbre $>38^{\circ}\text{C}$. La temperatura è stata misurata con termometro elettronico in sede orale nei bambini con età >2 anni e in sede rettale in quelli con età ≤ 2 anni a distanza di 0, 3, 4, 5 e 6 ore dalla somministrazione dell'antipiretico. Non è stata riscontrata una differenza significativa di temperatura tra i due gruppi dopo 0, 3 e 6 ore dalla somministrazione. È stata al contrario riscontrata una temperatura significativamente inferiore in coloro che avevano assunto ibuprofene e paracetamolo in regime alternato dopo 4 ($37,4^{\circ}\text{C}$ vs 38°C ; $p = 0,05$) e 5 ore ($37,1^{\circ}\text{C}$ vs $37,9^{\circ}\text{C}$; $p = 0,003$) dalla somministrazione. Tuttavia questa riduzione era modesta, non clinicamente rilevante, e non permaneva oltre le 6 ore dalla somministrazione. Questo studio ha inoltre come limiti le piccole dimensioni della popolazione studiata e il breve intervallo di tempo analizzato.

L'impiego alternato di ibuprofene e paracetamolo potrebbe essere associato a incrementata tossicità renale, in quanto l'ibuprofene inibisce la produzione renale di glutathione che, fisiologicamente, detossifica un metabolita nefrotossico del paracetamolo, prevenendone così l'accumulo. A questo

proposito, nel 2009, alcuni autori italiani hanno descritto il primo caso di insufficienza renale non oligurica ed epatite colestatica, in un bambino precedentemente sano, trattato con dosi terapeutiche di paracetamolo e ibuprofene (**Zaffanello M et al. Acta Paediatr 2009**).

L'uso di altri FANS nel trattamento della febbre in età pediatrica non è ancora codificato in maniera univoca. Due *trial* randomizzati controllati (**Kokki H et al. Clin Drug Investig 2010, Kokki H et al. Clin Drug Investig 2010**) di fase II e di fase III hanno analizzato la dose più appropriata e l'efficacia del ketoprofene nel trattamento della febbre. Nel primo studio sono stati arruolati bambini tra 6 mesi e i 2 anni e tra i 2 e i 6 anni con temperatura rettale $\geq 39^{\circ}\text{C}$. I bambini sono stati ulteriormente suddivisi in 4 gruppi e trattati rispettivamente con ketoprofene 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg o paracetamolo 15 mg/kg. La riduzione di temperatura nei bambini ≤ 2 anni/ >2 anni è risultata di 1,6/1,6°C con 0,25 mg/kg di ketoprofene, 2/1,9°C con 0,50 mg/kg di ketoprofene, 1,9/2,2°C con 1 mg/kg di ketoprofene e 1,8/1,8°C con 15 mg/kg di paracetamolo. Nei bambini più grandi il ketoprofene è risultato avere un effetto antipiretico dose-dipendente. In conclusione, è stata evidenziata una significativa efficacia antipiretica del ketoprofene. La dose di ketoprofene sufficiente a determinare un'efficacia antipiretica pari a quella di 15 mg/kg di paracetamolo è 0,5 mg/kg. Nel secondo studio sono state confrontate la sicurezza e l'efficacia del ketoprofene rispetto al paracetamolo e all'ibuprofene nel trattamento della febbre. Sono stati reclutati bambini tra i 6 mesi e i 6 anni con temperatura orale $\geq 38,8^{\circ}\text{C}$ o rettale $\geq 39^{\circ}\text{C}$, randomizzati a ricevere 0,5 mg/kg di ketoprofene, 5 mg/kg di ibuprofene o 15 mg/kg di paracetamolo ogni 6 ore. È stata misurata la differenza di temperatura dopo 3 ore dalla somministrazione, risultando di 1,4 -1,5°C per tutti e tre i farmaci. L'uso di ketoprofene non era associato ad un rischio aumentato di effetti collaterali. Gli autori concludono che il ketoprofene, alla dose di 0,5 mg/kg, potrebbe essere un'opzione efficace e sicura per il trattamento sintomatico della febbre in età pediatrica.

