

Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria

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, medico, 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 Tulumiero, rappresentante dell'associazione dei genitori "Noi per Voi",
Firenze
21. Dr. Giorgio Zavarise, pediatra, Verona

Società Scientifiche, Federazioni ed Associazioni rappresentate

Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Medicina ed Urgenza Pediatrica, Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche, Società Italiana di Neonatologia, Federazione Italiana Medici Pediatri, Società Italiana di Farmacologia, Società Italiana di Scienze Infermieristiche, Associazione dei genitori: “Noi per Voi” .

Le spese della riunione del *panel* sono state sostenute grazie ad un *grant* di:

- 1) ACRAF Spa, Angelini.
- 2) Reckitt Benckiser HealthCare Spa.

Conflitto di interesse: nessun componente del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse

Nota per gli utilizzatori. Il presente documento costituisce una versione integrale della linea guida che può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria (<http://www.sip.it>).

Raccomandazione 1. 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 della prova III; forza della raccomandazione D).

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

Raccomandazione 3. L'uso dei termometri a mercurio è sconsigliato nei bambini per il rischio di rottura e di contatto col metallo (livello della prova III, forza della raccomandazione E).

Raccomandazione 4. In ambito ospedaliero o ambulatoriale, 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. In ambito ospedaliero od ambulatoriale, per i bambini oltre le 4 settimane, si raccomanda la misurazione ascellare con termometro elettronico o quella timpanica con termometro a infrarossi (livello di prova II; forza della raccomandazione B).

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).

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).

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

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

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 e/o concomitante presenza di leucocitosi e/o incremento degli indici di flogosi) (livello di prova III, forza della raccomandazione C).

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 ed 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).

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

Raccomandazione 20. Paracetamolo e ibuprofene sono antipiretici generalmente efficaci e ben tollerati che devono essere utilizzati a dosaggi standard (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 e in terapia con acido acetil-salicilico, in quanto in questi casi è stato segnalato un rischio di ridotta efficacia dell'attività anti-aggregante dell'acido acetil-salicilico** (livello di prova V; forza della raccomandazione D).

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 acclusi 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 che 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 antiveleni o ad un pronto soccorso, in quanto l'intervento precoce è associato a migliori prognosi** (livello di prova I; forza della raccomandazione A)

Raccomandazione 27. **Nel bambino asmatico e nei bambini con fibrosi cistica ibuprofene e paracetamolo non sono controindicati. Ibuprofene è sconsigliato 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)

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 dosaggio e frequenza di somministrazione all'età gestazionale** (livello di prova III; forza della raccomandazione A).

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)

Raccomandazione 32. **Dal momento che l'impiego di paracetamolo od 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).

Premessa

La febbre è una condizione determinata dalla elevazione della temperatura centrale che generalmente, ma non esclusivamente, è parte di una risposta difensiva di organismi multicellulari nei confronti di microrganismi o di strutture inanimate che sono riconosciute dall'ospite come patogene o comunque estranee. L'innalzamento della temperatura corporea si determina attraverso un meccanismo fisiopatologico mediato da citochine, molecole della fase acuta, fattori endocrini ed immunologici (Aronoff D *et al.* Am J Med 2001). Diversamente, per ipertermia si intende una temperatura rettale uguale o superiore a 41,6°C, legata non all'azione di pirogeni endogeni ma ad altri meccanismi che agiscono al di fuori del centro ipotalamico. Ad esempio, l'ipertermia si può verificare in occasione di un aumento primitivo della produzione endogena di calore, come in caso di ipertiroidismo o colpo di calore, oppure in condizioni di alterata capacità di disperdere calore quali la disautonomia familiare o la displasia ectodermica anidrotica.

Fisiopatologia della febbre

L'elevazione centrale della temperatura corporea si verifica in seguito all'aumentata concentrazione di prostaglandine E2 (PGE2) in specifiche aree cerebrali (Aronoff D *et al.* Am J Med 2001). Le PGE2, in particolare, agiscono legandosi a 4 specifici recettori cellulari (EP1-EP4) presenti nei nuclei preottici dell'ipotalamo anteriore, fisiologicamente deputati al controllo della termoregolazione. In seguito a tale interazione recettoriale consegue un'elevazione del punto di equilibrio del termostato ipotalamico (Aronoff D *et al.* Am J Med 2001). A questo nuovo *set point* si adeguano quindi sia la produzione che la perdita di calore.

Nella patogenesi della febbre svolgono un ruolo cruciale specifiche citochine, definite pirogeni endogeni (interleuchina [IL] 1-beta [IL-1 β],

interleuchina 6 [IL-6] ed il fattore di necrosi tumorale-alfa [tumor necrosis factor-α o TNF-α]). La maggior parte dei pirogeni esogeni invece (ad esempio i componenti della membrana cellulare di alcuni microrganismi) evocano la risposta febbrile attraverso la stimolazione della produzione di pirogeni endogeni. Ad esempio le endotossine (lipopolisaccaridi della parete cellulare dei batteri Gram negativi) agiscono inducendo la produzione di IL-1 β che rappresenta il segnale per il rilascio di PGE2 nella regione ipotalamica preottica.

Dati recenti suggeriscono complessi meccanismi fisiopatologici alla base della febbre indotta da microrganismi Gram-negativi. La risposta febbrile ai patogeni endogeni inizia con il loro arrivo nel fegato per via ematica dove sono fagocitati dalle cellule del Kupffer. I microrganismi attivano per contatto la cascata del complemento, con liberazione di C5a che induce la produzione di PGE2 da parte delle cellule del Kupffer. Le citochine pirogene vengono invece prodotte più tardivamente e non sarebbero da considerare il primo segnale per la genesi della febbre, pur rimanendo il meccanismo causale di tutte le manifestazioni di malessere e di sensazione di malattia che si associano alla febbre.

Al segnale che conduce alla stimolazione dei neuroni termoregolatori situati nel nucleo preottico dell'ipotalamo, consegue il rialzo del punto di equilibrio del termostato ipotalamico. Tale segnale si sviluppa sia per via ematica, attraverso la diffusione di PGE2, sia per via nervosa, attraverso l'attivazione vagale da parte dello stesso mediatore, proiettando il segnale al midollo allungato e raggiungendo il nucleo preottico tramite la via ventrale noradrenergica. Successivamente, la noradrenalina secreta stimola gli adrenocettori α1 dei neuroni termoregolatori determinando un rapido incremento della temperatura centrale (Blatteis CM. Pharmacol Ther 2006).

Le citochine pirogene (come TNF- α e IL-1) sono a loro volta implicate nella genesi di molte delle modificazioni metaboliche, endocrinologiche ed immunologiche che si verificano in corso di febbre, come la vasodilatazione, l'incremento della proteolisi e della glicogenolisi epatica e muscolare, l'aumento del consumo basale di ossigeno, la proliferazione di fibroblasti, l'attivazione degli osteoclasti, la produzione dei fattori attivanti le piastrine, la sintesi delle proteine di fase acuta, l'attivazione della mielopoiesi, la sintesi di ACTH e cortisolo, insulina e catecolamine, la mobilitazione ed attivazione di alcune funzioni dei neutrofili, l'attivazione dei linfociti T con incrementata sintesi di IL-2, la proliferazione dei linfociti B.

La febbre rappresenta un fattore di difesa adattativo dell'ospite in risposta agli agenti infettivi che si manifesta ad esempio attraverso l'attivazione della risposta immunitaria specifica e la mobilitazione di nutrienti, ed interferendo direttamente con la replicazione dei patogeni. In alcuni casi tuttavia, gli eventi a catena che seguono la produzione di citochine pro-infiammatorie possono associarsi ad una serie di segni e sintomi includenti malessere generale, ipoglicemia chetotica, incremento della frequenza cardiaca, crisi convulsive (**MacKowiak PA et al. Ann NY Acad Sci 1998**).

Background e necessità della presente linea guida

La febbre è uno dei più frequenti motivi di richiesta di visita pediatrica (**Baraff LJ. Ann Emerg Med 2003**). Malgrado siano stati eseguiti tentativi per semplificare ed unificare l'approccio al bambino febbrile, la valutazione e la gestione del segno/sintomo febbre rimane controversa (**Ishimine P. Emerg Med Clin North Am 2007; Cave JA. Practitioner 2007; Richardson M et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2008**) e numerosi dati in letteratura sottolineano disomogeneità di comportamento anche rilevanti da parte dei medici (**Seow VK et**

al Am J Emerg Med 2007; Dlugosz CK et al. J Pediatr Health Care. 2006). A ciò possono contribuire la disponibilità di nuovi dispositivi di misurazione della temperatura corporea e la disomogeneità dei sistemi sanitari nei vari paesi (con peculiarità organizzative che fanno sì che alcune linee guida già sviluppate in altri contesti non siano trasferibili nella realtà italiana) (**Baraff LJ. Ann Emerg Med 2003**). La segnalazione recente da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (**Agenzia Italiana del Farmaco. Registrazione e Farmacovigilanza. Paracetamolo - Segnalazione esposizione a sovradosaggio - 16 febbraio 2007. sito web: www.agenziafarmaco.it**) di numerosi episodi di esposizione in sovradosaggio a farmaci antipiretici avvenuti nel nostro paese, particolarmente in bambini sotto i 5 anni di età (**Isaacman DJ et al Pediatrics 2001**), induce inoltre a porre l'attenzione sulla necessità di un'adeguata informazione sulle indicazioni all'uso di tali farmaci sia per gli operatori sanitari che dei genitori. Questi dati sono in accordo con segnalazioni in letteratura di una "fever-phobia" comunemente segnalata tra i genitori che non possiedono adeguate informazioni sulla gestione del bambino febbrile (**Walsh A et al. J Clin Nurs 2007**) e che conduce frequentemente i genitori a richiedere immotivate seconde e terze visite pediatriche (**Alessandrini EA et al. Pediatr Emerg Care 2004**). D'altra parte, una non corretta gestione del bambino febbrile, rimandando un possibile intervento diagnostico e terapeutico (di tipo generale e non, ovviamente, diretto contro la febbre in sé), lo espone a rischi sostanziali di sviluppare una patologia grave (**Baraff LJ. Ann Emerg Med 2003**)

Scopo e Destinatari. Lo scopo di questa linea guida è selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche disponibili, gli interventi efficaci e sicuri a disposizione per la gestione della febbre in pediatria. Con l'intento di massimizzarne

l'utilità pratica, la presente linea guida affronta alcune domande chiave sulla gestione della febbre in pediatria che sono state ritenute da parte degli estensori in grado di focalizzare gli aspetti più pressanti e controversi sull'argomento. In questo documento, non sono state affrontate tematiche inerenti all'indagine eziologia della patologia di base né alla antibiotico-terapia, che dovranno essere oggetto di successive linee guida specificatamente mirate su questi argomenti.

I destinatari della linea guida sono i medici pediatri di base ed ospedalieri, i medici di medicina generale, i farmacisti, gli infermieri, gli operatori della sanità pubblica ed i cittadini. Queste raccomandazioni possono essere utili in particolare nel trattamento a domicilio ed in ospedale del bambino febbrile, al fine di misurare correttamente la temperatura corporea, promuovere un uso razionale dei farmaci antipiretici, istruire correttamente i genitori sul comportamento più idoneo nel bambino in base sia all'età che alla presenza o meno di patologie croniche pre-esistenti.

Queste linee guida affrontano principalmente la gestione del segno/sintomo febbre che insorge acutamente nel bambino e che, nella maggior parte dei casi, è di origine infettiva. Non vengono incluse la gestione della febbre periodica e/o su base genetica, la febbricola persistente e la febbre persistente, che possono essere legate ad una ampia gamma di patologie di base.

Metodi

In accordo con la metodologia adottata dal PNLG, il documento è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione di un gruppo multidisciplinare di esperti comprendente tutte le competenze utili all'elaborazione del documento, incluso il punto di vista dell'utenza;
2. formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti, con

particolare attenzione alle aree di maggiore incertezza clinica e organizzativa;

3. revisione della letteratura scientifica in base a una strategia di ricerca in grado di rintracciare tutte le prove scientifiche relative ai quesiti identificati;
4. valutazione delle prove scientifiche raccolte, in base al sistema di grading adottato dal PNLG;
5. sintesi delle prove scientifiche disponibili;
6. formulazione di suggerimenti da parte del gruppo di esperti in base alle prove scientifiche disponibili (si ricorda come il documento di indirizzo non dia raccomandazioni, ma offra suggerimenti e consigli);
7. discussione dei quesiti clinici e organizzativi, dei suggerimenti e della bozza del documento con i rappresentanti delle società medico scientifiche;
8. redazione del documento finale;
9. valutazione della linea guida prodotta da parte di esperti esterni;
10. presentazione e pubblicazione della versione definitiva della linea guida;
11. programmazione di un aggiornamento eventuale dopo due anni dalla pubblicazione, a meno che la base di evidenza non muti prima in maniera tale da rendere le raccomandazioni o il loro *grading* obsoleti.

Definizione di febbre

La febbre è definita come un'incremento della temperatura corporea centrale al di sopra dei limiti di normalità (**Powell KR. Fever. In Nelson A. Textbook of Pediatrics 18th Ed. Saunders Elsevier Ed, Ph (USA) 2007. pp 1084-7**). Tali limiti possono presentare variabilità individuali e si modificano secondo un ritmo circadiano. Inoltre, la misurazione della temperatura centrale (idealmente la temperatura del sangue nell'area ipotalamica) non è routinariamente misurabile. Ai fini della seguente linea guida è stato pertanto stabilito di utilizzare la definizione pratica fornita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità che

individua una temperatura centrale normale quella compresa fra 36,5 e 37,5°C (WHO, 1996).

Revisione della letteratura scientifica

La ricerca bibliografica è stata svolta consultando i database di *Cochrane Library* e *Medline* tramite *PubMed*, dal 1985 al 2007. Sono stati inclusi solamente gli studi limitati all'età pediatrica, in lingua inglese e italiana. Per ogni domanda le parole chiave usate per la strategia di ricerca sono state individuate dai membri di una sottocommissione (Allegato A). Sono stati inoltre considerati quegli articoli ricavati da referenze bibliografiche degli studi selezionati inizialmente. La bibliografia è stata periodicamente aggiornata nel corso della stesura della linea guida. Gli abstract e gli articoli sono stati quindi valutati dai membri di una sottocommissione che ha selezionato gli articoli pertinenti, favorendo gli studi clinici randomizzati in doppio cieco, gli studi di coorte, le revisioni sistematiche e tutti gli articoli di inquadramento generale. Nel caso che la ricerca bibliografica abbia evidenziato linee guida già esistenti sull'argomento, queste sono state oggetto di una valutazione metodologica e di un'analisi comparativa delle raccomandazioni contenute secondo i principi illustrati e discussi nel manuale metodologico del PNLG. In particolare, sono state considerate adatte al contesto nazionale se erano soddisfatti i seguenti requisiti: rappresentano un documento elaborato di recente; sono state prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare; classificano le raccomandazioni a seconda del livello delle prove scientifiche disponibili; forniscono i suggerimenti per l'implementazione delle linee guida e gli indicatori per la valutazione della loro applicazione. Tali linee guida sono state eventualmente aggiornate sulla base delle prove scientifiche prodotte dopo la loro pubblicazione e adattate alla realtà italiana. Un'ulteriore

revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale.

Raccolta e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo della classificazione delle raccomandazioni

Per ogni studio scelto è stata eseguita una valutazione metodologica e dei contenuti secondo una *checklist* predeterminata (allegato B); ciò è stato fatto in modo indipendente da parte di almeno due membri della sottocommissione. I risultati dell'analisi sono stati poi discussi ed approvati dall'assemblea di tutti i partecipanti alla stesura della linea guida, utilizzando il metodo della *Consensus Conference*.

Box 1. Definizione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni.

LIVELLI DI PROVA

- I** = Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** = prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III** = prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV** = prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V** = prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- VI** = prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o in *consensus conference*, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linea guida

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A** = l'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II)
- B** = si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C** = esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D** = l'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E** = si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Nella valutazione del livello delle prove di efficacia e nella definizione della forza delle raccomandazioni si è deciso di applicare il sistema adottato dal manuale metodologico del PNLG ed elaborato dal Centro per la valutazione della efficacia della assistenza sanitaria (CeVEAS) di Modena (Box 1).

Questo sistema ha come principale caratteristica il fatto che la forza delle raccomandazioni non si basa soltanto sul tipo di disegno di studio ma tiene conto anche di altri fattori quali la fattibilità, l'accettabilità e l'economicità dell'intervento.

Strategia di ricerca e sintesi delle evidenze ottenute

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

Strategia di ricerca: studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words:* “fever OR body temperature) AND (thermometry OR thermometer) AND (accuracy OR sensitivity OR specificity)”. *Limits:* All child 0-18 years. *Dalla data di creazione dei database al 2007*

Sintesi delle evidenze: *Totale studi reperiti:* 136. Sono stati esclusi 36 studi perché non prettamente inerenti al quesito analizzato. *Totale studi selezionati:* 100. Sono stati esclusi 81 studi perché inclusi nelle revisioni sistematiche. *Totale studi estratti:* 19 (5 revisioni sistematiche, 1 linea guida pratica, 13 studi comparativi)

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

Strategia di ricerca: studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words:* “fever AND (parents OR mother OR management OR attitudes)” *field:* *metanalyzed/ randomized controlled trial;* *Limits:* Human, Meta-Analysis, practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Italian, All Child:0-18 years. *Dalla data di creazione dei database al 2007*

Sintesi delle evidenze: *Totale studi reperiti:* 37. Sono stati esclusi 27 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o referenze duplicate o per inadeguatezza metodologica. *Totale studi estratti:* 10 (1 revisione narrativa, 9 studi osservazionali)

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

Strategia di ricerca: studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words:* “fever AND (treatment OR physical

methods OR External cooling)” *field:* *metanalyzed/ randomized controlled trial;* *Limits:* Human, Meta-Analysis, practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Italian, All Child:0-18 years. *Dalla data di creazione dei database al 2007*

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti:* 39. Sono stati esclusi 31 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o per inadeguatezza metodologica. *Totale studi estratti:* 8 (2 review narrative; 5 trials randomizzati controllati; 1 metanalisi)

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

Strategia di ricerca: studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words:* “fever AND (prediction rule OR prediction tool OR risk factors OR Bacteremia OR severity of disease)” *field:* *metanalyzed/ randomized controlled trial;* *Limits:* Human, Meta-Analysis, practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Italian, All Child:0-18 years. *Dalla data di creazione dei database al 2007*

Sintesi delle evidenze: *Totale studi reperiti:* 24. Sono stati esclusi 19 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o referenze duplicate o per inadeguatezza metodologica. *Totale studi estratti :* 5 (5 studi osservazionali).