L'efficacia e la sicurezza del dexibuprofene sono state valutate in uno studio randomizzato controllato di fase III (**Yoon JS et al. Br J Clin Pharmacol 2008**) condotto su 258 bambini febbrili di età compresa tra i 6 mesi e i 14 anni con infezione delle vie aeree superiori. I bambini sono stati randomizzati per ricevere 5 mg/kg di dexibuprofene, 7 mg/kg di dexibuprofene o 10 mg/kg di ibuprofene. Non è risultata una differenza significativa nella riduzione della temperatura dopo 1, 2, 3, 4 e 6 ore dalla somministrazione ($p > 0,05$). Non è stata osservata una differenza significativa tra i 3 gruppi nell'incidenza di effetti collaterali, quali sintomi gastroenterici, irritabilità, *rash*, aumento delle transaminasi e piastrinopenia ($p > 0,05$). Il dexibuprofene risulta quindi essere efficace e sicuro nel paziente pediatrico, pur non offrendo vantaggi rispetto al trattamento con ibuprofene.

In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 12. I farmaci antipiretici devono essere impiegati nel bambino febbrile solo quando alla febbre si associ un quadro di malessere generale (livello di prova I; forza della raccomandazione B).

Raccomandazione 13. Paracetamolo e ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica (livello di prova I; forza della raccomandazione A).

Raccomandazione 14. L'acido acetilsalicilico non è indicato in età pediatrica per il rischio di sindrome di Reye (livello di prova III; forza della raccomandazione E).

Raccomandazione 15. I cortisonici non devono essere impiegati come antipiretici per l'elevato rapporto costi/benefici (livello di prova III; forza della raccomandazione E).

Raccomandazione 16. L'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili riguardo la sicurezza e l'efficacia rispetto alla terapia con un singolo farmaco (livello di prova VI; forza della raccomandazione D).

Quesito n°7. Le vie di somministrazione orale e rettale sono equivalenti?

L'efficacia della somministrazione orale e rettale del paracetamolo è stata confrontata in una metanalisi del 2008 (**Goldstein LH et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2008**), includente 14 studi randomizzati controllati. Gli aspetti analizzati comprendono la riduzione della temperatura corporea 1 (differenza media -0,14; IC95% -0,36°C ; 0,08°C, p = 0,49) e 3 ore (differenza media -0,10; IC95% -0,41°C ; 0,21°C, p = 0,84) dopo la somministrazione del farmaco, la massima riduzione della temperatura (differenza media -0,10; IC95% -0,24°C ; 0,04°C, p <0,99) e il tempo necessario per ridurre la temperatura corporea di 1°C (differenza media -0,06°C; IC95% -1,34°C ; 1,23 p <0,001). Ne risulta un'efficacia comparabile della somministrazione orale e rettale di paracetamolo. Tuttavia si ricorda che la somministrazione rettale è associata ad un aumentato rischio di tossicità.

In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 17. Sebbene le formulazioni orale e rettale di paracetamolo, a dosaggi standard, abbiano efficacia antipiretica e sicurezza sovrapponibili, la somministrazione di paracetamolo per via orale è preferibile in quanto l'assorbimento è più costante ed è possibile maggiore precisione nel dosaggio in base al peso corporeo (livello di prova I; forza della raccomandazione A).

Raccomandazione 18. La via rettale è da valutare solo in presenza di vomito o di altre condizioni che impediscano l'impiego di farmaci per via orale (livello di prova I; forza della raccomandazione A).

Raccomandazione 19. L'impiego di alti dosaggi di paracetamolo per via rettale (>20 mg/kg/dose o 90 mg/kg/die) deve essere sconsigliato per l'incrementato rischio di tossicità (livello di prova I; forza della raccomandazione E).

Quesito n°8. Gli antipiretici sono farmaci sicuri e ben tollerati nel bambino?