Quesito n°5. E' indicato l'uso di antipiretici nel bambino febbrile?

Strategia di ricerca. Studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words:* “fever AND (paracetamol OR ibuprofen OR acetaminophen OR antypiretics)” *field:* *metanalyzed/ randomized controlled trial;* *Limits:* Human, Meta-Analysis, practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Italian, All Child:0-18 years. *Dalla data di creazione dei database al 2007*

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti:* 88. Uno studio è stato escluso perché condotto su popolazione non pediatrica. Sono stati esclusi 83 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o referenze duplicate o per inadeguatezza metodologica. *Totale studi estratti:* 4 (2 metanalisi, 2 linee guida pratiche)

Quesito n°6. Quali antipiretici devono essere impiegati e con quali modalità?

Strategia di ricerca. Studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words:* “fever AND (paracetamol OR ibuprofen OR acetaminophen OR antypiretics)” *field:* *metanalyzed/ randomized controlled trial;* *Limits:* Human, Meta-Analysis, practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Italian, All Child:0-18 years. *Dalla data di creazione dei database al 2007.*

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti:* 88. Uno studio è stato escluso perché condotto su popolazione non pediatrica Sono stati esclusi, inoltre, 76 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o referenze

duplicate o per inadeguatezza metodologica. *Totale studi estratti* : 11 (2 metanalisi, 8 studi randomizzati controllati, 1 review sistematica)

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

Strategia di ricerca. Studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE; *parole chiave*: “fever AND (acetaminophen OR paracetamol) AND oral AND rectal”; *limiti*: *field*: Title/Abstract; *Type*: Meta-analisi, Trial Randomizzati Controllati (TCR), Review, Human, Children 0-18 years old, dalla data di creazione dei database al 2007

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti*:11. Sono stati esclusi 6 studi perché non prettamente inerenti al quesito analizzato. *Totale studi selezionati*: 6. Sono stati esclusi 2 studi per inadeguatezza metodologica: partecipanti non randomizzati o fallimento nel determinare dati su *outcome* rilevanti. *Totale studi estratti*: 4 (3 Trial clinici randomizzati controllati, 1 Guida-linea pratica)

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

Strategia di ricerca. Studi in lingua Inglese o Italiana, *database* PUBMED, EMBASE; *parole chiave*: “(fever AND (antipyretics OR paracetamol OR ibuprofen) AND (side effects OR toxicity OR tolerability OR interactions))” *Limits*: *field*: title/abstract: Meta-analysis, Trial Randomized Controlled (TCR), Review, Human, Children 0-18 years old.

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti*:31. Sono stati esclusi 13 studi perché condotti su popolazioni adulte o perché non prettamente inerenti al quesito specifico. Uno studio (revisione narrativa), sebbene in lingua francese, è stato reperito dalla revisione delle referenze bibliografiche è stato incluso. *Totale studi selezionati*: 17. Nove studi sono stati esclusi: 3 per inadeguatezza metodologica e 6 perché inclusi in una metanalisi. *Totale studi estratti*: 8 (1 Metanalisi di studi RCT; 3 Trial clinici randomizzati controllati, 1 trial randomizzato ,3 review)

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

Strategia di ricerca. Studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words*: “(acetaminophen OR paracetamol OR ibuprofen) AND (poisoning OR overdose)”; *field*: Title/Abstract; *Limits*: Human, Meta-Analysis, practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Italian, All Child:0-18 years. Dalla data di creazione dei database al 2007

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti*: 47. Sono stati esclusi 40 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o referenze duplicate. *Totale studi selezionati*: 7. Uno studio controllato prospettico è stato escluso perché già analizzato in una metanalisi. *Totale studi estratti*: 6 (1 Metanalisi , 2 studi

osservazionali, 1 linea guida pratica , 2 revisione sistematica).

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

Strategia di ricerca. Studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words*: “ (acetaminophen OR paracetamol OR ibuprofen OR antipyretic) AND (cystic fibrosis OR diabetes OR chronic liver disease OR malnutrition, OR asthma OR chronic disease))”; *field*: Title/Abstract; *Limits*: Human, Meta-Analysis, practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Italian, All Child:0-18 years. Dalla data di creazione dei database al 2007.

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti*: 36. Sono stati esclusi 31 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o referenze duplicate. **Totale studi selezionati**: 5. *Totale studi estratti*: 5 (2 metanalisi, 3 studi randomizzati controllati)

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

Strategia di ricerca. Studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words*: “ (acetaminophen OR paracetamol) AND (newborn)”; *field*: Title/Abstract; *Limits*: Human, Meta-Analysis, English, Italian, All Child:0-18 years. Dalla data di creazione dei database al 2007 .

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti*: 19. Sono stati esclusi 9 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o referenze duplicate. *Totale studi selezionati*: 10. Sette studi non sono stati analizzati essendo inclusi in una review . *Totale studi estratti*: 3 (2 linee guida pratiche, 1 revisione narrativa).

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

Strategia di ricerca. Studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words*: “(AND (acetaminophen OR paracetamol OR ibuprofen OR antipyretic) AND (immunization OR vaccine))”; *field*: Title/Abstract; *Limits*: Human, Meta-Analysis, practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Italian, All Child:0-18 years. Dalla data di creazione dei database al 2007 .

Sintesi delle evidenze. *Totale studi reperiti*: 18. Sono stati esclusi 13 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato o referenze duplicate. **Totale studi selezionati**: 5. Tre studi sono stati esclusi perché inclusi in una review sistematica. *Totale studi estratti*: 2 (1 Review sistematica, 1 studio randomizzato controllato)

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

Strategia di ricerca. Studi in lingua inglese o italiana, *database* PUBMED, EMBASE ; *Key words*: “(febrile seizures OR febrile convulsion)

AND (acetaminophen OR paracetamol OR ibuprofen OR antipyretics)”; *field: All fields*; *Limits: Limits: Meta-analysis, Randomized controlled trial, Review, Practice Guidelines, English, Italian, All Child:0-18 years. Dalla data di creazione dei database al 2007*

Sintesi delle evidenze. Totale studi reperiti: 29. Sono stati esclusi 21 lavori perché non prettamente inerenti al quesito analizzato. Totale studi selezionati: 8. Uno studio è stato escluso per problemi metodologici. Totale studi estratti 7 (3 Review sistematiche, 1 trial randomizzato controllato, 2 trial randomizzati in doppio cieco controllato verso placebo, 1 trial controllato non randomizzato)

Linee Guida

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

Il metodo ideale di misurazione della temperatura corporea (TC) dovrebbe riflettere accuratamente la temperatura centrale (*body core-temperature*). Idealmente, esso dovrebbe essere economico, di semplice impiego, rapido, sicuro e non creare disagio per il paziente. La misurazione della temperatura centrale richiede l'impiego di metodiche invasive (catetere in arteria polmonare, oppure rilevazione della temperatura in esofago o in vescica come surrogati della *body core-temperature*) (El-Rahdi et al. Arch Dis Child 2006). Nella pratica comune viene effettuata la misurazione della TC in sedi facilmente accessibili come cavo ascellare, spazio sottolinguale, retto, membrana timpanica. Sebbene la temperatura rettale sia stata considerata a lungo il *gold standard*, rimane ancora oggi controverso quale sia la sede anatomica più appropriata per il rilevamento della TC. E' altrettanto controverso quale sia il migliore strumento di misurazione, (Tabella I; Tabella II).

La **misurazione rettale** della TC corporea è da molti ritenuta quella che maggiormente si avvicina alla temperatura centrale ma questo non corrisponde sempre alla realtà. Nei casi nei quali la temperatura centrale aumenta o scende bruscamente, la temperatura rettale si modifica

più lentamente ed essa può discostarsi anche notevolmente da quella centrale (El-Rahdi et al. Arch Dis Child 2006).

Tabella I. Principali tipi di termometro e relativi costi

Tipologia di termometro	Metodica di misurazione	Costo al pubblico
Termometro a mercurio	Ascellare	Range
	Orale	2-5 Euro
	Rettale	
Termometro elettronico	Ascellare	Range
	Orale	4 - 8 Euro
	Rettale	
Termometro a cristalli liquidi	Strisce plastificate da mettere a contatto con la fronte	Range 1 - 2 Euro
Termometri a raggi infrarossi	Auricolari	Range 30 - 50 Euro
	A contatto epidermico con la fronte	Range 25 - 60 Euro
	A distanza con puntatore	Range 40 - 90 Euro

Ad esempio, in caso di shock sono riportate discrepanze anche di 3°C fra le misurazioni in sede rettale ed in arteria temporale. Non è raccomandato il suo impiego in caso di diarrea, neutropenia o altri deficit immunitari, nel paziente oncologico e nel neonato. La presenza di feci o sangue nel retto ed il livello di profondità al quale è inserito il termometro possono influenzare l'accuratezza della misurazione. Questa metodica è inoltre potenzialmente dannosa per il rischio di lesioni e di perforazione rettale. E' segnalato il rischio di trasferimento di batteri da soggetto a soggetto nel caso che lo stesso strumento venga utilizzato in bambini diversi senza adeguate misure di pulizia. Infine, una limitazione che deve essere considerata è che essa può provocare disagio nel bambino (El-Rahdi et al. Arch Dis Child 2006).

Tabella II. Vantaggi e svantaggi dei principali tipi di termometro

Tipo di termometro	Vantaggi	Svantaggi	Note
A mercurio	Facile lettura. Basso costo.	E' fragile, la colonnina di mercurio può frantumarsi. Non può essere ritarato. Quello classico (non prismatico) necessita di diversi minuti prima di una lettura stabilizzata del valore della temperatura. Il mercurio è tossico.	Nel 2010 sarà ritirato dal commercio in base alla normativa europea per motivi di tossicità del mercurio.
Elettronico	Elevata affidabilità e basso costo. Sufficiente breve tempo di permanenza nella sede di rilevazione (1-2 minuti). Dotati di allarme acustico alla fine della rilevazione.	La pila può esaurirsi. Non può essere controllata la taratura facilmente.	Da preferire i modelli con asta flessibile per ragioni di sicurezza. Il tipo incorporato nel ciuccio non è affidabile.
A striscia reattiva	Semplice impiego. Infrangibile. Non tossico.	Scarsa accuratezza e riproducibilità.	Risulta più affidabile il giudizio della madre con il semplice tocco della mano.
A raggi infrarossi	Estrema brevità della rilevazione (pochi secondi). Limitatamente a quelli non di contatto con la pelle, non è necessario disinfettare il termometro o di destinarne uno a ciascun paziente.	Assenza di standardizzazione fra i diversi modelli Possibilità di taratura non precisa Difficoltà di posizionamento per alcuni tipi (auricolare) Criticità della distanza di rilevamento in quelli a distanza.	La misurazione auricolare può dare risultati precisi e riproducibili in mani esperte, ad esempio in ambiente ospedaliero; tuttavia è poco affidabile se utilizzata dai genitori.

La **misurazione ascellare** della TC ha i vantaggi di facile accessibilità e buona tollerabilità per la maggioranza dei pazienti. La sensibilità riportata nei vari studi è tuttavia variabile ed influenzata dal tipo di termometro utilizzato e dal tempo di permanenza del termometro in cavo ascellare (**El-Rahdi et al. Arch Dis Child 2006; Haddock BJ Pediatr Nurs 1996; Kresh MJ J Pediatr 1984**). La meta-analisi di Creig VJ *et al.*, condotta su 3201 bambini, ha mostrato che la rilevazione ascellare della temperatura è più accurata se viene impiegato un termometro a mercurio rispetto a quello elettronico ed aumenta in relazione al tempo di permanenza del termometro in cavo ascellare (**Craig VJ et al. BMJ 2000**). Altri fattori che influenzano questo tipo di misurazione sono la temperatura esterna

se il soggetto è molto magro. In soggetti obesi, l'interposizione di abbondante pannicolo adiposo fra il termometro e l'arteria ascellare può portare a determinazioni inferiori a quelle reali. In genere la misurazione ascellare è 0,5 °C inferiore a quella rettale, ma numerosi studi hanno dimostrato come non sia possibile stabilire un fattore di conversione matematico sicuro fra i due tipi di misurazione (**Akibami FO et al. Afr J Med 1991; Kresh MJ et al. Nurs Res 1989; Haddock B et al. Neonatal Net 1986**). Anche lo studio osservazionale di Falzon A *et al* del 2003 conclude che la temperatura ascellare non riflette accuratamente la temperatura rilevata in sede sub-linguale o rettale, e che pertanto, deve essere interpretata con cautela nella pratica clinica, soprattutto in quelle condizioni che impongono la

determinazione della TC con precisione (**Falzon et al. Acta Pediatr 2003, Lodha R et al. Indian J Pediatr 2000**). Nel neonato la misurazione ascellare appare particolarmente accurata, discostandosi di 0,1-0,2°C da quella rettale (**Chaturvedi D et al. Indian Pediatric 2004**). Chaturvedi *et al.* nel 2004, in uno studio prospettico condotto su 200 bambini selezionati per 2 diverse fasce d'età (neonati *vs* bambini fra 6-12 anni), hanno mostrato una correlazione lineare positiva fra la misurazione della TC in sede ascellare (Tasc) e rettale (TR) o orale (TO), espressa rispettivamente dalle seguenti equazioni: $TR\text{ }^{\circ}\text{C}=0.98 \times \text{Tasc} +0.8\text{ }^{\circ}\text{C}$; $TO\text{ }^{\circ}\text{C}=0.96 \times \text{Tasc} +1.58$.

La **misurazione orale** della TC è poco sicura se effettuata con termometri a mercurio ed influenzata da numerosi fattori confondenti quali mucosite, assunzione di cibi caldi/freddi, temperatura dell'aria inspirata e frequenza respiratoria. Essa inoltre non è impiegabile nei casi con mancata collaborazione del paziente (**Ilisley AH et al. . Anaesth Intensive Care 1983, Ciuraru NB et al. Clin Infect Dis 2008;46:1859-63**). La maggior parte degli studi raccomandano un tempo di permanenza del termometro a mercurio in cavità orale di almeno 3-4 minuti (**Chaturvedi D et al. Indian Pediatric 2004; Dhurandhar RW et al. J Postgard Med 1962; Morley CJ et al. Arch Dis Child 1992**).

I vantaggi, gli svantaggi ed i costi dei vari tipi di termometro disponibili sono indicati nelle Tabelle I e II. Il **termometro a mercurio** sebbene risultato affidabile in numerosi studi non dovrebbe essere utilizzato principalmente per problemi legati alla tossicità del metallo in caso di rottura. E' pertanto prevista la rimozione dal mercato entro il 2010. Il **termometro elettronico** può essere utilizzato in alternativa per la misurazione in sede rettale, orale o ascellare.

La misurazione in sede timpanica con termometro ad infrarossi rappresenta secondo

alcuni autori una sede ideale per indagare in modo non invasivo la temperatura centrale. In letteratura sono disponibili risultati contrastanti. Alcuni autori hanno riportato un'elevata accuratezza della misurazione auricolare della TC (**Robinson JL et al. J Pediatric 1998; Wells N. et al. Am J Matern Child Health Nurs 1995; Silverman BG et al. Public Health Rep 1998; Dodd SR J Clin Epidemiol 2006**). Altri studi non hanno tuttavia confermato questi dati, soprattutto in caso di misurazione effettuata da personale non esperto (**Craig JV et al. Lancet 2002M; Dodd SR J Clin Epidemiol 2006; Peterson-Smith A et al. J Pediatr 1994**). Oltre che a differenze legate alla diversa efficienza dello strumento utilizzato ed alla manualità dell'operatore che effettua la misurazione è possibile che caratteristiche legate alla curvatura del condotto uditivo rendano difficile raggiungere con precisione la membrana timpanica, specie nelle prime epoche della vita. La presenza di iperemia o di cerume possono inoltre interferire con la misurazione (**Kennedy RD et al. Pediatrics 1990; Bernardo LM et al. J Emerg Nurs 1996**). El-Rahdi *et al* invece suggeriscono il possibile impiego della rilevazione auricolare della TC per monitorare le variazioni della TC durante anestesia, poiché la temperatura timpanica rifletterebbe accuratamente rapide variazioni della temperatura in arteria polmonare e quindi sarebbe verosimilmente utile per monitorare il rischio di insorgenza di ipotermia o ipertermia maligna in corso di interventi chirurgici (**El-Radhi AS et al. Arch Dis Child 2006**).

I dati relativi alla **misurazione cutanea della TC con termometro ad infrarossi** sono scarsi ed i dati, ottenuti su campioni esigui, devono essere interpretati con cautela (**El-Radhi AS et al. Arch Dis Child 2006**). Sono ad oggi disponibili strumenti con puntatore in grado di indicare la distanza corretta alla quale tenere l'apparecchio dalla cute. Questo tipo di

strumenti non richiedono né sterilizzazione, né l'impiego di materiale monouso e potrebbero essere indicati in ambiente ospedaliero e ambulatoriale (**Curtis M et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal ED 2008**).