Sono state recentemente pubblicate due revisioni sistematiche e metanalisi (**Pierce CA et al. Ann Pharmacother 2010**, **Southey ER et al. Curr Med Res Opin 2009**) sulla sicurezza di paracetamolo ed ibuprofene nel trattamento della febbre. La prima metanalisi (**Pierce CA et al. Ann Pharmacother 2010**) ha incluso 85 studi che confrontavano direttamente paracetamolo e ibuprofene, di questi 31 riportavano dati relativi alla sicurezza di questi farmaci nel paziente pediatrico. Diciannove trial randomizzati controllati non hanno evidenziato una differenza significativa in caso di utilizzo di paracetamolo o ibuprofene nella proporzione di bambini con 1 o più eventi avversi, odds ratio (OR) = 0,82 (IC95%: 0,60 ; 1,12). La seconda metanalisi (**Southey ER et al. Curr Med Res Opin 2009**) ha incluso 24 trial randomizzati controllati e 12 altri studi, in cui venivano valutati gli effetti collaterali causati da paracetamolo e ibuprofene rispetto al placebo. Il rischio relativo (RR) di eventi avversi con l'uso di ibuprofene *versus* placebo è risultato 1,39 (IC95%: 0,92 ; 2,10), paracetamolo *versus* placebo RR=1,57 (IC95%: 0,74 ; 3,33). Su un totale di 21.305 bambini che avevano assunto ibuprofene si sono verificati 2.937 eventi avversi sistemici rispetto a 1.466 eventi avversi su 11.164 bambini che assumevano paracetamolo: RR=1,03 (IC95%: 0,98 ; 1,10). Non è quindi risultata una differenza significativa tra i due gruppi, per cui gli autori concludono che ibuprofene, paracetamolo e placebo hanno una simile tollerabilità e sicurezza.

Una review del 2009 (**Risser A et al. Am Fam Physician 2009**) riassume i rischi associati all'uso di FANS. Tra questi sono inclusi i sanguinamenti gastroenterici, le complicanze cardiovascolari nei pazienti con patologie sottostanti, il danno epatico nei pazienti cirrotici, le alterazioni della coagulazione in pazienti che assumono anticoagulanti o che hanno alterazioni della funzione piastrinica, le complicanze a carico del sistema nervoso centrale (meningite asettica, psicosi e tinnito). Inoltre nella popolazione pediatrica è importante prevenire l'overdose accidentale da FANS educando le famiglie all'uso di dosaggi corretti e a tenere questi farmaci lontano dalla portata dei bambini.

Un recente studio retrospettivo multicentrico su oltre 200.000 bambini di 6-7 anni di età, condotto tramite questionario somministrato ai genitori, riporta che l'uso di paracetamolo nel primo anno di

vita è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di asma a 6-7 anni (**Beasley et al. Lancet 2008**). I limiti di questo studio sono tuttavia molteplici. Il disegno dello studio è cross-sezionale ed i dati sono stati raccolti in base ai ricordi dei genitori. Numerosi *bias* possono aver influenzato i risultati. Tra questi il *recall bias*, per il quale i genitori dei bambini asmatici potrebbero essere più propensi a riferire l'assunzione di farmaci nel primo anno di vita. Altri fattori confondenti non inclusi nell'analisi, come la presenza di patologie respiratorie sottostanti, potrebbero aver avuto un ruolo.

Una recente revisione sistematica (**Allmers H et al. Curr Allergy Asthma Rep 2009**) ipotizza che il rischio di presentare allergie ed asma sussista anche in caso di un'esposizione *in utero* al paracetamolo.

In un recente studio (**Nassini R et al. FASEB J 2010**) è stato descritto un possibile meccanismo patogenetico tramite il quale il paracetamolo (attraverso il suo metabolita *N*-acetil-*p*-benzochinonimina) potrebbe causare asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Il metabolita del paracetamolo stimolerebbe il recettore dell'ankirina-1, espresso dai neuroni peptidergici sensitivi primari, determinando un'infiammazione neurogenica a livello delle vie aeree. Infatti l'*N*-acetil-*p*-benzochinonimina agisce eccitando in maniera selettiva il recettore dell'ankirina-1 nativo e ricombinante. Tale attivazione porterebbe al rilascio di neuropeptidi pro-infiammatori (sostanza P e peptide correlato al gene della calcitonina) dalle terminazioni nervose sensitive a livello delle vie aeree dei roditori, causando edema neurogenico e neutrofilia. E' stato inoltre osservato che la somministrazione nel topo di una o più dosi terapeutiche di paracetamolo (15-60 mg/kg) produce livelli dosabili di *N*-acetil-*p*-benzochinonimina nel polmone aumentando inoltre il numero di neutrofili, di attività mieloperossidasi, di citochine e chemochine a livello cutaneo e polmonare. La risposta infiammatoria determinata dal paracetamolo e dal suo metabolita è abolita dagli antagonisti del recettore dell'ankirina-1 ed è assente nei topi con deficit di tale recettore. Il meccanismo descritto potrebbe contribuire al rischio di sviluppare asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva associato all'uso terapeutico di paracetamolo.

Due studi prospettici (**Leroy S et al. Clin Drug Investig 2010, Mikaeloff et al. Br J Clin Pharmacol 2008**) hanno valutato l'associazione tra farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e infezioni batteriche severe. Nel primo sono stati analizzati 32 casi di infezione batterica severa (cellulite, ascesso dei tessuti molli, empiema, polmonite necrotizzante, adenoflemmone, ascesso retrofaringeo) in bambini che avevano assunto FANS, in particolare modo ibuprofene, entro 15 giorni dall'inizio dell'infezione. I patogeni responsabili erano *Staphylococcus aureus*, streptococco di gruppo A e *Streptococcus pneumoniae*. La frequenza di ospedalizzazione per infezione batterica

severa come possibile effetto avverso dei FANS è risultata essere lo 0,6% (IC95% 0,4 ; 0,9) di tutti i ricoveri durante il periodo in studio. Il secondo studio ha incluso 140.111 pazienti affetti da varicella e 108.257 pazienti affetti da zoster seguiti per due mesi dopo la diagnosi. Nei pazienti con varicella si sono verificati 386 (2,8/1000) casi di infezione cutanea o dei tessuti molli, mentre nei pazienti con zoster i casi sono risultati 681 (6,3/1000). Il *rate ratio* delle complicanze associate all'esposizione ai FANS era 1,6 (IC95%: 1,1 ; 2,4). Gli autori concludono che l'uso dei FANS si associa ad un elevato rischio di infezioni cutanee e dei tessuti molli nei pazienti con infezione da virus varicella zoster (VZV), prevalentemente nei bambini con varicella. Al contrario non risultava un rischio aumentato di infezioni severe nei pazienti con infezione da VZV esposti al paracetamolo. In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 20. Paracetamolo e ibuprofene sono antipiretici generalmente sicuri ed efficaci che devono utilizzati a dosaggi standard:

- paracetamolo: 10-15/mg/kg/dose (massimo 1 g/dose) per 4 o 6 somministrazioni/die (ogni 4-6 ore); dosaggio terapeutico massimo 60 mg/kg/die nel bambino fino a 3 mesi, 80 mg/kg/die nel bambino sopra a 3 mesi di età (massimo 3 g/die); dosaggio tossico >150 mg/kg in un'unica somministrazione.

- ibuprofene: 10 mg/kg/die (massimo 800 mg/dose) per 3 o 4 somministrazioni (ogni 6-8 ore). Dosaggio terapeutico massimo: 30 mg/kg/die (massimo 1,2 g/die); dosaggio tossico >100 mg/kg/die. (livello di prova: I; forza della raccomandazione A)

Raccomandazione 21. L'ibuprofene non è raccomandato in bambini con varicella o in stato di disidratazione (livello di prova V; forza della raccomandazione D).