Il **termometro elettronico a ciuccio** è risultato scarsamente affidabile in numerosi studi. Ugualmente è dimostrato che i **termometri a cristalli liquidi**, utilizzabili in varie sedi, generalmente sulla cute della fronte, hanno bassa sensibilità e specificità (**Morley C et al Herly Human Development, 1998; Zengeya ST et al Eur J Pediatr 1996**).

RACCOMANDAZIONI

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 della 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 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 della prova III; forza della raccomandazione D).

raccomandazione 3. In considerazione della cessazione della loro 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 della

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 timpanica con termometro a infrarossi** (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?

Sintesi delle evidenze

Esistono lavori che indicano che la febbre viene misurata con estrema frequenza, in alcuni casi addirittura ogni ora (**Crocetti M et al. Pediatrics 2001**) e che molto spesso i genitori assumono autonomamente l'iniziativa di

iniziare procedure o di somministrare farmaci ritenuti utili a contenere l'elevazione della temperatura corporea (**Schmitt B et al. Am J Dis Child 1980, Kilmon C et al. J Pediatr Health Care 1987, Blumenthal I et al Fam Pract 1998; Crocetti M et al. Pediatrics 2001; Sarrell M et al. Patient Educ Counsell 2002**). Tuttavia, i dati relativi alla misurazione della temperatura corporea da parte dei genitori di un bambino ammalato disponibili in letteratura sembrano indicare che quanto da essi riferito non sia sempre attendibile, almeno per ciò che riguarda l'entità della febbre. Non tutti i genitori, infatti, hanno a disposizione un termometro (**Fisher H et al. Clin Pediatr 1985**) ed anche il possedere uno strumento di misura non assicura che la temperatura sia valutata correttamente. Non sempre, infatti, il termometro è usato in modo adeguato e letto senza errori (**Fisher et al. 1985 Clin Pediatr 1985, Porter R et al. J Emerg Med 2000, Taveras E et al. Pediatr Emerg Care 2004**).

Lo studio delle correlazioni tra le caratteristiche dei genitori e la capacità di misurare correttamente la temperatura ha dimostrato che l'appartenenza a classi sociali con basso livello socioeconomico, il limitato livello culturale, il mancato stabile possesso di un termometro e l'età avanzata dei genitori sono fattori predittivi dell'incapacità di leggere con precisione i valori di temperatura misurati dallo strumento (**Fisher H et al. Clin Pediatr 1985, Banco L et al. Clin Pediatr 1990, Porter R et al. J Emerg Med 2000**).

L'insieme di questi dati sembra indicare che quanto riferito dai genitori debba essere sempre rivalutato dal pediatra. E', tuttavia, possibile che, ai nostri giorni, la situazione sia diversa da quella desumibile dalla letteratura disponibile in quanto i lavori eseguiti su questo argomento sono scarsi e non recenti. E' inoltre possibile che la diffusione di programmi di educazione sanitaria della popolazione in genere abbia influenzato positivamente le conoscenze da

parte dei familiari. Vi sono tuttavia dati che indicano che i bambini che si presentano in ambiente ospedaliero o ambulatoriale e sono apiretici al momento della visita, ma hanno un'anamnesi positiva per febbre, in base alle dichiarazioni dei genitori, devono essere considerati febbrili.

RACCOMANDAZIONE

I bambini che si presentano all'osservazione per febbre e sono apiretici al momento della visita, ma hanno, in base alle dichiarazioni dei familiari, un'anamnesi positiva per febbre, devono essere comunque considerati febbrili.

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?

Sintesi delle evidenze

Diversi mezzi fisici, tutti semplici ed economici, sono stati usati, specie in passato, nel tentativo di ridurre la febbre nei bambini. Tra questi vanno ricordati la spugnatura con liquidi tiepidi, il bagno, l'esposizione a correnti di aria fresca, il raffreddamento delle coperte, l'uso di clisteri freddi, l'applicazione di borse del ghiaccio e la frizione della cute con alcool. In tutti questi casi entrano in gioco uno o più dei meccanismi necessari per la dispersione del calore, vale a dire conduzione, convezione o evaporazione.

L'impiego di alcuni dei suddetti mezzi fisici è stato associato all'insorgenza di gravi eventi avversi. Tra questi, la possibile comparsa di un

effetto paradossale, cioè di un aumento della febbre in conseguenza della vasocostrizione indotta dalla riduzione della temperatura cutanea, il brivido scuotente prolungato, con aggravio del depauperamento energetico già indotto dalla stessa febbre e, infine, l'ipoglicemia profonda, lo stato di coma o, addirittura, la morte, per le spugnature con alcool etilico o isopropilico. L'impiego di spugnature tiepide non è stato dimostrato essere associato a gravi effetti collaterali, tuttavia sono segnalati segni di discomfort per il bambino rispetto di paracetamolo (RR 5,09; IC 95% 1,56-16,60) (Steele RW, et al. *J Pediatr* 1970; Mahar AF et al. *Clin Pediatr* 1994; Sharber J et al. *Am J Emerg Med* 1997). Analogamente il pianto è più comune nei bambini per i quali vengono utilizzate spugnature che in quelli nei quali questi mezzi fisici non sono impiegati (RR 6,17; IC 95% 4,18 - 9,12) (Mahar AF et al. *Clin Pediatr* 1994)

La metanalisi di Meremikwu e Oyo-Ita (Meremikwu e Oyo-Ita. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003) (riporta i 7 studi nei quali i metodi fisici sono stati testati da soli o in associazione con i classici farmaci antifebbrili e confrontati con un placebo o con i farmaci antipiretici. Nessuno di questi è esente da possibili critiche metodologiche per cui gli estensori della metanalisi concludono che i risultati del loro lavoro debbono essere valutati con estrema cautela. Inoltre, non tutti i mezzi fisici teoricamente utilizzabili sono stati testati, per cui non è possibile trarre alcuna informazione sul valore delle singole metodiche rispetto alle altre. Infine, anche per la metodica più spesso utilizzata, quella delle spugnature tiepide, vi sono profonde differenze da studio a studio sul tipo di liquido impiegato e, se acqua, sulla temperatura di questa. Steele et al. (Steele RW et al. *J Pediatr* 1970) ha, infatti, usato una miscela di alcool al 70% e acqua, Kinmonth ha impiegato acqua calda (T da 32,0°C a 41,9°C) e tutti gli altri studi acqua

tiepida (T da 29,0°C a 33,3°C) (Kinmonth A. *BMJ* 1992).

Per quanto riguarda l'efficacia, nello studio condotto da Steele e collaboratori (Steele RW et al. *J Pediatr* 1970) sono inclusi due gruppi di bambini, ciascuno composto da 15 soggetti, nei quali vengono confrontati la spugnatura con acqua tiepida e un farmaco placebo. I dati raccolti non indicano dopo 1 ora di trattamento alcuna differenza nel numero di soggetti nei quali la febbre si era risolta mentre dopo 2 ore i risultati sono significativamente favorevoli al trattamento fisico.

Sei studi hanno comparato la spugnatura tiepida associata al paracetamolo con il paracetamolo da solo. In alcuni casi la valutazione dell'effetto sulla febbre è stato fatto dopo 1 ora e in altri dopo 2 ore dall'inizio del trattamento. In quattro lavori si è dimostrata la superiorità della terapia combinata su quella limitata al solo farmaco antifebbrile (Hunter J. *Arch Dis Child* 1973., Mahar AF et al. *Clin Pediatr* 1994; Sharber J et al. *Am J Emerg Med* 1997; Friedman AD, et al. *Pediatr Emerg Care* 1990). Nello studio di Mahar et al. (Mahar AF et al. *Clin Pediatr* 1994; Sharber J et al) è stata anche analizzata la velocità iniziale di discesa della temperatura ed è stato riscontrato che i bambini che erano in terapia associativa presentavano una più precoce caduta della febbre, anche se le differenze erano limitate a qualche decimo di grado. Al contrario, Kinmonth et al. (Kinmonth A et al *BMJ* 1992) hanno dimostrato un apparente migliore effetto del farmaco da solo mentre Newman (Newman J et al. *Can Med Ass J* 1985) non ha trovato differenze significative.

Sulla base dei dati disponibili non è possibile dare risposte conclusive alla domanda relativa all'efficacia della terapia fisica per il trattamento della febbre. Certamente non è possibile fornire informazioni sulla efficacia dei singoli mezzi fisici perché molti di questi non sono stati valutati in studi controllati. Difficile è, tuttavia,

dare risposte conclusive anche per l'unico mezzo fisico, le spugnature, per il quale esistono alcuni studi clinici, per le limitazioni metodologiche di questi, la ridotta casistica considerata e le diversità dei liquidi impiegati. Deve essere tenuto presente che la febbre (a differenza dell'ipertermia) è un meccanismo centrale di innalzamento della TC. I mezzi fisici non possono influire sui meccanismi centrali. Il loro effetto è quindi comunque modesto e fugace e costringe il bambino ad un dispendio di energia (giusto nel momento in cui è malato) per riportare la TC a quella programmata in quel momento dal *set point*. I mezzi fisici rimangono invece indicati in caso di ipertermia (Meremikwu *et al.* Cochrane Syst Rev, 2003)

RACCOMANDAZIONI

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

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

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

Sintesi delle evidenze

La possibilità di una correlazione tra entità della febbre e gravità della patologia infettiva è stata da tempo oggetto di studi, in particolare in considerazione del problema della gestione del bambino con febbre di origine sconosciuta. In tale ambito si sono ricercati i più semplici fattori di rischio per la presenza malattia batterica grave che necessita di terapia antibiotica.

La larga diffusione dei vaccini coniugati contro *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae* ha riportato un certo interesse su questo tipo di valutazione tanto che negli ultimi anni diversi studi hanno cercato di rianalizzare il problema. Mancano, invece, ricerche

sistematiche volte a correlare la elevazione della temperatura corporea con la gravità della sintomatologia clinica nei casi nei quali la febbre è espressione di una ben localizzata patologia infettiva. Già nei lavori più datati i dati raccolti sono controversi in quanto accanto a segnalazioni che sembrano indicare che il rischio di batteriemia e di patologia batterica invasiva cresce con il crescere della febbre, divenendo massimo per valori di temperatura corporea $\geq 41,1^{\circ}\text{C}$, ve ne sono altri che negano qualsiasi rapporto tra temperatura e gravità. Lo studio più corposo a questo proposito è quello retrospettivo condotto da Mc Carthy e Donlan (**McCarthyPL *et al.* Am J Dis Child 1976**) su 100 bambini visti in Pronto Soccorso tra il 1966 ed il 1974 con TC compresa tra $40,5^{\circ}\text{C}$ e $41,1^{\circ}\text{C}$ nel quale viene dimostrato che la presenza di una TC $> 41,1^{\circ}\text{C}$ comporta significativamente un maggiore rischio di meningite batterica in una popolazione selezionata di pazienti (19% *vs.* 8%). Questi dati sono stati confermati da un piccolo studio prospettico condotto da Press e Fawcett nel 1985 (**Press S *et al.* Clin Pediatr (Phila) 1985**), ma negati da un secondo studio prospettico realizzato con 19 soggetti (**Supure JS. Pediatr Emerg Care 1987**) e da uno studio retrospettivo caso controllo (**Alpert G *et al.* Pediatr Infect Dis J 1990**).

Gli studi più recenti sono ancora più negativi al riguardo, ma i dati ottenuti non sono comparabili con quelli acquisiti in passato per l'inevitabile effetto limitativo sull'incidenza della patologia batterica invasiva dell'uso delle vaccinazioni contro lo pneumococco e *l'Haemophilus influenzae* di tipo b. Assai significativo è, a questo proposito, il fatto che nello studio di Mc Carthy e Donlan (**McCarthyPL *et al.* Am J Dis Child 1976**) su 10 casi di meningite riscontrati in soggetti con TC $> 41,1^{\circ}\text{C}$, ben 7 erano legati ad infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b. Inoltre, a rendere difficile il confronto tra gli stessi lavori più recenti è il fatto che la TC massima

considerata il limite di riferimento varia da studio a studio, essendo in alcuni casi limitata a 39°C ed in altri estesa ai valori superiori a 40°C o a 41,1°C. I dati diventano, tuttavia, probanti solo quando la febbre è associata ad altre variabili quali il conteggio dei globuli bianchi o i livelli di Proteina C Reattiva. Esaminati da soli, comunque, i valori elevati di temperatura corporea (>39°C) sembrano avere una bassissima sensibilità ed una discreta specificità, con valori predittivi positivi molto modesti e accettabili valori predittivi negativi. A conferma di ciò sta quanto rilevato da Trautner *et al.* (**Trautner BW et al. Pediatrics 2006**) che in uno studio prospettico che ha esaminato 103 bambini con TC $\geq 41,1^\circ\text{C}$ hanno dimostrato che questi valori di TC hanno vengono rilevati in egual misura in soggetti con infezione batterica grave o con infezione virale e che solo la presistenza di una patologia di base poteva orientare il medico verso la forma batterica.

La grandissima parte dei lavori pubblicati a questo proposito presenta, comunque, gravi difetti metodologici che rendono difficilmente accettabili le conclusioni. Moltissimi sono i lavori retrospettivi nei quali la selezione della casistica da studiare non è fatta a partire dai sintomi che presentano i soggetti arruolati ma è fatta dalla presenza o meno di una positività dell'emocoltura o di una diagnosi di malattia batterica grave. In certi casi, poi, i dati vengono studiati con analisi univariate anziché multivariate, con il rischio che non possano essere accuratamente valutate le interferenze tra variabili diverse. In conclusione, dai dati della letteratura emerge che non esistono dati che correlino l'entità della febbre con la gravità di ben definite malattie. L'entità della febbre non ha obbligatorio rapporto con l'eziologia della febbre senza segni di localizzazione. Tuttavia, valori estremi di temperatura corporea sono più spesso associati ad infezione batterica grave. Alcuni studi hanno evidenziato come la risposta all'antipiretico non sia fattore predittivo

dell'eziologia alla base della patologia febbrile. In particolare, un'infezione batterica grave non può essere esclusa per la presenza di sfebbramento in seguito alla somministrazione di paracetamolo o ibuprofene (**Mackowiak PA et al. Clin Infect Dis 2000**).

RACCOMANDAZIONI

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)

La risposta all'antipiretico non è fattore predittivo dell'eziologia alla base della patologia febbrile.

Quesito n°5. E' indicato l'uso di antipiretici nel bambino febbrile?

Sintesi delle evidenze

La febbre rappresenta il più comune segno di malattia ed è il motivo principale della richiesta di visita pediatrica fino al 30% dei casi. Alcuni autori hanno sottolineato come la febbre abbia effetti benefici e faccia parte dei fisiologici meccanismi di difesa agli agenti infettivi (**Kramer MS et al. Lancet, 1991**). Nella pratica clinica è tuttavia ampiamente diffuso il trattamento del segno/sintomo febbre, tramite l'impiego di farmaci antipiretici con il principale scopo di ridurre il corteo sintomatologico che ad essa si può associare, determinando uno stato di malessere generale nel bambino. I farmaci antipiretici non debbono essere invece assolutamente impiegati per il trattamento dell'ipertermia, condizione non legata alla elevazione centrale della temperatura corporea per l'azione di pirogeni endogeni, ma ad altri

meccanismi che agiscono al di fuori del centro ipotalamico e sui quali tali farmaci non agiscono. In questi casi possono essere utili i mezzi fisici per la riduzione della temperatura corporea.

Sebbene in letteratura non siano disponibili dati riguardo la necessità di incrementare l'apporto di liquidi nel bambino febbrile routinariamente, in base alle recenti Linee Guida NICE, 2007, viene consigliato di offrire regolarmente liquidi al bambino con febbre (in particolare latte materno nel bambino allattato al seno) e monitorarne lo stato di idratazione. In caso di disidratazione è ovviamente importante garantire una terapia reidratante per os, e se necessario, per via endovenosa. In ambito ospedaliero, in caso di shock, è consigliato l'impiego di boli per via endovenosa di soluzioni saline 0,9% NaCl al dosaggio di 20 mL/kg, ripetibili in caso di necessità, unitamente ad eventuale terapia con farmaci inotropi.

I farmaci noti con azione antipiretica sono il paracetamolo, l'acido acetil-salicilico (ASA) e gli altri anti-infiammatori non steroidei (FANS) ed i corticosteroidi, che agiscono attraverso differenti meccanismi d'azione (**Aronoff D et al. Am J Med, 2001**). Tuttavia i farmaci impiegabili a scopo antipiretico in pediatria sono solamente paracetamolo ed ibuprofene (**Meremikwu M et al. Cochrane Database Review 2002**). L'impiego di ASA al di sotto dei 15 anni di età è fortemente controindicato per il rischio di sindrome di Reye (**Schrör K et al. Paediatr Drugs, 2007; Food and Drug Administration Fed Regist 2003; Hall SM et al. Arch Dis Child 1998; Porter JDH et al. Arch Dis Child 1993; BNF for Children 2007**). Gli steroidi non devono essere impiegati come antifebbrili in età pediatrica per il basso rapporto fra effetti benefici e rischio di effetti collaterali, oltre al possibile rischio di ritardare la diagnosi di patologie di varia natura, infettive, infiammatorie o neoplastiche, mascherandone sintomi e segni di esordio.