Raccomandazione 22. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, l'impiego di ibuprofene è sconsigliato nei bambini con sindrome di Kawasaki ed in terapia con acido acetilsalicilico, in quanto in questi casi è stato segnalato un rischio di ridotta efficacia dell'attività anti-aggregante dell'acido acetilsalicilico (livello di prova V; forza della raccomandazione D).

Quesito n°9. Quali precauzioni devono essere prese per prevenire effetti tossici degli antipiretici?

Non è stato reperito alcun nuovo studio inerente al quesito analizzato. In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 23. La dose degli antipiretici deve essere calcolata in base al peso del bambino e non all'età (livello di prova I; forza della raccomandazione A)

Raccomandazione 24. La dose deve essere somministrata utilizzando specifici dosatori inclusi alla confezione (ad esempio contagocce, siringa graduata per uso orale, tappo dosatore), evitando l'uso di cucchiaini da caffè/the o da tavola (livello di prova V; forza della raccomandazione A).

Raccomandazione 25. E' indispensabile prestare attenzione a possibili fattori concomitanti* che possano incrementare il rischio di tossicità per i due farmaci (livello di prova V; forza della raccomandazione A).

*Fattori concomitanti possono incrementare il rischio di tossicità da farmaci antipiretici: per paracetamolo, contemporaneo trattamento con carbamazepina, isoniazide, fenobarbitale ed altri barbiturici, primidone, rifampicina, diabete, obesità, malnutrizione, storia familiare di reazione epatotossica, condizioni di digiuno prolungato; per ibuprofene, disidratazione, varicella in atto, contemporaneo trattamento con ACE inibitori, ciclosporina, metotrexate, litio, baclofene, diuretici, chinolonici, dicumarolici).

Raccomandazione 26. Nel caso di sospetta intossicazione, il bambino deve essere immediatamente riferito ad un centro anti-veleni o ad un pronto soccorso, in quanto l'intervento precoce è associato a miglior prognosi (livello di prova I; forza della raccomandazione A)

Quesito n°10. Si possono usare gli antipiretici nel bambino con malattia cronica?

Non è stato reperito alcun nuovo studio inerente al quesito analizzato. In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 27. Nel bambino asmatico e nei bambini con fibrosi cistica ibuprofene e paracetamolo non sono controindicati. L'ibuprofene è controindicato nei casi di asma nota da farmaci antinfiammatori non steroidei (livello di prova I; forza della raccomandazione A).

Raccomandazione 28. Nel bambino con altre malattie croniche (malnutrizione, cardiopatia cronica, epatopatia cronica, diabete) non vi sono evidenze sufficienti per valutare l'utilizzo di

paracetamolo ed ibuprofene, in quanto la maggioranza dei *trials* esclude questi soggetti dagli studi. E' raccomandata cautela in casi di grave insufficienza epatica o renale o in soggetti con malnutrizione severa (livello della prova III; forza della raccomandazione C).

Quesito n°11. Quale è il comportamento da tenere nel bambino di età inferiore a 28 giorni ?

Nel neonato la somministrazione di ibuprofene o acido acetilsalicilico provoca una riduzione transitoria del filtrato glomerulare del 20% per cui un recente studio (**Allegaert K et al. Acta Anaesthesiol Belg 2008**) consiglia di utilizzarli con cautela. Questo dato è stato ottenuto studiando la clearance di amikacina e vancomicina in neonati pretermine a cui era stato somministrato ibuprofene per favorire la chiusura del dotto arterioso. La somministrazione di ibuprofene in questi neonati ha ridotto del 21% la clearance dell'amikacina e del 18% la clearance della vancomicina. L'uso del paracetamolo per via endovenosa è risultato invece ben tollerato. A causa del suo elevato volume di distribuzione nel neonato viene consigliata la somministrazione di una dose da carico pari a 20 mg/kg, seguita da una dose di mantenimento di 10 mg/kg da 2 a 4 volte al giorno.