Nell'ambito dei FANS, l'ibuprofene è la molecola per la quale sono reperibili sufficienti dati di sicurezza di impiego nel bambino e che è nota essere associata con il minor rischio di effetti collaterali gravi a carico del tratto gastro-intestinale superiore rispetto agli altri farmaci della stessa classe (**BNF for Children 2007**). L'indometacina, il naprossene ed il diclofenac sono invece associati ad un rischio intermedio di effetti collaterali gravi a carico del tratto gastro-intestinale superiore, mentre il piroxicam ad un rischio elevato. (**BNF for Children 2007**). Pertanto questi ultimi farmaci non trovano impiego come antipiretici nel bambino.

Nella citata metanalisi, Meremikwu M *et al.* (**Meremikwu M et al. Cochrane Database Review 2002**) hanno reperito 12 studi che includono una popolazione totale di 1509 bambini di età compresa fra i 3 mesi ed i 5 anni. In particolare, 7 studi hanno confrontato il paracetamolo (dosaggio 8-15 mg/kg/dose per os in 6 studi, mentre un *trial* utilizza la via di somministrazione rettale) *vs.* placebo e 5 studi hanno confrontato l'impiego di paracetamolo *vs.* terapia fisica. Nei vari studi la misura di *outcome* non è omogenea. Per l'*outcome* scomparsa della febbre, è stato reperito un solo *trial* paracetamolo *vs.* placebo (**Kramer MS et al. Lancet 1991**) su 225 bambini, con tempo di sfebbramento non statisticamente differente fra i due gruppi di trattamento. Relativamente all'*outcome* diminuzione della febbre a determinati tempi e alla risoluzione dei sintomi, gli Autori concludono che non sono state riscontrate chiare evidenze a favore dell'impiego del paracetamolo. Questo non perchè esso non sia risultato antipiretico efficace, ma in quanto gli studi valutabili erano scarsi. Gli Autori suggeriscono che, in assenza di dati certi che neghino l'efficacia del paracetamolo, non è consigliabile alterare la pratica comune di utilizzare questo farmaco per il controllo della febbre.

Le linee guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE BMJ 2007)* indicano che gli antipiretici non dovrebbero essere impiegati routinariamente nella gestione del bambino febbrile, ma essere limitati ai casi con evidente malessere generale del bambino. Le linee guida della *World Health Organization (WHO, 2000)* raccomandano, invece, l'impiego del paracetamolo in tutti i casi di febbre superiore a 39°C. Queste ultime indicazioni non sono tuttavia motivate dettagliatamente nel documento originale e sono successivamente sottoposte a critica in un più recente documento redatto dalla WHO (**Russel FM Bull World Health Organ 2003**). Gli Autori concludono suggerendo di non incoraggiare l'uso di antipiretici routinariamente nei bambini febbrili, soprattutto nei Paesi a risorse limitate dove il costo di ogni farmaco grava totalmente sulle famiglie e non essendo ancora chiarito il ruolo degli antipiretici in bambini con malaria, sepsi o stato di malnutrizione cronica.

RACCOMANDAZIONE

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).

Quesito n° 6. Quali antipiretici devono essere impiegati e con quali modalità di somministrazione?

Sintesi delle evidenze

1) Confronto fra paracetamolo ed ibuprofene

Sono disponibili diversi studi randomizzati controllati e metanalisi che dimostrano che sia paracetamolo che ibuprofene sono efficaci nel ridurre la temperatura febbrile nel bambino e che sono ugualmente sicuri .

Wong A. *et al.* (**Wong A. et al. Clin Pediatr 2001**) hanno valutato l'impiego di paracetamolo od ibuprofene in 628 bambini di 6 mesi-6 anni afferenti a reparti di pediatria o ambulatori pediatrici per febbre. Lo studio era

randomizzato in doppio cieco. La proporzione di bambini con normalizzazione della temperatura a 6 ore è stata 78% nel gruppo trattato con ibuprofene e 68% nel gruppo trattato con paracetamolo ($p=0,004$). La modificazione media della temperatura corporea è stata nel gruppo con paracetamolo 1,05°C a 1 ora e 1,52 °C a 3 ore e 1,20 °C a 6 ore *vs.* 1,0°C a 1 ora, 1,58°C a 3 ore e 1,24 °C a 6 ore nel gruppo trattato con ibuprofene. Fra i limiti dello studio vi è quello che bambini con molte patologie concomitanti sono stati esclusi, potendo quindi il campione non essere rappresentativo dell'intera popolazione di bambini comunemente trattati con antipiretici.

La metanalisi di Pursell (**Pursell E. Community Nurs 2002**) ha incluso 8 studi paragonando l'efficacia antipiretica di paracetamolo e ibuprofene in bambini di 4 mesi-13 anni. I dati dimostrano una maggiore riduzione della temperatura corporea nei bambini trattati con ibuprofene rispetto a paracetamolo a 4 ore (0,63°C; $p<0,001$) e 6 ore (0,58°C; $p=0,005$). Tale differenza è, tuttavia, clinicamente poco rilevante. Lo studio tuttavia non fornisce dettagliate informazioni riguardo alle strategie di ricerca, include studi che impiegano differenti dosaggi dei farmaci ed esclude studi che considerano tempi di misurazione della temperatura differenti dalle 4 e 6 ore.

Nella metanalisi di Perrot *et al.* (**Perrot DA et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2004**) sono stati inclusi 17 *trials* ed è stato riportato un maggior effetto antipiretico dell'ibuprofene (4-10 mg/kg) rispetto al paracetamolo (10-15 mg/kg). A 4-6 ore il 15% in più di bambini in trattamento con ibuprofene aveva una riduzione della temperatura rispetto al gruppo di controllo con paracetamolo (*effect size* [ES]: 0,19 [IC 95%: 0,05-0,33] a 2 ore; ES: 0,31 [IC 95%: 0,19-0,44] a 4 ore; ES: 0,33 [IC 95%: 0,19-0,47] a 6 ore. Questo valore raddoppiava con l'aumentare del dosaggio dell'ibuprofene (10-15 mg/kg),

mentre la tollerabilità dei due farmaci si manteneva sovrapponibile.

Goldman *et al.* (**Goldman RD. et al. Annals of Pharmacotherapy 2004**), in una metanalisi condotta su 22 *trial*, in bambini di 2 mesi-13 anni, hanno mostrato un modesto vantaggio in termini di efficacia a favore dell'ibuprofene. Il rischio di effetti collaterali gravi (ospedalizzazione per sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale, anafilassi, ipotermia, dolori addominali e vomito) è riportato essere simile nei due gruppi ed indipendente dalla scelta dell'antipiretico impiegato.

Nei *trials* randomizzati controllati più recenti non è stata confermata differenza in termini di efficacia antipiretica e sicurezza fra ibuprofene e paracetamolo, sebbene l'ibuprofene sembri avere un'azione lievemente più rapida e duratura (**Sarrel EM et al. Arch pediatr Adolesc Med 2006; Autret-Leca et al. Curr Med Res Opin 2007; Erlewin-Lejenesse MD et al. Arch Dis Child 2006; Hay AD et al. BMJ 2008**).

Lo studio randomizzato controllato in doppio cieco di Sarrel *et al.* (**Sarrel EM et al. Arch pediatr Adolesc Med 2006**), ha randomizzato 464 bambini (di età fra 6 e 36 mesi) in tre ambulatori pediatrici di Israele con temperatura rettale $>38.5^{\circ}\text{C}$ a ricevere paracetamolo 12,5 mg/kg ogni 6 ore o ibuprofene 5 mg/kg ogni 6 ore o entrambi alternati ogni 4 ore. Indipendentemente dal gruppo di intervento tutti bambini hanno ricevuto una dose carico di paracetamolo o ibuprofene. Oltre alla temperatura rettale è stato anche considerato un punteggio di *distress* sulla base di un test standardizzato (*Noncommunicating Children's Pain Checklist*). Dallo studio emerge una non significativa differenza nella modificazione della temperatura media in base al farmaco di partenza somministrato in dose carico ($p=0,52$). Non si rilevano significative differenze fra i due gruppi trattati con paracetamolo o ibuprofene,

mentre è riscontrata una differenza fino a tre giorni di trattamento con il regime alternato (range $0.8-1,1^{\circ}\text{C}$; $p<0,0001$) e nel *distress score* ($p<0,0001$). Tuttavia i dati di questo studio sono difficili da interpretare: la somministrazione di una dose carico di uno o dell'altro farmaco non necessariamente portava il bambino a proseguire con lo stesso farmaco, confondendo i risultati. Inoltre erano i genitori a decidere quando misurare la temperatura rettale e misurare il *distress score*, introducendo possibili *bias*.

Lo studio di Erlewyn-Lajeunesse (**Erlewin-Lejenesse MD et al. Arch Dis Child 2006**) ha incluso 123 bambini britannici presentatisi ad un pronto soccorso con temperatura timpanica $>38^{\circ}\text{C}$ randomizzati a ricevere paracetamolo 15 mg/kg o ibuprofene 5 mg/kg o entrambi, misurando poi nuovamente la temperatura corporea a distanza di un'ora. Non sono emerse significative differenze nella temperatura corporea a un'ora fra bambini randomizzati a ricevere ibuprofene o paracetamolo ($p=0,166$), Autret-Leca *E et al.* (**Autret-Leca E Curr Med Resp 2007**) in un *trial* clinico randomizzato controllato in doppio cieco multicentrico su 301 bambini (3 mesi-12 anni) randomizzati a ricevere ibuprofene (10 mg/kg) o paracetamolo (15 mg/kg) non hanno riportato differenze significative nei 2 gruppi sulla riduzione della TC a 4 e a 8 ore ($p=0,82$).

Riguardo all'impiego dell'ibuprofene esistono studi che descrivono incrementato rischio di empiema toracico in corso di polmonite, di insufficienza renale in corso di diarrea e disidratazione e di complicanze infettive da streptococco in corso di varicella (**Leroy S et al. Arch Pediatr 2007**). Sebbene questi studi necessitino di ulteriori conferme rappresentano comunque un *caveat* da tenere presente. L'uso di ibuprofene in corso di malattia di Kawasaki inibisce l'effetto antiaggregante piastrinico dell'ASA (**Sohn S et al. Ped Cardiol, 2007**).

La somministrazione di paracetamolo per via endovenosa può essere effettuata in casi selezionati ad esempio in pazienti sedati. In questi casi, infatti, la somministrazione di paracetamolo o del suo pro-farmaco, pro-paracetamolo, per via endovenosa può essere preferibile alla via rettale per la biodisponibilità variabile del farmaco che si associa a questa modalità di somministrazione (**Walson PD et al. Clin Ther 2007**).

2) Somministrazione combinata o alternata di paracetamolo ed ibuprofene

La somministrazione alternata o combinata di ibuprofene e paracetamolo sta diventando una pratica diffusa nel trattamento del bambino con febbre (**Meyoral CE et al. Pediatrics 2000**; **Diez Domingo J. et al. An Esp Pediatr 2001**). E' stato tuttavia suggerito che la combinazione di antipiretici potrebbe aumentare il rischio di sovradosaggio generando confusione nei familiari (**Del vecchio MT Pediatrics 2001**; **AAP: committee on Drugs. Pediatrics 2001**; **Carson SM. Pediatr Nurs 2003**).

Due *trials* clinici hanno valutato l'uso combinato di ibuprofene e paracetamolo. Nello studio randomizzato di Erlewin-Lejenesse *et al.* (**Erlewin-Lejenesse MD et al. Arch Dis Child 2006**) è stata riscontrata una significativa differenza nel gruppo di bambini che riceveva paracetamolo e ibuprofene combinati rispetto al trattamento singolo ($p=0,023$). Tuttavia la differenza era solo di $0,35\text{ }^{\circ}\text{C}$ *vs.* paracetamolo e $0,25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (IC 95%: $0,10-0,6$) *vs.* ibuprofene. Lal A *et al.* (**Lal A et al. Indian J Pediatr 2000**) in uno studio randomizzato e controllato su 89 bambini indiani con TC ascellare superiore a $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ trattati con ibuprofene singolarmente od in combinazione con paracetamolo dimostrava che l'impiego combinato dei due farmaci ha efficacia antipiretica maggiore a 0,5 ore e 2 ore ma inferiore a 10 ore e 24 ore. La differenza di temperatura rilevata era inferiore ad $1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Entrambi gli studi avevano scarsa

potenza e le differenze riscontrate, sebbene statisticamente significative, non appaiono rilevanti dal punto di vista clinico. Non vi è inoltre adeguata evidenza per dimostrare la sicurezza del trattamento combinato.

Nabulsi *et al.* (**Nabulsi MM. et al. BMC Medicine 2006**) hanno valutato l'efficacia del regime alternato in 70 bambini libanesi. Un gruppo di bambini era randomizzato a ricevere una dose di ibuprofene seguita da una seconda dose di paracetamolo dopo 4 ore; l'altro gruppo riceveva la medesima dose di ibuprofene al tempo zero, seguita da una dose di placebo dopo 4 ore. E' stata dimostrata maggiore efficacia antipiretica con i due farmaci alternati (maggiore proporzione di bambini apiretici a 6, 7 e 8 ore; $P=0,018$), ma non vi erano differenze nel valore medio della riduzione della temperatura corporea. Non si sono verificati gravi effetti collaterali. Lo studio presenta tuttavia scarsa numerosità del campione, breve *follow-up* e somministrazione di una singola dose dei farmaci, pratica non diffusa comunemente. Sarrell *et al.* (**Sarrell EM et al. Arch pediatr Adolesc Med 2006**) hanno mostrato che l'alternanza di paracetamolo ed ibuprofene ogni 4 ore si associa ad un valore medio di TC significativamente minore rispetto all'impiego dei singoli antipiretici senza associarsi ad una maggiore incidenza di effetti collaterali. Tuttavia per le dimensioni limitate del campione, la breve durata del *follow-up* e gli ampi criteri di esclusione applicati questo studio non è in grado di escludere la possibilità di effetti collaterali in caso di impiego prolungato della terapia antipiretica alternata. Un recente trial randomizzato controllato ha dimostrato un'efficacia antipiretica maggiore del trattamento combinato rispetto alla monoterapia con paracetamolo o con ibuprofene (**Hay AD et al. BMJ, 2008**). Nell'arco di 24 ore il gruppo in terapia combinata ha presentato, mediamente, 4,4 ore (IC95%: $2,4-6,3$) di apiressia in più rispetto al gruppo trattato con

solo paracetamolo e 2,5 ore (IC 95%: 0.6-4,4) di apiressia in più rispetto al gruppo trattato con solo ibuprofene. A fronte di questo vantaggio, tuttavia, è stata riscontrata una difficoltà nei genitori a seguire con fedeltà la terapia combinata, suggerendo la possibilità che questo tipo di regime possa generare confusione nei genitori e, potenzialmente, aumentare il rischio di sovradosaggio. I dati disponibili in letteratura quindi, sebbene evidenzino una modesta maggiore efficacia antipiretica della terapia alternata o combinata, non mostrano un particolare beneficio clinico rispetto alla scelta della monoterapia. Questo tipo di trattamento può comportare un aumentato rischio di sovra- o sotto-dosaggio dei farmaci, incremento degli eventi avversi e dei costi, rischio di esacerbare la "fever-phobia" dei genitori. L'impiego di corticosteroidi che può associarsi a gravi effetti collaterali oltre a ritardare la diagnosi di numerose patologie infettive, infiammatorie o neoplastiche, mascherando il quadro di esordio.

RACCOMANDAZIONI

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).

Appendice al quesito n° 6

Associazione fra impiego di acido acetilsalicilico e sindrome di Reye

La sindrome di Reye, descritta per la prima volta nel 1963, è una condizione grave, potenzialmente fatale, caratterizzata da encefalopatia acuta ed epatopatia. L'esordio può avvenire in bambini e giovani adulti generalmente dopo un'infezione virale, in particolare modo sindrome influenzale e varicella, e può comprendere vomito, irritabilità, alterazioni dello stato di coscienza, confusione mentale o comportamento irrazionale e convulsioni (**Schrör K. Paediatr Drugs. 2007**). Secondo Belay ED *et al.* (**Belay ED *et al.* N Engl J Med 1999**) dal 1987, ovvero da quando è stata riportata l'associazione con l'impiego dell'ASA, i casi di sindrome di Reye riportate nei bambini statunitensi si sono drammaticamente ridotti da oltre 500 a meno di 40 casi/anno. Sullivan KM *et al.* hanno confrontato i dati forniti dai *Centers for Disease Control and Prevention* con le diagnosi di dimissione ospedaliera avvenute fra il 1991 ed il 1994 negli Stati Uniti ed hanno stimato che il tasso di mortalità era maggiore nei bambini con meno di 5 anni e con livelli di ammoniemia superiori a 26 µM/L (**Sullivan KM. Neuroepidemiology. 2000**). Anche nel Regno Unito l'incidenza di sindrome di Reye si è drasticamente ridotta nell'ultimo ventennio da quasi 100 casi/anno nel 1984 a 3 casi riportati nell'anno 2000. Complessivamente è stato calcolato che nel Regno Unito, dal 1986 al 2002, si siano verificati 25 casi di sindrome di Reye, 17 dei quali in associazione con ASA. In particolare 15 casi riguardavano ragazzi adolescenti fra i 12 ed i 17 anni di età con assunzione di ASA nel 50% dei casi (**Langford NJ. J Clin Pharmacol Ther 2002**). Pertanto gli studi epidemiologici riportati suggeriscono fortemente l'associazione fra sindrome di Reye e impiego di ASA in età pediatrica, soprattutto in caso di concomitante infezione virale, sebbene i meccanismi patogenetici alla base di tale associazione non

siano ancora stati chiariti. Attualmente, anche in considerazione della disponibilità in commercio di altri FANS di sicuro impiego nella popolazione pediatrica, l'impiego di ASA non appare quindi raccomandabile nei bambini, se non in condizioni particolari, quali, ad esempio, la malattia di Kawasaki ed il reumatismo articolare acuto.

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

Sintesi delle evidenze

E' stato osservato che la via di somministrazione rettale del paracetamolo determina picchi plasmatici del farmaco ampiamente variabili in quanto non costantemente si raggiungono concentrazioni plasmatiche comprese fra 10 e 20 µg/mL, necessarie per ottenere l'effetto antipiretico. Inoltre, il paracetamolo somministrato per via rettale necessita di un tempo maggiore per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (Cullen S *et al. Arch Dis Child, 1989*; Birmingham PK *et al. Anesthesiology 1997*; van Lingen LA *et al. Clin Pharmacol Ther 1999*).

La somministrazione per via orale del paracetamolo potrebbe essere, quindi, preferibile per l'assorbimento più costante e la maggior precisione nei dosaggi in base al peso corporeo. La linea guida *dell'American Academy of Pediatrics (AAP, Pediatrics, 2001)* consiglia l'impiego della via rettale solo in caso di vomito o altre condizioni che impediscano l'assunzione di farmaci per via orale.

Due studi randomizzati e controllati (Nabulsi *et al. BMC Pediatr, 2005*; Scholink D *et al. Pediatrics 2002*) hanno mostrato un'efficacia antipiretica sovrapponibile del paracetamolo somministrato, a dosaggi standard, per via orale e rettale. In uno studio randomizzato e controllato alti dosaggi di paracetamolo per via rettale (30-35 mg/kg/dose) sono stati associati a pari efficacia antipiretica e ad aumentato

rischio di ipotermia (Nabulsi *et al. BMC Pediatr, 2005*). Altri autori confermano che raddoppiando la dose del paracetamolo per via rettale, non si ottengono effetti antipiretici maggiori, mentre è incrementato il rischio di tossicità (Scolin D *et al. Pediatrics 2002*).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali la maggior parte degli studi sono stati effettuati su popolazioni selezionate ed i criteri di esclusione erano ampi. I risultati ottenuti sull'incidenza e la tipologia degli effetti collaterali da paracetamolo potrebbero pertanto essere sottostimati. Tuttavia non sono state evidenziate differenze rispetto alle due vie di somministrazione. Bilenko N *et al. (Bilenko N et al. Clin Ther 2006)*, in uno studio *cross-sectional*, hanno evidenziato un maggior rischio di ricevere dosaggi maggiori di quelli raccomandati in caso di somministrazione rettale del paracetamolo, in particolare in bambini piccoli per età e peso corporeo. Gli autori suggerivano la prescrizione del dosaggio rettale di paracetamolo in relazione al peso corporeo dei bambini, in quanto più sicuro rispetto a dosaggi calcolati per classi di età. La formulazione del farmaco per via rettale si basa sul confezionamento di supposte contenenti dosaggi fissi del principio attivo e, quindi, non facilmente adattabile al peso corporeo del bambino ma, piuttosto, riferibile ad un *range* di pesi. La pratica comune di somministrare supposte adattate domiciliariamente al peso del proprio bambino (ad esempio attraverso l'eliminazione della parte terminale della supposta) oltre che essere una abitudine discutibile dal punto di vista terapeutico, per l'impossibilità di ottenere con precisione i dosaggi raccomandati, può risultare pericolosa per il rischio di sovradosaggio.

RACCOMANDAZIONI

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?

Sintesi delle evidenze

Sicurezza degli antipiretici in età pediatrica

Nel bambino, 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 o 4 somministrazioni (**Sarrell ME Arch Pediatr Adolesc Med 2006; Lesko SM et al. Pediatrics 1999**).

L'uso del paracetamolo, oltre all'epatotossicità legata all'intossicazione acuta, può associarsi ad altri possibili effetti collaterali includenti: reazioni allergiche, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia e *rash*. E' riportata, inoltre, ipotensione in seguito alla somministrazione per via endovenosa del farmaco. Esso è controindicato in caso di ipersensibilità nota al paracetamolo, grave insufficienza epatica ed anemia emolitica grave. L'uso di ibuprofene può associarsi agli effetti indesiderati descritti per altri FANS: disturbi gastrointestinali, nausea, diarrea, occasionalmente emorragie digestive ed ulcere.

Altri possibili effetti indesiderati sono reazioni da ipersensibilità, *rash*, angioedema, cefalea, disturbi dell'equilibrio, disturbi dell'umore, sonnolenza, insonnia, vertigini, ematuria, insufficienza renale, epatotossicità, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica, anemia emolitica acuta ed altre alterazioni ematologiche. Controindicazioni sono anamnesi positiva per asma, rash o shock anafilattico da FANS, insufficienza renale grave, ulcera gastro-duodenale, insufficienza epatica grave, insufficienza cardiaca non controllata, lupus eritematoso sistemico, condizioni con incrementato rischio emorragico, congenite o acquisite, terapia con metotrexate.

Sia l'ibuprofene che il paracetamolo sono farmaci ben tollerati nel bambino. Due studi randomizzati controllati condotti rispettivamente su 84.000 bambini dai 6 mesi ai 12 anni e su 27.000 bambini di età inferiore ai due anni (**Lesko SM et al. JAMA 1995; Lesko SM et al. Pediatrics 1999**) trattati con paracetamolo o ibuprofene, hanno evidenziato che il rischio di ospedalizzazione per sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale o anafilassi è molto basso (1.4 % (IC95: 1,3-1,6%)) e indipendente dal tipo di farmaco utilizzato. E' stato, inoltre, suggerito l'impiego con cautela di ibuprofene in caso di disidratazione, per l'aumentato rischio di insufficienza renale grave (**Leroy S et al. Archives de Pediatrie 2007**). In base ad segnalazione di autori francesi inoltre l'ibuprofene sembrerebbe sconsigliato in bambini affetti da varicella, soprattutto per un possibile incrementato rischio di sovra-infezione di cute e tessuti molli ed infezioni streptococciche invasive (**Leroy S et al. Archives de Pediatrie 2007**). Teoricamente l'impiego alternato di ibuprofene e paracetamolo potrebbe esporre a rischio di necrosi tubulare renale, particolarmente in caso di disidratazione. Infatti, l'ibuprofene inibisce la produzione renale di glutatione che,

fisiologicamente, detossifica un metabolita nefrotossico del paracetamolo, prevenendone così l'accumulo.

La metanalisi di Perrot (**Perrot DA Arch Pediatr Adolesc Med 2004**) e lo studio randomizzato controllato di Autret-Leca *et al.* (**Autret-Leca E et al. Curr Med Res Opin 2007**) non mostrano differenze in termini di sicurezza del paracetamolo *vs.* ibuprofene. I dosaggi impiegati variavano da 5-10 mg/kg ibuprofene e 7-15 mg/kg paracetamolo. Gli ampi criteri di esclusione applicati dai protocolli di studio comportano che i risultati sulla sicurezza di questi antipiretici possono essere gravati da una sottostima degli eventi avversi.

Il dipirone è un antipiretico ampiamente utilizzato nei paesi in via di sviluppo. Lo studio randomizzato e controllato di Prado *et al.* (**Prado J Sao Paulo Med J. 2006**) dimostra per questo farmaco, somministrato per os o per via intramuscolare, pari efficacia antipiretica e sicurezza rispetto all'ibuprofene per via orale, in una popolazione di bambini senza comorbidità con febbre associata ad infezioni delle vie aeree superiori o gastroenterite. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, il rischio di agranulocitosi correlato all'assunzione di dipirone rimane ancora oggi un argomento dibattuto. Per verificare l'effettivo rischio di questo effetto collaterale su vasta scala sarebbero necessari ulteriori studi, su bambini provenienti da Paesi che usualmente fanno uso del dipirone. Dal 2002, in Brasile, è stato raccomandato l'utilizzo di questo farmaco solamente su prescrizione medica (**Edwards JE et al. Lancet 2002**).

Paracetamolo per via endovenosa

Nei casi nei quali la somministrazione orale dei farmaci non è possibile (paziente sedato, o con grave mucosite orale) e la somministrazione rettale è sconsigliabile per la variabile biodisponibilità del farmaco (**Walson PD et al. Clin Ther 2007**) potrebbe essere impiegato per via endovenosa il pro-farmaco del paracetamolo (propacetamolo) che potrebbe essere utile nel

controllo della febbre e del dolore post-operatorio (**Walson PD et al. Clin Ther 2007**). La somministrazione endovenosa di propacetamolo a 25 mg/kg, corrispondente a 12,8 mg/kg di paracetamolo ha mostrato efficacia maggiore rispetto al gruppo di controllo con placebo, ma sovrapponibile tollerabilità. Sono state riportate reazioni locali nella sede di infusione nel 10% dei casi. È stata, inoltre, introdotta sul mercato una nuova formulazione per la terapia endovenosa di paracetamolo che ha le caratteristiche di non essere un pro-farmaco ma una soluzione diluita del paracetamolo. Questa nuova formulazione ha mostrato avere pari efficacia del propacetamolo e migliore tollerabilità nella sede di infusione. (**Murat I et al. Pediatr Anaesth 2005**).

RACCOMANDAZIONI

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

- paracetamolo (per via orale): 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 i 3 mesi di età (massimo 3 g/die); dosaggio tossico >150 mg/kg in un'unica somministrazione.

- ibuprofene: 10 mg/kg/dose (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 acetil-salicilico, in quanto in questi casi è stato segnalato un rischio di ridotta efficacia dell'attività anti-aggregante dell'acido acetil-salicilico (livello di prova V; forza della raccomandazione D).

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

Sintesi delle evidenze

Epatotossicità del paracetamolo e fattori che contribuiscono al sovradosaggio ed alla tossicità da paracetamolo in età pediatrica

La necrosi epatica acuta è un evento avverso potenzialmente fatale, dose-dipendente, che si può verificare in caso di *overdose* di paracetamolo. In generale, l'epatotossicità sembra essere meno frequente nei bambini piccoli rispetto agli adulti a causa di differenze nel metabolismo del paracetamolo. Tuttavia, una dose eccessiva può causare insufficienza epatica acuta in ogni fascia di età. In età pediatrica non è stabilita una soglia di dosaggio sicuramente associata con la comparsa di epatotossicità. Alcuni autori indicano una soglia di 150 mg/kg in un'unica somministrazione, ma recenti segnalazioni mostrano epatotossicità anche a dosaggi inferiori (**Brok J Cochrane review, 2006**).

Attualmente l'intossicazione acuta da paracetamolo è la causa più frequente di insufficienza epatica acuta in numerosi paesi (**Lee WM Hepatology 2004; Morgan O et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2005**). In Italia il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF) raccoglie le segnalazioni di reazioni avverse da farmaci in età pediatrica della regione Veneto, Lombardia, Emilia Romagna, Sicilia e provincia autonoma di Trento. Nel 2003 erano state registrate al GIF complessivamente 1.059 segnalazioni di reazioni avverse, riferite a 273

principi attivi farmacologici diversi. Il paracetamolo rientra fra i 10 principi attivi più segnalati, principalmente per lo sviluppo di epatotossicità.

L'intossicazione da paracetamolo si può verificare in seguito all'assunzione di una singola dose massiccia di natura accidentale o intenzionale. In alternativa quadri di epatotossicità si sono verificati anche in seguito alla somministrazione multipla di dosi eccessive, somministrate con intento terapeutico (ad esempio somministrazione di multiple dosi oltre i 15 mg/kg per uno o più giorni). La revisione Cochrane (**Brok J Cochrane review, 2006**) riporta un nomogramma per la valutazione del rischio di epatotossicità, ricavato valutando le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo rispetto al tempo trascorso dalla ingestione del farmaco, che può essere impiegato come valido strumento per intraprendere decisioni terapeutiche. Il nomogramma definisce infatti una linea di alto rischio (linea 300) per livelli di paracetamolo plasmatico di 300 mg/L a 4 ore dall'ingestione o 10 mg/L a dopo 24 ore, al di sopra della quale è necessario intervenire tempestivamente. Viene definito poi anche il rischio probabile di epatotossicità linea 200 per 200 mg/L di paracetamolo plasmatico a 4 ore o a 7mg/L a 24 ore) ed il rischio possibile di epatotossicità (linea 150) con paracetamolo plasmatico a 150 mg/L a 4 ore o a 5mg/L a 24 ore.

Appare evidente che la somministrazione di antipiretici senza prescrizione e supervisione medica incrementa il rischio di sovradosaggio, in quanto i genitori o tutori possono più facilmente compiere errori. Li *et al.* (**Li ST et al. Pediatr Emerg Care 2000**) hanno evidenziato che la metà dei genitori che ha condotto il figlio ad un pronto soccorso aveva somministrato una dose non corretta di paracetamolo o ibuprofene, sebbene il sottodosaggio fosse più diffuso del sovradosaggio. I bambini sotto l'anno di vita

erano a rischio maggiore di ricevere dosi errate (RR:1,40; IC95%: 1,06-1,86). Madlon-Kay *et al.* (**Kay M et al. J Fam Pract, 2000**) hanno segnalato i più frequenti errori di dosaggio compiuti dai genitori o tutori segnalando errori nell'interpretare il foglietto illustrativo o nello scambiare cucchiaino da caffè e cucchiaino da tavola. Essi concludono incoraggiando l'uso di *devices* accurati come siringhe orali graduate.

Sobhani *et al.* (**Sobhani et al. Ann Pharmacother 2008**) più recentemente hanno confermato tale dato in uno studio su 96 adulti: il 68% ed il 67% rispettivamente dichiaravano di utilizzare il paracetamolo comunemente in formulazioni di gocce o utilizzare cucchiaini da caffè per determinare la dose.

Bilenko N *et al.* (**Bilenko N. Clin Ther 2006**) in uno studio *cross-sectional* hanno evidenziato un maggior rischio di ricevere dosaggi maggiori di quelli raccomandati in caso di somministrazione rettale del paracetamolo, in particolare in bambini piccoli per età e peso corporeo. Causa frequente di sovradosaggio è inoltre l'assunzione concomitante di più farmaci contenenti paracetamolo. Morgan O *et al.* (**Morgan O et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2007**) hanno osservato in uno studio retrospettivo su casi con intossicazione da paracetamolo che l'introduzione di norme che limitassero la dose totale di farmaco contenuta delle confezioni di farmaci a base di paracetamolo si è associata alla riduzione media della dose totale ingerita, ma non della frequenza dei casi.

L'*American Academy of Pediatrics* nel 2001 (**AAP, Committee on Drugs 2001**) ha riassunto i fattori che possono contribuire al sovradosaggio di antipiretici:

- I genitori o tutori non hanno letto le istruzioni sul foglietto illustrativo del prodotto farmaceutico
- I genitori o tutori non hanno capito le istruzioni sul foglietto illustrativo del prodotto farmaceutico (ad esempio non

hanno individuato l'appropriato dosaggio per il bambino)

- Utilizzo di preparazioni di tipo adulto piuttosto che di formulazioni pediatriche
- Il genitore/tutore od il medico non hanno differenziato fra gocce e sospensione pediatrica (che hanno diverse concentrazioni)
- Errore nella misurazione della dose (ad esempio confusione fra cucchiaino da caffè e cucchiaino da tavola)
- Somministrazione rettale iniziata senza l'indicazione e la supervisione del medico
- Somministrazione intenzionale di una dose eccessiva in quanto l'effetto terapeutico desiderato non è stato raggiunto (ad esempio per il concetto errato che "più è meglio")
- I genitori o tutori non hanno compreso il potenziale effetto tossico del paracetamolo
- Il farmaco è stato somministrato da un altro bambino (ad esempio il fratello maggiore)
- Co-somministrazione di più prodotti da banco contenenti paracetamolo (ad esempio, uno prescritto dal medico e l'altro acquistato senza prescrizione)
- Co-somministrazione di farmaci che possono potenziare l'effetto epatotossico del paracetamolo come: carbamazepina, isoniazide, fenobarbitale ed altri barbiturici, primidone, rifampicina.

Deve essere, inoltre, considerato che i bambini che rientrano in una delle seguenti categorie sono a rischio incrementato di sviluppare tossicità da paracetamolo: diabetici; storia familiare di reazioni epatotossiche; obesi; con malnutrizione cronica, infezione virale in caso di digiuno prolungato (Box 2).