In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 29. Il bambino febbrile, con età inferiore a 28 giorni, deve essere sempre ricoverato per l'elevato rischio di patologia grave (livello di prova I; forza della raccomandazione A).

Raccomandazione 30. Il paracetamolo è l'unico antipiretico che può essere eventualmente impiegato fin dalla nascita. Nel neonato, si raccomanda di adeguare il dosaggio e la frequenza di somministrazione all'età gestazionale (livello di prova III; forza della raccomandazione A).

Quesito n°12. Vanno utilizzati gli antipiretici per prevenire eventi avversi associati con le vaccinazioni ?

L'uso profilattico del paracetamolo in bambini vaccinati è stato analizzato in due studi randomizzati controllati (**Prymula R et al. Lancet 2009, Yalcin SS et al. World J Pediatr 2008**) condotti rispettivamente su 459 e 270 bambini. Nel primo studio (**Prymula R et al. Lancet 2009**) venivano cosomministrati il vaccino esavalente, antipneumococcico decavalente coniugato con proteina D di *Haemophilus influenzae* e antirotavirus. Duecentoventisei bambini avevano assunto 3 dosi di paracetamolo come profilassi ogni 6-8 ore nelle 24 ore successive alla vaccinazione, mentre i restanti 233 non avevano ricevuto alcuna somministrazione di paracetamolo. La percentuale di bambini con febbre superiore a 38°C era significativamente inferiore nel gruppo che aveva assunto

il paracetamolo (94/226 [42%] dopo la prima dose di vaccino e 64/178 [36%] dopo la seconda) rispetto a quelli che non lo avevano assunto (154/233 [66%] dopo la prima dose di vaccino e 100/172 [58%] dopo la seconda). La media geometrica del titolo anticorpale era però significativamente più bassa nei bambini che avevano assunto il paracetamolo rispetto a coloro che non lo avevano assunto. Dopo booster persistevano livelli anticorpali inferiori verso tetano, proteina D e tutti i sierotipi pneumococcici tranne il 19F. L'ipotesi più probabile è che l'uso profilattico di paracetamolo interferisca con l'interazione tra cellule dendritiche, linfociti T e B della risposta primaria riducendo i segnali infiammatori a livello del sito di iniezione. Il secondo studio (**Yalcin SS et al. World J Pediatr 2008**) è stato effettuato in 270 bambini sani con un'età compresa tra 15 e 20 mesi che avevano assunto paracetamolo insieme alla vaccinazione antidifterite-tetano-pertosse (gruppo 1), 2 ore dopo la vaccinazione (gruppo 2), oppure in caso di comparsa di febbre o irritabilità (gruppo 3). Non è stata osservata una differenza significativa tra i 3 gruppi per la comparsa di reazioni locali (tumefazione, dolore ed eritema) o sistemiche (febbre, irritabilità, anoressia e vomito). Di tutti i bambini hanno manifestato la febbre entro 24 ore dalla vaccinazione rispettivamente il 45,1% (gruppo 1), 46,7% (gruppo 2) e 51,9% (gruppo 3) ($p > 0,05$). Si conclude che l'impiego preventivo di paracetamolo o ibuprofene in bambini vaccinati al fine di ridurre l'incidenza di febbre non è consigliato.

In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 31. L'impiego preventivo di paracetamolo o ibuprofene in bambini sottoposti a vaccinazione al fine di ridurre l'incidenza di febbre o reazioni locali non è consigliato (livello di prova II; forza della raccomandazione E)

Quesito n°13. Gli antipiretici devono essere impiegati per prevenire le convulsioni febbrili?