Box 2. Consigli da fornire ai genitori/tutori ai fini di ridurre il rischio di intossicazione da farmaci antipiretici

Ai genitori o tutori del bambino devono essere fornite in modo dettagliato, per scritto, anche in occasione di visite pediatriche di controllo, tutte le seguenti informazioni:

- o Indicazioni corrette e dettagliate sul tipo di formulazione da impiegare include dose corretta, frequenza e durata della terapia
- o Insegnare a calcolare la quantità per Kg di peso e per dose, in modo che i genitori possano applicare il calcolo anche in occasioni successive
- o Indicare la dose massima che il bambino può assumere in un giorno
- o Spiegare i rischi legati al sovradosaggio del farmaco
- o Spiegare l'utilizzo corretto del dosatore, facendo ripetere al genitore/tutore l'operazione assicurandosi che abbia capito (eventualmente marcare il dosatore in corrispondenza della dose da somministrare)
- o Spiegare l'importanza di non impiegare nel bambino formulazioni da adulti (ad esempio, compresse da dividere)
- o Spiegare le differenze nella gestione di gocce e sciroppo pediatrico
- o Spiegare che non è vero che "più è meglio": cioè che dosi maggiori di antipiretico non si associano a maggior efficacia
- o Scoraggiare l'impiego contemporaneo di ibuprofene e paracetamolo, per l'aumentato rischio di intossicazione
- o Scoraggiare l'uso della formulazione per via rettale senza prescrizione medica, per la difficoltà a raggiungere dosaggi precisi in base al peso corporeo
- o Spiegare che il farmaco deve essere sempre somministrato sotto la supervisione di un adulto.
- o Spiegare i possibili segni e sintomi di intossicazione dal farmaco (anoressia, nausea, vomito, malessere, oliguria, dolore addominale, alterazioni dello stato di coscienza, ipotermia) e, nel caso si verificano, condurre immediatamente il bambino presso un Pronto Soccorso

Intossicazione acuta da paracetamolo

Anoressia, nausea, vomito, malessere e diaforesi sono i segni più precoci di intossicazione da paracetamolo. Sfortunatamente essi possono essere erroneamente interpretati come segni della patologia di base (ad esempio una sindrome influenzale), ritardando la diagnosi ed il trattamento. In caso di sospetta intossicazione da paracetamolo, il bambino dovrebbe essere inviato immediatamente ad un centro di pronto soccorso pediatrico o ad un centro antiveleni, considerando che il trattamento con N-acetilcisteina è maggiormente efficace se iniziato precocemente, entro 24 dall'ingestione del paracetamolo. Nello studio osservazionale retrospettivo di Mahadevan SK *et al.* (**Mahadevan SB Arch Dis Child 2006**), i fattori di rischio significativamente correlati al decesso o necessità di trapianto epatico erano ritardo nella presentazione al pronto soccorso e/o

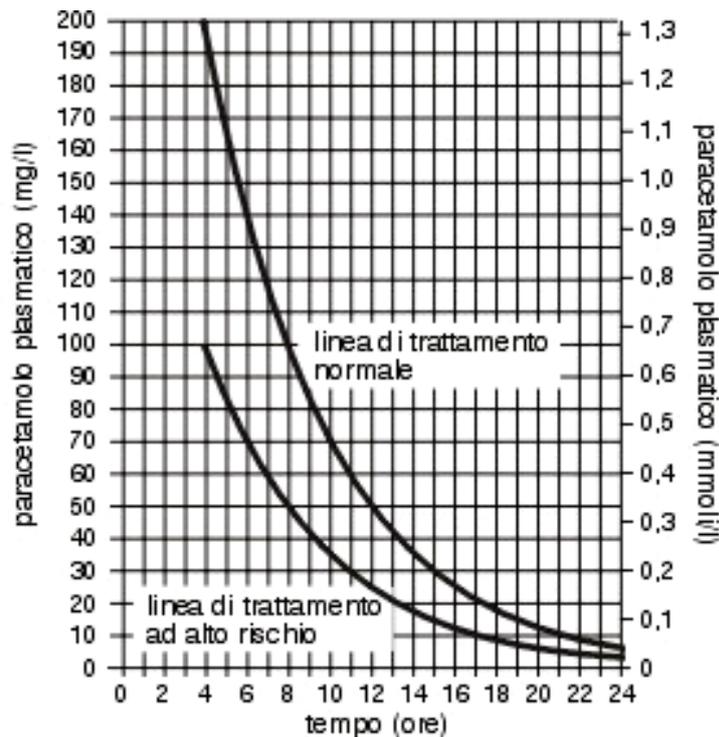
ritardo nel trattamento e la presenza di encefalopatia epatica di III grado o oltre.

La sintesi delle evidenze per la gestione del paziente con intossicazione acuta da paracetamolo è riassunta in una revisione sistematica Cochrane (**Brock J, et al. Cochrane review 2006**). I risultati evidenziano la scarsità di studi randomizzati controllati sugli interventi in caso di *overdose* da paracetamolo. La somministrazione di carbone attivo sembra essere l'intervento di prima scelta per ridurre l'assorbimento del farmaco. L'N-acetilcisteina dovrebbe essere somministrata prontamente ma i criteri di selezione dei pazienti non sono ancora ben stabiliti. Nel caso che sia possibile determinare le concentrazioni plasmatiche del farmaco, l'attesa del risultato dell'esame non deve ritardare il trattamento. Sono stati ideati diversi normogrammi (diagrammi tempo/concentrazione) che mostrano una linea di alto rischio, probabile

rischio e possibile rischio (**Brock et al. Cochrane review 2006; Rumack Pediatrics 1975; Prescott British Medical Journal 1979; Smilkstein Annals of Emergency medicine 1991**). La scelta della linea di rischio per un determinato paziente deve considerare la presenza di fattori di rischio concomitanti come altre patologie epatiche, obesità, malnutrizione, diabete, somministrazione concomitante di carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina. Brock et al. (**Brock et al. Cochrane review 2006**) suggeriscono di utilizzare il trattamento con N-acetilcisteina in pazienti che abbiano ingerito dosi di 150 mg/kg o superiori, o con concentrazioni plasmatiche del farmaco oltre la linea di rischio scelta e in

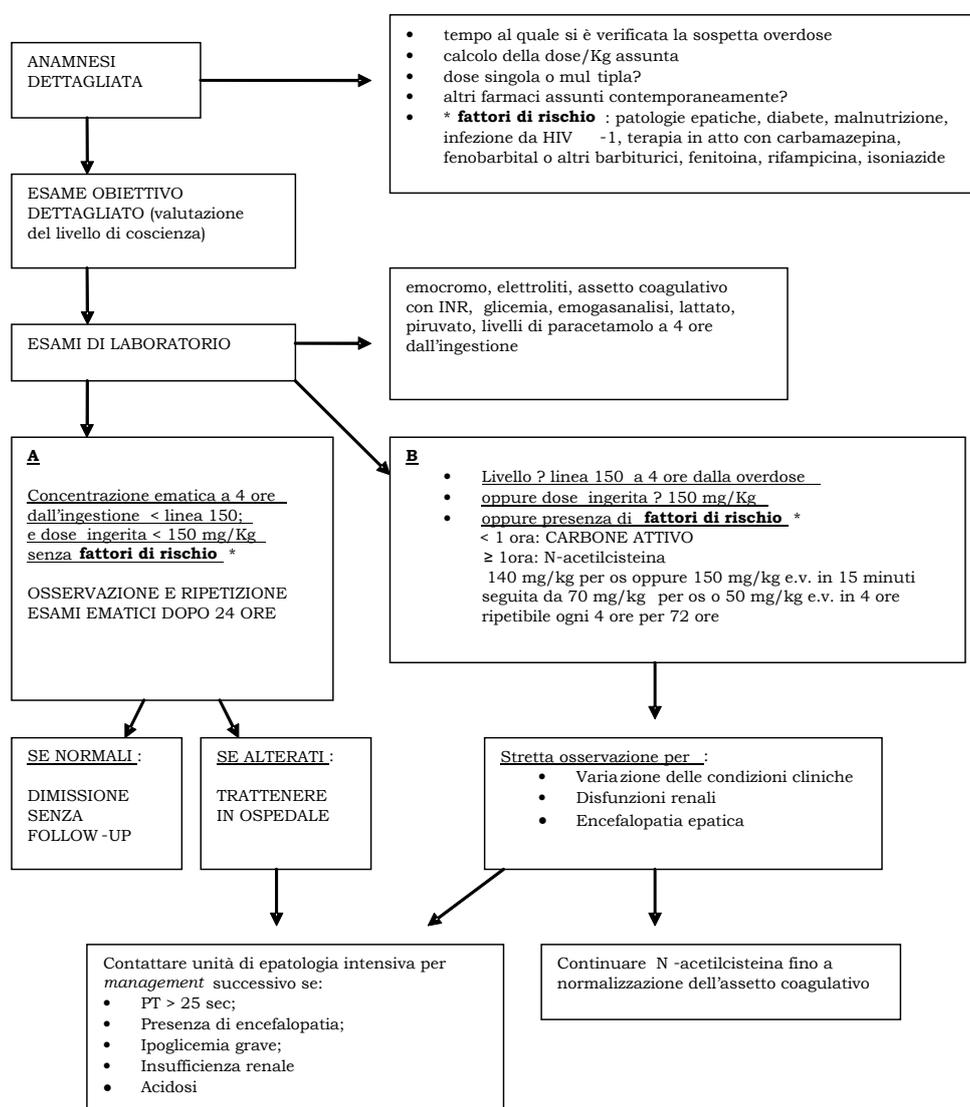
tutti i pazienti con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica, inclusi quelli con insufficienza epatica fulminante.). Nei pazienti senza fattori di rischio alcuni autori consigliano di somministrare N-acetilcisteina in caso di valori plasmatici superiori a 200 mg/L a 4 ore, altri, più prudentemente, a 150 mg/L. Nel pazienti con fattori di rischio concomitanti alcuni autori consigliano di somministrare acetilcisteina già quando le concentrazioni ematiche di paracetamolo superano la linea dei 100 mg/L a 4 ore, mentre altri consigliano di considerare valori sopra la linea dei 150 mg/L (Box 3 e 4).

Box 3. Nomogramma di Rumack-Matthew per l'identificazione dei pazienti che hanno assunto dosi tossiche di paracetamolo da sottoporre a trattamento con acetilcisteina.



In caso di overdose in singola dose, i pazienti a rischio di danno epatico e che richiedono un trattamento con N-acetilcisteina possono essere identificati da un singolo dosaggio della concentrazione plasmatica di paracetamolo, dopo 4 ore dall'ingestione. Se l'ora dell'ingestione non è nota praticare due dosaggi a 4 ore uno dall'altro al fine di calcolare l'emivita del farmaco. La concentrazione ottenuta deve essere riportata sul grafico di trattamento con una linea di riferimento (*tossicità epatica probabile*) che raggiunge i 200 mg/L a 4 ore. Alcuni autori consigliano il trattamento già per valori superiori alla linea che raggiunge i 150 mg/L a 4 ore (*tossicità epatica possibile*). I pazienti a rischio per danno epatico grave come i soggetti malnutriti o in trattamento con carbamazepina, fenobarbital, primidone, fenitoina, o rifampicina devono essere trattati se le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo sono superiori alla linea che raggiunge i 150 mg/L a 4 ore. Per alcuni autori è sufficiente che siano raggiunti valori superiori alla linea che raggiunge 100 mg/L a 4 ore perché in questi soggetti debba essere iniziato il trattamento (tratto da Agenzia Italiana del Farmaco, disponibile al sito web www.agenziafarmaco.it, modificato).

Box 4. Management del bambino con overdose da paracetamolo in pediatria



Inoltre, tra vari schemi terapeutici confrontati (1330 mg/kg *per os* [72 ore], 980 mg/kg endovena [48h], o 300 mg/kg endovena [24 ore]) nessuno sembra avere maggior efficacia di altri. La somministrazione endovenosa può indurre reazioni anafilattoidi.

La somministrazione orale può essere associata ad eruzioni cutanee, nausea, vomito e dolori addominali. In caso di grave e irreversibile insufficienza epatica può essere indicato il trapianto di fegato.

Intossicazione acuta da ibuprofene

In letteratura sono riportati numerosi casi di intossicazione acuta da ibuprofene, anche fatali (Hobulek W. *J Med Toxicol* 2007; Volans G *et al. Int J Clin Pract Suppl* 2003). Nei bambini dosi inferiori a 100 mg/kg raramente provocano effetti tossici, mentre intossicazioni gravi sono state riportate per dosaggi superiori a 400 mg/kg. Il quadro clinico risulta più comunemente caratterizzato da nausea, vomito, cefalea, dolore epigastrico, visione offuscata, tachicardia. Sono inoltre riportati collasso cardio-circolatorio, acidosi, ipocalcemia,

ipomagnesemia, ipotermia, emorragie digestive e polmonari, insufficienza renale e quadro di disfunzione multiorgano. Sono, possibili vertigini, crisi di apnea, convulsioni e alterazioni dello stato di coscienza fino al coma (**Easley RB. *Pediatr Emerg Care* 2000**). La presenza di co-morbidità per patologie epatiche incrementa il rischio di tossicità grave. Marcinak KE *et al. **Pediatr Crit Care Med,2007***) riportano il caso di una ragazza di 14 anni intossicata in seguito ad un tentato suicidio, trattata con successo con sistema di ultra-filtrazione veno-venoso e supporto cardiovascolare. In caso di interessamento del sistema nervoso centrale è stato impiegato, in un caso con successo, il naloxone (**Easley RB *Pediatr Emerg Care* 2000**). In caso di assunzione di dosi > 100 mg/kg o nel bambino sintomatico deve essere somministrato carbone attivo, in associazione a terapia di supporto gastroprotezione e idratazione). In generale, tuttavia, il rischio di ospedalizzazione in bambini che hanno ricevuto ibuprofene o acetamolo per un episodio febbrile risulta basso. Due studi randomizzati controllati, su 84.000 bambini dai 6 mesi ai 12 anni e su 27.000 bambini di età inferiore ai due anni (**Lesko SM *et al. JAMA* 1995; Lesko SM *et al. Pediatrics* 1999**) hanno evidenziato che il rischio di ospedalizzazione per sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale o anafilassi è del 1.4 % (IC95: 1,3-1,6%) e indipendente dal tipo di farmaco utilizzato. I bambini con meno di 5 anni sembrano più suscettibili a sviluppare apnea, coma e convulsioni per dosi tossiche (**Drwal-LA *et al. Clin Pharm* 1992**).

La tossicità dell'ibuprofene risulta inoltre incrementata in caso di disidratazione; varicella, contemporaneo trattamento con ACE inibitori (per rischio di iperpotassiemia e danno renale), ciclosporina e diuretici (per rischio di nefrotossicità), metotrexate, litio, baclofene (tossicità causata dalla ridotta escrezione del

farmaco), diuretici, chinolonici. La somministrazione di ibuprofene inoltre incrementa l'effetto anticoagulante dei dicumarolici (**BNF for Children, 2007**). Inoltre nella Sindrome di Kawasaki l'ibuprofene non dovrebbe essere utilizzato in quanto alcuni autori hanno segnalato un potenziale rischio di ridotta efficacia dell'attività anti-aggregante dell'acido acetil-salicilico (**Sohn S *et al. Ped Cardiol, 2007***). E' consigliata la somministrazione con o dopo cibo.

RACCOMANDAZIONI

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 acclusi 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 migliori prognosi (livello di prova I; forza della raccomandazione A)

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

Sintesi delle evidenze

Considerazioni sull'uso di paracetamolo o ibuprofene in bambini con malattie croniche

Gli studi randomizzati e controllati (**Lesko SM et al. JAMA 1995; Lesko SM et al. Pediatrics 1999**) che hanno dimostrato sicurezza e tollerabilità di paracetamolo e ibuprofene in età pediatrica hanno spesso escluso bambini con malattie croniche. Come riportato in precedenza, paracetamolo ed ibuprofene sono controindicati in alcuni gruppi di bambini considerati a maggior rischio di sviluppare effetti collaterali (ad esempio grave insufficienza epatica o renale o insufficienza cardiaca lupus eritematoso sistemico). In particolare il *British National Formulary for Children* (BNF For Children, 2007) , suggerisce l'impiego con cautela del paracetamolo nel bambino con patologia epatica, evitando alti dosaggi, e di aumentare l'intervallo fra le dosi a 6 ore in caso di insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/ minuto. Inoltre nello stesso documento si consiglia l'uso prudente di ibuprofene in caso di patologia epatica per l'incrementato rischio di sanguinamento gastro-intestinale e ritenzione di liquidi, mentre ne viene sconsigliato l'uso in caso di epatopatia grave.

Bambini con malnutrizione cronica

Il problema della somministrazione di paracetamolo o ibuprofene in pazienti con malnutrizione grave è legato non tanto all'efficacia, ma ai potenziali effetti collaterali.

Non esistono studi randomizzati e controllati in proposito. Tuttavia sono riportati casi (compresi nella revisione sistematica di **Russell FM et al,**

Bull World Health Org 2003) con possibile incrementato rischio di epatotossicità da paracetamolo in soggetti malnutriti. Il metabolismo del paracetamolo segue 4 possibili vie. Circa il 5% del farmaco assunto viene eliminato immutato; circa il 55% viene eliminato attraverso una via che comprende la coniugazione con acido glucuronico; circa il 30% subisce una solfatazione; infine circa il 10% può essere metabolizzato per una quarta via metabolica con formazione di una metabolica potenzialmente epatotossica: l'*N*-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI), normalmente inattivato attraverso la coniugazione con glutatione. Nel bambino questa tossicità potrebbe essere ridotta rispetto all'adulto per un più rapido *turn over* del glutatione. Viene ipotizzato che la malnutrizione si associ ad una deplezione di glutatione, implicato nei meccanismi di detossificazione del farmaco. In analogia, il digiuno prolungato che si può verificare in corso di patologia infettiva, può indurre alterazioni dei meccanismi di glucuronazione e solfatazione coinvolti nel metabolismo del paracetamolo e a deplezione di acido glucuronico (**Kyrtovic J et al. J Intern Med, 2003**). Ciò può provocare minor eliminazione del farmaco (escreto con le urine come coniugato dell'acido glucuronico o come solfo-coniugato) e un incremento del suo metabolismo attraverso il sistema di ossidazione microsomiale, mediato dall'isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, con formazione del metabolica potenzialmente epatotossico NAPQI. Il digiuno inoltre riduce i livelli di citocromo P450. Ciò, se da una parte si associa ad una ridotta produzione dei metabolici tossici, dall'altra porta anche all'accumulo della quota prodotta.

Bambini con asma

La possibilità che il paracetamolo e l'ibuprofene possano innescare crisi asmatiche è stata

indagata in 3 studi randomizzati controllati (**Lesko SM et al, Pediatrics 2002; Lesko SM et al., Pediatrics , 1999; McIntyre J et al. Arch Dis Child, 1996**) inclusi nella metanalisi di Kanabar D et al (**Kanabar D et al. Clin Ther 2007**). Complessivamente questa comprende 29.094 bambini, da 2 mesi a 12 anni di età, e valuta sia il rischio di comparsa di attacco asmatico in bambini notoriamente affetti da asma sia il rischio di un primo episodio in bambini precedentemente sani. Gli autori concludono che l'uso sia del paracetamolo che dell'ibuprofene non è associato ad un incrementato rischio di asma. In particolare, l'ibuprofene sembra avere un modesto effetto protettivo, se comparato al paracetamolo, probabilmente legato alla sua azione anti-infiammatoria. In uno dei tre trial clinici randomizzati controllati (**McIntyre et al. Arch Dis Child 1996**) è segnalato che il paracetamolo si associa ad un lieve incremento di rischio di wheezing moderato (che si è verificato in 2/150 bambini, uno dei quali aveva già avuto episodi di wheezing). Un recente studio 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 fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di asma a 6-7 anni (**Beasley et al. Lancet 2008**). Tuttavia, i limiti di questo studio sono evidenti e molteplici. Il disegno dello studio è cross-sezionale ed i dati sono stati raccolti in base ai ricordi dei genitori. Numerosi *bias* quindi, incluso 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, possono aver influenzato i risultati. Altri fattori confondenti non inclusi nell'analisi multivariata, come la presenza di patologie respiratorie sottostanti, potrebbero aver avuto un ruolo. Pertanto, attualmente, non vi sono prove sufficienti per modificare i criteri per l'impiego di paracetamolo nel bambino.

L'uso di ibuprofene rimane tuttavia controindicato nei casi di documentata asma da paracetamolo o altri FANS.

Bambini con fibrosi cistica

Non vi sono studi randomizzati controllati sull'efficacia antipiretica di paracetamolo e ibuprofene in questi pazienti. Alcuni autori (**Han EE et al., Clin Pharmacokinet, 2004**) hanno evidenziato che la farmacocinetica dell'ibuprofene è alterata nei bambini con fibrosi cistica: la biodisponibilità è ridotta, il volume di distribuzione è aumentato, la *clearance* accelerata. Una recente revisione (**Lands LC. Cochrane Database Syst Rev, 2007**) ha valutato l'impiego orale di alte dosi di FANS in adulti e bambini con una finalità diversa da quella antipiretica, ossia, ridurre il declino della funzionalità polmonare in soggetti con fibrosi cistica. Sono stati reperiti sei trials clinici includenti 287 partecipanti fra i 5 e i 39 anni. Non sono stati riportati eventi avversi gravi per l'ibuprofene. Quattro soggetti hanno tuttavia abbandonato i trial per intolleranza al farmaco che, generalmente, è stato però ben tollerato anche nell'uso prolungato.

Bambini con epatopatia croniche

Non vi sono studi randomizzati e controllati sull'uso di antipiretici in adulti o bambini con patologia epatica cronica. E' stata ipotizzata un'aumentata epatotossicità del paracetamolo in pazienti epatopatia cronica a causa della possibile deplezione dei depositi epatici di glutatione che porterebbe all'accumulo del metabolita intermedio potenzialmente epatotossico NAPQI. Uno studio su 13 bambini (**Al-Obaidy SS et al. Eur J Clin Pharmacol ,1996**) di 7 mesi-12 anni evidenzia che a 36 ore dalla somministrazione orale di paracetamolo il rapporto medio paracetamolo-glucuronide urinario/sulfato era più elevato rispetto a quello in bambini sani, anche se non significativamente, probabilmente per la scarsa

numerosità del campione. Un altro studio (Cormack CR *et al. Paediatr Anaesth*, 2006) su 13 bambini epatopatici non ha evidenziato alterazioni della farmaco-cinetica di una singola dose rettale di paracetamolo rispetto al gruppo di controllo di bambini senza epatopatia. L'ibuprofene viene considerato meno epatotossico di altri FANS, con un'incidenza di danno epatico acuto alle dosi terapeutiche di 1,6/100.000 soggetti di ogni età. Nel paziente con epatopatia cronica, tuttavia, occorre considerare le possibili interazioni con la funzionalità piastrinica ed il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Vi sono sporadiche segnalazioni di soggetti adulti con infezione da virus dell'epatite C che hanno presentato epatotossicità da paracetamolo o ibuprofene a dosi terapeutiche (Riley Am J Gastroenterol, 1998; Andrade RJ *et al Am J Gastroenterol* 2002). Nella loro revisione su pazienti adulti, Benson GC *et al. (Benson GC et al Am J Ther, 2005)* concludono che il paracetamolo può essere impiegato con sicurezza in pazienti con patologie epatiche croniche.

Bambini con cardiopatia cronica

Pur in mancanza di studi specifici, nel bambino con cardiopatia cronica il paracetamolo e l'ibuprofene dovrebbero essere impiegati con cautela considerando anche le possibili interazioni con farmaci anti-ipertensivi e diuretici per ibuprofene. Il loro impiego deve essere tuttavia attentamente considerato nei bambini con cardiopatie di base per i quali sia opportuno evitare il sovraccarico del sistema cardiovascolare che potrebbe determinarsi in corso di febbre.

RACCOMANDAZIONI

raccomandazione 27. Nel bambino asmatico e nei bambini con fibrosi cistica ibuprofene e

paracetamolo non sono controindicati. 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?

Sintesi delle evidenze

Considerazioni sull'uso di antipiretici nel neonato

Nel bambino con età inferiore a 28 giorni e febbre è sempre indicato il ricovero per l'elevato rischio di patologia grave (Ishmine P. *Emerg Med Clin North Am* 2007; Sur K *et al. Am Family Phys* 2007; Baraff LJ. *Ann Emerg Med* 2000; Baraff LJ. *Ann Emerg Med* 2000)

L'unico antipiretico che trova un impiego comune nel neonato è il paracetamolo. Gli studi randomizzati controllati sull'efficacia del ibuprofene escludono infatti i neonati. Alcuni studi hanno valutato l'impiego del paracetamolo e del profarmaco per via e.v. (pro-paracetamolo), ma a scopo analgesico, non antipiretico, nel neonato a termine e pretermine. I dati raccolti sono riassunti nella review narrativa di Jacqz-Aigrain E e Anderson BJ (Jacqz-Aigrain E e Anderson BJ *Semin Fetal Neonatal Med* 2006).

La *clearance* del paracetamolo è ridotta nel prematuro (0.7 L/h × 70 kg¹) ed aumenta a 5

L/ h× 70 kg¹ nel neonato a termine. Essa è pari a circa il 40% di quella di un adulto. Valori pari a quelli dell'adulto sono raggiunti all'anno di vita. Il volume di distribuzione del farmaco è aumentato nel periodo neonatale ed vi è un'ora circa di ritardo fra il picco di concentrazione sierica del farmaco nel neonato rispetto all'adulto.

Non esistono in letteratura segnalazioni di eventi avversi gravi da paracetamolo nel neonato, che risulta anche relativamente meno suscettibile all'epatotossicità del farmaco, probabilmente per la ridotta attività di enzimi ossidativi, come il citocromo CYP 2E1 ed un aumentato *turn over* del glutatione. D'altra parte la ridotta *clearance* del farmaco ed il ridotto tempo di svuotamento gastrico possono giustificare l'impiego di dosi ridotte in base all'età gestazionale. Le dosi massime giornaliere per età gestazionale (EG) sono riportate da Anand *et al* (**Anand *et al Arch Pediatr Adolesc* 2001**): 40 mg/kg a 28-32 settimane di E.G.; 60 mg/kg a 32-38 settimane di EG e neonati a termine di età > 10 giorni; 90 mg/kg nel neonato a termine di età superiore ai 10 giorni.

Il *BNF for children* riporta i seguenti dosaggi per il paracetamolo nel neonato: 1) età gestazionale 28-32 settimane: 20 mg/kg in singola dose seguita da 10-15 mg/kg ogni 8-12 ore se necessario- dosaggio massimo 30 mg/kg/die; 2) età gestazionale oltre 32 settimane: 20 mg/kg in singola dose seguita da 10-15 mg/kg ogni 6-8 ore se necessario - dosaggio massimo 60 mg/kg/die. Alternativamente, in base alle linee guida Italiane della Società Italiana di Neonatologia è possibile impiegare paracetamolo al dosaggio di 10 mg/kg per 3 volte al giorno nei neonati di età gestazionale 28-32 settimane (dose massima 30 mg/kg/die); 10-15 mg/kg per 3-4 volte al giorno per neonati di età gestazionale 32-36 settimane (dose massima 60 mg/kg/die); 10-15 mg/kg per 4-6 volte al giorno per neonati oltre le 36 settimane

di età gestazionale (dose massima 60 mg/kg/die).

La somministrazione rettale è associata a larga variabilità nelle concentrazioni del farmaco. La somministrazione endovenosa è associata ad effetto analgesico più rapido.

RACCOMANDAZIONI

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 ?

Sintesi delle evidenze

La somministrazione di ibuprofene o paracetamolo per la prevenzione di reazioni avverse associate alla vaccinazione è stata studiata fin dagli anni '80. La review sistematica di Manley J *et al* (**Manley J *et al Ann Pharmacother* 2007**) ha compreso 5 studi sull'uso di ibuprofene e paracetamolo in quest'ottica. Nello studio randomizzato controllato in doppio cieco di Jackson LA *et al.* (**Jackson LA *et al. Pediatrics* 2006**) su 372 bambini di 4-6 anni di età sottoposti a vaccinazione con DTPa non è stato evidenziato alcun effetto della somministrazione preventiva di paracetamolo (15 mg/kg/dose, max 450 mg), o ibuprofene (10 mg/kg/dose, max 300 mg) per quanto riguarda incidenza di febbre, eritema, dolore, edema o orticaria. La potenza di tale studio tuttavia era tale da poter identificare differenze solo del 50% fra bambini trattati con uno dei due farmaci e placebo.

In altri 3 studi randomizzati sulla somministrazione di difterite-tetano-pertosse cellulare (DTP) sia il paracetamolo (10-15 mg/kg/dose) che ibuprofene (20 mg/kg/die) somministrati in tre dosi uguali prima o al momento della vaccinazione e ogni 4-8 ore successivamente per 12 o più ore, erano invece efficaci nel ridurre la febbre, dolore, e reazioni locali in bambini di 2-7 mesi, verso il placebo. Simili risultati sono stati riscontrati in età successive. Nella review sistematica Manley et al. concludono pertanto che paracetamolo ed ibuprofene potrebbero aver un ruolo nel ridurre l'incidenza di reazioni avverse a DTP. Va tuttavia sottolineato che questo vaccino è stato sostituito con il tipo acellulare (DTPa) che non trova alcun beneficio dall'impiego di antipiretici in bambini. A fronte di questi risultati è interessante notare che, lo studio osservazionale *cross-sectional* di Taddio A et al. (Taddio A et al. *Pediatrics* 2007) attraverso un questionario rivolto a 140 pediatri canadesi e 200 madri, ha documentato l'uso frequente di paracetamolo in bambini sottoposti a vaccinazione.

RACCOMANDAZIONE

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?

Sintesi delle evidenze

Efficacia

Due studi randomizzati controllati (Kramer MS *Lancet* 1991; Agbolosu, *Annals of Tropical Paediatrics* 1997) hanno confrontato l'impiego di mezzi fisici (spugnature tiepide) e paracetamolo in bambini con infezioni delle vie

urinarie o malaria e una temperatura ascellare di 38,5-40°C senza una storia di convulsioni febbrili. Nel primo studio (Kramer MS *Lancet* 1991) non si sono verificati episodi di convulsioni febbrili in entrambi i gruppi. Nel secondo (Agbolosu et al *Annals of Tropical Paediatrics* 1997) viene riportato un caso di convulsione febbrile su 40 bambini nel gruppo trattato con mezzi fisici (spugnature tiepide) e nessuno nel gruppo trattato con paracetamolo. La revisione sistematica Cochrane di Meremikwu et al (Meremikwu M et al *Cochrane* 2002) ha incluso 12 trials controllati randomizzati (o quasi randomizzati) valutando l'efficacia della somministrazione del paracetamolo sulla scomparsa della febbre e sull'incidenza di convulsioni febbrili nel sottogruppo di bambini di età compresa fra 6 mesi e 6 anni. La conclusione è stata che mancano evidenze a favore dell'impiego preventivo di paracetamolo per ridurre l'incidenza di convulsioni febbrili.

La revisione di El-Radhi AS (El-Radhi AS. *Arch Dis Child* 2003), analizza 4 trials clinici sull'uso di antipiretici nel prevenire convulsioni febbrili; pur con molti limiti metodologici in nessuno studio sono emerse evidenze a favore dell'uso degli antipiretici per la prevenzione delle convulsioni febbrili. Un trial randomizzato in doppio cieco (Van Stuijvenberg M et al *Pediatrics* 1998) ha incluso 230 bambini con un precedente episodio di convulsioni febbrili semplici randomizzati a ricevere ibuprofene (5 mg/kg ogni 6 ore (n=111)) o placebo (n=119), se TC oltre 38,5°C, Non sono emerse differenze significative nella percentuale dei bambini con crisi convulsive febbrili a un anno di follow up (31/111 (28%) per ibuprofene, vs 36/119 (30%) con placebo). Un altro studio randomizzato controllato in doppio cieco (Uhari M et al. *J Pediatr* 1995) su 180 bambini con un precedente episodio di convulsioni febbrili di età compresa tra 8 mesi e i 4,6 anni ha confrontato 4 interventi: paracetamolo + placebo,

paracetamolo + diazepam, diazepam + placebo e solo placebo. Lo studio non ha riscontrato differenze significative tra paracetamolo e placebo nella frequenza di crisi convulsive febbrili a 2 anni di follow up. Un terzo studio randomizzato controllato (**Schnaiderman D et al. Eur J Pediatr 1993**), ha incluso 104 bambini (6 mesi-5 anni) con un episodio di convulsioni febbrili randomizzati per ricevere paracetamolo ogni 4 ore oppure paracetamolo al bisogno in caso di febbre, anche in tal caso non sono emerse differenze significative a 72 ore (**Van Esch A et al. 2000**) in un trial controllato non randomizzato hanno valutato l'incidenza di convulsioni febbrili ricorrenti in 109 bambini trattati con ibuprofene o paracetamolo vs. 103 bambini senza antipiretici, non riscontrando significative differenze fra i due gruppi. Infine, anche le recenti linee guida NICE sulla gestione del bambino con febbre di età inferiore ai 5 anni (**NICE guideline 2007**) e le indicazioni dell'American Academy of Pediatrics, non consigliano l'uso di paracetamolo o ibuprofene per la profilassi di convulsioni febbrili (**AAP Pediatrics 1999**)

RACCOMANDAZIONE

raccomandazione 32. Dal momento che l'impiego 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).

Bibliografia

1. American Accademy of Pediatrics: Committee on Drugs: Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
2. American Academy of Pediatrics: Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures . Practice Parameter: Long-term Treatment of the Child With Simple Febrile Seizures. *Pediatrics* 1999;103:1307-9 .
3. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than

- three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42:530-45.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Registrazione e Farmacovigilanza. Paracetamolo – Segnalazione esposizione a sovradosaggio – 16 febbraio 2007. Disponibile presso il sito web: www.agenziafarmaco.it
5. Agbolosu NB, Cuevas LE, Milligan P, *et al.* Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in febrile children. *Annals of Tropical Paediatrics* 1997;17:283-8
6. Alessandrini EA, Lavelle JM, Grenfell SM. Return visits to a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:166-71.
7. Alpert G, Hibbert E, Fleisher GR. Case-control study of hyperpyrexia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 161-3.
8. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, *et al.* Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology* 2002;96:1336-45.
9. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:20-9.
10. Aronoff D, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001;111:304-15.
11. Autret- Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr Med Res Opin* 2007;;2205-11.
12. Banco L, Jayasher karamurthy S. The ability of mothers to read a thermometer. *Clin Pediatr* 1990; 29: 343-5.
13. Baraff LJ. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42:546-9.
14. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 602-14.
15. Baraff LJ, Autret E, Dutertre JP, *et al.* Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol chlorhydrate. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20:129-34.
16. Baraff LJ, Shah V, Taddio A, *et al.* Randomized controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed.* 1998; 79:F209-F211
17. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, *et al.* Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999;340:1377-82.
18. 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.
19. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005;12:133-41.
 20. Betz MG, Grunfeld AF. 'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13:129-33.
 21. Bilenko N, Tessler H, Okbe R et al. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: A cross-sectional study. *Clin Ther* 2006;28:783-93.
 22. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997;87:244-52.
 23. Blatteis CM. Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management. *Pharmacol Ther* 2006;111:194-223.
 24. Blumenthal I. What parents think of fever. *Family Practice* 1998; 15: 513-8
 25. BNF for children. The essential resource for clinical use medicines in children 2007. Available at website:www.bnfc.org
 26. Braun CA. Accuracy of pacifier thermometers in young children. *Pediatr Nurs*. 2006;32:413-8.
 27. Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane database of Systematic reviews* 2006;2:1-5.
 28. Carson SM. Alternating acetaminophen and Ibuprofen in the febrile child: examination of the evidence regarding efficacy and safety. *Pediatr Nurs* 2003;29:379-82.
 29. Cave JA. Traffic light system helps GPs assess fever in children. *Practitioner* 2007;251:80-4.
 30. Charmaine C, Harrison R, Hodkinson C. Tympanic membrane temperature as a measure of core temperature. *Arch Dis Child* 1999;80:262-6.
 31. Chaturvedi D, Vilhekar KY, Chaturvedi P et al. Comparison of axillary temperature with rectal or oral temperature and determination of optimum placement time in children. *Indian Pediatric* 2004;41:600-2.
 32. Ciuraru NB, Braunstein R, Sulkes A, et al. The influence of mucositis on oral thermometry: when fever may not reflect infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:1859-63.
 33. Cormack CR, Sudan S, Addison R et al. The pharmacokinetics of a single rectal dose of paracetamol (40 mg x kg(-1)) in children with liver disease. *Paediatr Anaesth* 2006;16:417-23.
 34. Craig VJ, Lancaster GA, Williamson PR, et al. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* 2000;320:1174-8.
 35. Craig VJ, Lancaster GA, Taylor S, et al. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet* 2002;360:603-9.
 36. Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am J Ther* 2000;7:135-41.
 37. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001; 107: 1241-6.
 38. Cullen S, Kennedy D, Ward OC, et al. Paracetamol suppositories: a comparative study. *Arch Dis Child* 1989;64:1504-5.
 39. De Curtis M, Calzolari F, Marciano A, et al. Comparison between rectal and infrared skin temperature in new born. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2008;93:55-7.
 40. Del Vecchio MT; Sundel ER. Alternating antipyretics: in this an alternative? *Pediatrics* 2001;108:1236-7.
 41. Devrim I, Kara A, Ceyhan M. Measurement accuracy of fever by tympanic and axillary thermometry. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:16-9.
 42. Diez Domingo J, Burgos Ramirez A, Garrido Garcia J, et al. Use of alternating antipyretics in the treatment of fever in Spain. *An Esp Pediatr* 2001;55:503-10.
 43. Dlugosz CK, Chater RW, Engle JP. Appropriate use of nonprescription analgesics in pediatric patients. *J Pediatr Health Care* 2006;20:316-25.
 44. Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, et al. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2006;59:354-7.
 45. Drwal-Klein LA, Phelps SJ. Antipyretic therapy in the febrile child. *Clin Pharm* 1992;11:1005-21.
 46. Duffner PK and, Baumann RJ. A Synopsis of the American Academy of Pediatrics' Practice Parameters on the Evaluation and Treatment of Children with Febrile Seizures. *Pediatr, Rev* 1999;20:285-7.
 47. Easley RB, Altemeier WA 3rd. Central nervous system manifestations of an ibuprofen overdose reversed by naloxone. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:39-41.
 48. Edwards JE, McQuay HJ. Dipyrrone and agranulocytosis: what is the risk?. *Lancet* 2002;360:1438.
 49. El-Radhi AS, Patel SP. An evaluation of tympanic thermometry in a paediatric emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:40-1.
 50. El-Radhi AS, Patel SP. Temperature measurement in children with cancer: an evaluation. *Br J Nurs* 2007;16:1313-6.