L'uso degli antipiretici nella prevenzione delle convulsioni febbrili è stato analizzato in un trial randomizzato controllato (**Strengell T et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2009**) condotto su 231 bambini seguiti per 2 anni dopo il primo episodio di convulsione febbrile. In questo intervallo di tempo si sono verificati 851 episodi febbrili, di questi 89 hanno presentato una nuova convulsione febbrile. In caso di comparsa di febbre veniva somministrato inizialmente diclofenac o placebo per via rettale seguito dopo 8 ore da paracetamolo, ibuprofene o placebo per os. Non è stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi nella ricorrenza delle convulsioni febbrili (23,4% in coloro che avevano assunto l'antipiretico rispetto al 23,5% in coloro che avevano assunto il placebo, $P=0,99$). Tale dato è riportato anche in una revisione sistematica (**Fetveit A Eur J**

Pediatr 2008) e nelle linee guida pratiche sulla gestione delle convulsioni febbrili dell'American Academy of Pediatrics (**Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics, Pediatrics 2008**) in cui si conclude che gli antipiretici, se pur efficaci nel ridurre il malessere associato alla febbre, non prevencono la comparsa delle convulsioni febbrili.

In base alla recente revisione della letteratura non sono emersi elementi che comportino la modificazione delle raccomandazioni proposte.

Raccomandazione 32. Dal momento che l'impiego preventivo di paracetamolo o ibuprofene in bambini febbrili non previene le convulsioni febbrili, essi non devono essere utilizzati per questa finalità (livello di prova I; forza della raccomandazione E)

References

1. [Paes BF, Vermeulen K, Brohet RM, van der Ploeg T, de Winter JP](#). Accuracy of tympanic and infrared skin thermometers in children. Arch Dis Child 2010.
2. Fortuna EL, Carney MM, Macy M, Stanley RM, Younger JG, Bradin SA. Accuracy of non-contact infrared thermometry versus rectal thermometry in young children evaluated in the emergency department for fever. J Emerg Nurs 2010;36:101-4.
3. Holzhauer JK, Reith V, Sawin KJ, Yen K. Evaluation of temporal artery thermometry in children 3-36 months old. J Spec Pediatr Nurs 2009;14:239-44.
4. Titus MO, Hulsey T, Heckman J, Losek JD. [Temporal artery thermometry utilization in pediatric emergency care](#). Clin Pediatr (Phila) 2009;48:190-3.
5. Smitz S, Van de Winckel A, Smitz MF. Reliability of infrared ear thermometry in the prediction of rectal temperature in older inpatients. J Clin Nurs 2009;18:451-6.
6. Ng KG, Wong ST, Lim SM, Goh Z. Evaluation of the Cadi ThermoSENSOR wireless skin-contact thermometer against ear and axillary temperatures in children. J Pediatr Nurs 2010;25:176-86.
7. Cultu O, Yildirim I, Ceyhan M, Korkmaz A, Yurdakök M, Karağaoğlu E, Seçmeer G. Comparing body temperature measurements by mothers and physicians using mercury-in-glass, digital mercury and infrared tympanic membrane thermometers in healthy newborn babies. Turk J Pediatr 2008 ;50:354-8.

- Chiappini E, Sollai S, Longhi R, Morandini L, Laghi A, Osio CE, Persiani M, Lonati S, Picchi R, Bonsignori F, Mannelli F, Galli L, de Martino M. *J Clin Nurs* 2010
8. Kara A, Devrim I, Cengiz AB, Celik F, Tezer H, Uludağ AK, Seçmeer G. [Is the axilla the right site for temperature measurement in children by chemical thermometer?](#) *Turk J Pediatr* 2009;51:325-7.
 9. Teng CL, Ng CJ, Nik-Sherina H, Zailinawati AH, Tong SF. The accuracy of mother's touch to detect fever in children: a systematic review. *J Trop Pediatr* 2008;54:70-3.
 10. Akinbami FO, Orimadegun AE, Tongo OO, Okafor OO, Akinyinka OO. Detection of fever in children emergency care: comparisons of tactile and rectal temperatures in Nigerian children. *BMC Res Notes* 2010;3:108.
 11. Asekun-Olarinmoye EO, Egbewale BE, Olajide FO. Subjective assessment of childhood fever by mothers utilizing primary health care facilities in Osogbo, Osun State, Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2009;12:434-8.
 12. Wammanda RD, Onazi SO. Ability of mothers to assess the presence of fever in their children: implication for the treatment of fever under the IMCI guidelines. *Ann Afr Med* 2009;8:173-6.
 13. Thomas S, Vijaykumar C, Naik R, Moses PD, Antonisamy B. Comparative effectiveness of tepid sponging and antipyretic drug versus only antipyretic drug in the management of fever among children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2009;46:133-6.
 14. Alves JG, Almeida ND, Almeida CD. Tepid sponging plus dipyrone versus dipyrone alone for reducing body temperature in febrile children. *Sao Paulo Med J* 2008;126:107-11.
 15. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct* 2008;26:741-6.
 16. Rathi S. Misuse of betamethasone. *Indian Pediatr* 2009;46:361-2.
 17. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:489-506.
 18. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Medication use among children <12 years of age in the United States: results from the Slone Survey. *Pediatrics* 2009;124:446-54.
 19. Crook J. Fever management: evaluating the use of ibuprofen and paracetamol. *Paediatr Nurs* 2010;22:22-6.
 20. Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009;13:1-163.

21. Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C, Montgomery A, Fletcher M, Peters TJ, Hay AD. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337: 1490.
22. Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:907-11.
23. Zaffanello M, Brugnara M, Angeli S, Cuzzolin L. Acute non-oliguric kidney failure and cholestatic hepatitis induced by ibuprofen and acetaminophen: a case report. *Acta Paediatr* 2009;98:903-5.
24. Kokki H, Kokki M. [Dose-finding studies of ketoprofen in the management of fever in children: report on two randomized, single-blind, comparator-controlled, single-dose, multicentre, phase II studies.](#) *Clin Drug Investig* 2010;30:251-8.
25. Kokki H, Kokki M. [Ketoprofen versus paracetamol \(acetaminophen\) or ibuprofen in the management of fever: results of two randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, repeated-dose, multicentre, phase III studies in children.](#) *Clin Drug Investig* 2010;30:375-86.
26. Yoon JS, Jeong DC, Oh JW, Lee KY, Lee HS, Koh YY, Kim JT, Kang JH, Lee JS. The effects and safety of dexibuprofen compared with ibuprofen in febrile children caused by upper respiratory tract infection. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:854-60.
27. Goldstein LH, Berlin M, Berkovitch M, Kozer E. Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:1042-6.
28. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2207-22.
29. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* 2009;80:1371-8.
30. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48.
31. Allmers H, Skudlik C, John SM. Acetaminophen use: a risk for asthma? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:164-7.
32. Nassini R, Materazzi S, Andrè E, Sartiani L, Aldini G, Trevisani M, Carnini C, Massi D, Pedretti P, Carini M, Cerbai E, Preti D, Villetti G, Civelli M, Trevisan G, Azzari C,

- Stokesberry S, Sadofsky L, McGarvey L, Patacchini R, Geppetti P. Acetaminophen, via its reactive metabolite N-acetyl-p-benzo-quinoneimine and transient receptor potential ankyrin-1 stimulation, causes neurogenic inflammation in the airways and other tissues in rodents. *FASEB J* 2010.
33. Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, Pons G, Chalumeau M. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. *Clin Drug Investig* 2010;30:179-85.
34. [Mikaeloff Y](#), [Kezouh A](#), [Suijsa S](#). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:203-9.
35. Allegaert K, de Hoon J, Naulaers G, Van De Velde M. Neonatal clinical pharmacology: recent observations of relevance for anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Belg* 2008;59:283-8.
36. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Lommel P, Kaliskova E, Borys D, Schuerman L. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009;374:1339-50.
37. Yalçın SS, Gümüş A, Yurdakök K. Prophylactic use of acetaminophen in children vaccinated with diphtheria-tetanus-pertussis. *World J Pediatr* 2008;4:127-9.
38. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uusimaa J, Alen R, Lautala P, Rantala H. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:799-804.
39. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr*. 2008;167:17-27.
40. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-6.