51. El-Rahdi. Barry W. Thermometry in pediatric practice. *Arch Dis Child* 2006;91:351-5
52. El-Radhi AS, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Arch Dis Child* 2003;88:641-2.
53. Erlewin-Lejenesse MD, Coppens K, Hunt LP *et al.* Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-6.
54. Fisher H, Moore K, Roaman RR. Can mothers of infants read a thermometer? *Clin Pediatr* 1985;24:120.
55. Flazon A, Grech B, Caruana B, *et al.* How reliable is axillary temperature measurement? *Acta Paediatr* 2003;92:309-13.
56. Food and Drug Administration, HHS. Labeling for oral and rectal over-the-counter drug products containing aspirin and nonaspirin salicylates; Reye's Syndrome warning. Final rule Fed Regist 2003;68:18861-9.
57. Friedman AD, Barton JL. Efficacy of sponging versus acetaminophen for reduction of fever. *Pediatr Emerg Care* 1990;6:6-7.
58. Goldman RD, Ko K, Linett LJ, *et al.* Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Annals of Pharmacotherapy* 2004;24:80-4.
59. Hall SM, Plaster PA, Glasgow JFT *et al.* Preadmission antipyretics in Reye's syndrome. *Arch Dis Child* 1998;63:857-66.
60. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1302. doi: 10.1136/bmj.a1302.
61. Han EE, Beringer PM, Louie SG, *et al.* Pharmacokinetics of Ibuprofen in children with cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:145-56.
62. Holubek W, Stolbach A, Nurok S, *et al.* A report of two deaths from massive ibuprofen ingestion. *J Med Toxicol* 2007;3:52-5.
63. Howard CR, Howard FM, Weitzman ML. Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: the effect on pain. *Pediatrics* 1994; 93:641-46.
64. Hunter J. Study of antipyretic therapy in current use. *Arch Dis Child* 1973; 48:313-5.
65. Hurwitz ES, Barret RJ, Bregman D, *et al.* Public Health Service Study of Reye's syndrome and medications: report of the main study. *JAMA* 1987;257:1905-11.
66. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80.
67. Isaacman DJ, Kaminer K, Veligeti H, *et al.* Comparative practice patterns of emergency medicine physicians and pediatric emergency medicine physicians managing fever in young children. *Pediatrics* 2001;108:354-8.
68. Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25:1087-115.
69. Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ. Pain control: non-steroidal anti-inflammatory agents. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:251-9.
70. Jackson LA, Dunstan M, Starkovich P, *et al.* Prophylaxis with acetaminophen or ibuprofen for prevention of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis vaccination: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:620-5.
71. Kauffmann R. Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma. *Pediatr Drugs* 2004;6:267-72.
72. Kanabar D. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther* 2007;29:2716-23.
73. Kenney RD, Fortenberry JD, Surrat SS *et al.* Evaluation of an infrared tympanic membrane thermometer in pediatric patients. *Pediatrics* 1990;85:854-8.
74. Kilmon C. Parents' knowledge and practices related to fever management. *J Pediatr Health Care* 1987;1:173-9.
75. Kinmonth A, Fulton Y, Campbell MJ. Management of feverish children at home. *BMJ* 1992; 305:1134-36.
76. Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Bräuer R *et al.* Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991;337:591-4.
77. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med* 2003;253:240-3.
78. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000;67:865-70.
79. Langford NJ. Aspirin and Reye's syndrome: is the response appropriate? *J Clin Pharmacol Ther* 2002;27:157-60.
80. Lavin A, Nauss AH. Acetaminophen prophylaxis for diphtheria-tetanus toxoids-pertussis immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:305-6.
81. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. acute liver failure study group: lowering the risk of hepatic failure. *Hepatology* 2004;40:6-9.
82. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39.
83. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273:929-33.

84. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, *et al.* Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002;109:E20.
85. Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, Woo DB, Hamilton RC, Tarle JM, Overturf GD. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Child* 1988;142:62-5.
86. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001505.
87. al-Obaidy SS, McKiernan PJ, Li Wan Po A, *et al.* Metabolism of paracetamol in children with chronic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:69-76.
88. Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C, *et al.* Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety. *Archives de Pediatrie* 2007; 14:477-84.
89. Li ST, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. Pediatr Emerg Care* 2000;16:394-7.
90. Long SS, Deforest A, Smith DG, *et al.* Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990;85:294-302.
91. MacKowiak PA, Plaisacne KI. Benefits and risks of antipyretic therapy. *Ann NY Acad Sci* 1998;856:214-223.
92. Mackowiak PA. Diagnostic implications and clinical consequences of antipyretic therapy. *Clin Infect Dis* 2000;31:S230-3.
93. Madlon-Kay, MOsh FS. Liquid medication dosing errors. *J Fam Pract* 2000;49:741-744.
94. McCarthy PL, Donlan TF. Hyperpyrexia in children: eight-year emergency room experience. *Am J Dis Child* 1976; 130: 849-51.
95. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. 1996;74(2):164-7.
96. Mahar AF, Allen SJ, Milligan P, *et al.* Tepid sponging to reduce temperature in febrile children in a tropical climate *Clin Pediatr* 1994;4:227-31.
97. Mahadevan SB, McKiernan PJ, Davies P, *et al.* Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child.* 2006;91:598-603.
98. Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization. *Ann Pharmacother* 2007;41:1227-32.
99. Marciniak KE, Thomas IH, Brogan TV, *et al.* Massive ibuprofen overdose requiring extracorporeal membrane oxygenation for cardiovascular support. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:180-2.
100. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD004264. DOI: 10.1002/14651858. CD004264.
101. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane database of systematic reviews* 2002;2:1-25.
102. Meyoral CE, Marino RV, Rosenfeld W *et al.* Alternating antipyretics: Is this an alternative? *Pediatrics* 2000;105:1009-12.
103. Morgan O, Griffiths C, Majeed A. Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales: an observational study *Journal of Public Health* 2005;27:19-24.
104. Morgan O, Hawkins L, Edwards N, *et al.* Paracetamol (acetaminophen) pack size restrictions and poisoning severity: time trends in enquiries to a UK poisons centre. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 32:449-55.
105. Morley C, Murray M Whybrew K. The relative accuracy of mercury, Tenpta-DOT and FeverCcan thermometers. *Early Human Development*;1998:171-78.
106. Morris JL, Rosen DA, Rosen KR. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in neonates. *Paediatr Drugs* 2003;5:385-405.
107. Murat I , Baujard C, Foussat C, *et al.* Tolerance and analgesic efficacy of a new i.v. paracetamol solution in children after inguinal hernia repair. *Pediatr Anaesth* 2005;15:663-70.
108. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, *et al.* Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Medicine* 2006; 4:4:1741-5.
109. Nabulsi M, Tamim H, Sabra R, *et al.* Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2005;5:35.
110. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline. Feverish illness in children younger than 5 years. *BMJ* 2007;334:1165-7.
111. Newman J. Evaluation of sponging to reduce body temperature in febrile children. *Can Med Ass J* 1985; 132: 641-2.
112. Nimah MM, Bshesh K, Callahan JD, *et al.* Infrared tympanic thermometry in comparison with other temperature measurement techniques in febrile children. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:48-55.
113. Osio CE, Carnelli V. Comparative study of body temperature measured with a non-contact infrared thermometer versus conventional devices. The first Italian study on 90 pediatric patients. *Minerva Pediatr* 2007;59:327-36.
114. Pandey A, Dohns DR, Ingrams DR *et al.* *J Laryngol Otol* 2006;375-7.
115. Perrot DA, Piira T, Goodenough B *et al.* Efficacy and safety of Acetaminophene *vs*

- ibuprofen for treating children's pain ore fever. Arch Pediatr Adoles Med 2004;158:521-6.
116. Porter R, Wenger F. Diagnosis and treatment of pediatric fever by caretakers. J Emerg Med 2000;19:1-4.
 117. Porter JDH, Robinson PH, Glasgow JFT *et al.* Trends in the incidence of Reye's syndrome and the use of aspirin. Arch Dis Child 1990;65:826-9.
 118. Prado J, Daza R, Chumbes O, *et al.* Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled *trial.* Sao Paulo Med J 2006;124:135-40.
 119. Prescott LF, Illngworth RN, Chirchley JAJ, *et al.* intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. British Medical Journal 1979;2:1097-1100
 120. Press S, Fawcett NP. Association of temperature greater than 41.1C (106F) with serious illness. Clin Pediatr (Phila) 1985;24:21-5.
 121. Purssell E. Physical treatment of fever. Arch Dis Child 2000;82:238-9.
 122. Purssel E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? Br J Community Nurs 2002;7:316-20.
 123. Purssell E. The use of antipyretic medications in the prevention of febrile convulsions in children. J Clin Nurs 2000;9:473-80.
 124. Richardson M, Lakhanpaul M. Feverish illness in children under 5 year. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2008;93:26-9.
 125. Richardson M, Lakhanpaul M; Guideline Development Group and the Technical Team. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. BMJ 2007;334:1163-4.
 126. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975;55:871-6.
 127. Russel FM *et al.* Evidence on the use of paracetamol in febrile children. Bull World Health Organ, 2003;81:367-72.
 128. Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Physicians', nurses', and parents' attitudes to and knowledge about fever in early childhood. Patient Educ Counsell 2002;46:61-5.
 129. Sarrel EM Wielunskiy E Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blinded study. Arch pediatr Adolesc Med 2006;160:197-202.
 130. Seow VK, Lin AC, Lin IY, *et al.* Comparing different patterns for managing febrile children in the ED between emergency and pediatric physicians: impact on patient outcome. Am J Emerg Med 2007;25:1004-8.
 131. Schmitt B. Fever phobia: misconceptions of parents about fever. Amer J Dis Child 1980; 134:176-81.
 132. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, *et al.* Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. Eur J Pediatr 1993;152:747-9.
 133. Sharber J. The efficacy of tepid sponge bathing to reduce fever in young children. Am J Emerg Med 1997;15:188-92.
 134. Scholink D, Kozer E, Jacobson S *et al.* Comparison of oral versus normal high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children. Pediatrics 2002;110:553-56.
 135. Sohn S, Kwon K. Accelerated Thrombotic Occlusion of a Coronary Aneurysm in Kawasaki Disease by the Inibitory Effect of Ibuprofen on Aspirin. Ped Cardiol 2007;29:153-6.
 136. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. Paediatr Drugs 2007;9:195-204.
 137. Smilkstein MJ Bronstein AC, Linden C. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. Annals of Emergency medicine 1991;20:1058-63.
 138. Sobhani *et al.* Accuracy of oral liquid measuring devices: comparison of dosing cup and oral dosing syringe. Ann Pharmacother 2008;42:46-52.
 139. Stanley R, Pagon Z, Bachur R. Hyperpyrexia among infants younger than 3 months. Pediatr Emerg care 2005;21:291-4.
 140. Steele RW, Tanaka PT, Lara RP, *et al.* Evaluation of sponging and oral antipyretic therapy to reduce fever .J Pediatr 1970;77:824-9.
 141. Sullivan KM Belay ED, Durbin RE, *et al.* Epidemiology of Reye's syndrome, United States, 1991-1994: comparison of CDC surveillance and hospital admission data. Neuroepidemiology 2000;19:338-44.
 142. Supure JS. Hyperpyrexia in children: clinical implications. Pediatr Emerg Care 1987;3:10-2.
 143. Sur K. Evaluating Fever of Unidentifiable Source in Young Children . Am Family Phys 2007;75:1805-11.
 144. Taddio A, Manley J, Potash L, *et al.* Routine immunization practices: use of topical anesthetics and oral analgesics. Pediatrics 2007;120:e637-43.
 145. Taveras EM, Durousseau S, Flores G. Parents' beliefs and practices regarding childhood fever: a study of a multiethnic and socioeconomically diverse sample of parents, Pediatr Emerg Care 2004;20:579-87.
 146. Teng CL, Ng CJ, Nik-Sherina H, *et al.* The accuracy of mother's touch to detect fever in children: a systematic review. J Trop Pediatr 2008;54:70-3.

147. Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, *et al.* Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the Emergency Department with Hyperpyrexia (Temperature 106°F or higher). *Pediatrics* 2006;118:34-40.
148. Tréulyer JM, Tonnelier S, d'Athis P *et al.* Antipyretic efficacy of an initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15-mg/kg maintenance dose. *Pediatrics* 2001;108:4:E73.
149. van Lingen LA, Denium HT, Quack CM, *et al.* Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:509-15.
150. Van Lingen LA, Deinum JT, Quak JM. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 1999;80:F59-F63.
151. van der Marel CD, Anderson BJ, van Lingen RA *et al.* Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:243-51.
152. van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, *et al.* Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998;102:E51.
153. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, *et al.* Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:632-7.
154. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;135:54-60.
155. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, *et al.* Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:991-5.
156. Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy* 2004;24:80-4.
157. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Influences on parents' fever management: beliefs, experiences and information sources. *J Clin Nurs* 2007;16:2331-40.
158. Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs* 2006; 54: 217-227
- Walson PD, Galletta G, Chomilo F *et al.* Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992;146:626-32.
159. Walson PD, Jones J, Chesney R, *et al.* Antipyretic efficacy and tolerability of a single intravenous dose of theacetaminophen prodrug propacetamol in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006;28:762-9.
160. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, *et al.* Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr* 2001;40:313-24.
161. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr* 2007;46:146-50.
162. Zengeya ST, Blumenthal I. Modern electronic and chemical thermometers used in the axilla are inaccurate. *Eur J Pediatr* 1996;155:1005-8.

Allegato A

Sottocommissioni

Sottocommissione n°1

Coordinatore: Prof. Nicola Principi, Milano

Membri:

1. Paolo Becherucci, pediatra di famiglia, Firenze
2. Andrea de Maria, infettivologo, Genova
3. Filippo Festini, infermiere docente di metodologia della ricerca, Firenze
4. Luisa Galli, pediatra, Firenze
5. Giorgio Zavarise, pediatra, Verona

Domande chiave:

1. Come deve essere misurata la febbre in età pediatrica (sede e tipo di dispositivo)?
2. Come considerare la febbre misurata dai genitori/tutori?
3. E' appropriato l'impiego di mezzi fisici per ridurre la temperatura corporea?
4. Il grado di febbre è correlato alla gravità della patologia?

Sottocommissione n°2

Coordinatore: Prof. Maurizio de Martino, Firenze

Membri:

1. Susanna Esposito, pediatra, Milano
2. Bice Lucchesi, farmacista, Massa
3. Alessandro Mugelli, farmacologo, Firenze
4. Simona Squaglia, infermiera, Roma
5. Paolo Tambaro, pediatra, Caserta

Domande chiave:

1. E' indicato l'uso degli antipiretici nel bambino febbrile?
2. Quali farmaci antipiretici devono essere impiegati e con quali modalità?
3. Le vie di somministrazione orale o rettale sono equivalenti?
4. Gli antipiretici sono farmaci sicuri e ben tollerati nel bambino?
5. Quali precauzioni devono essere prese per prevenire effetti tossici degli antipiretici ?

Sottocommissione n°3

Coordinatore: Prof. Pierangelo Tovo, Torino

Membri:

1. Elena Chiappini, pediatra, Firenze
2. Giacomo Faldella, pediatra neonatologo, Bologna
3. Gian Luigi Marseglia, pediatra, Pavia
4. Lorenzo Minoli, infettivologo, Pavia
5. Paola Pecco, pediatra, Torino

Domande chiave:

1. Si possono usare gli antipiretici nel bambino con malattia cronica ?
2. Quale è il comportamento da tenere nel bambino di età inferiore a 28 giorni?
3. Vanno utilizzati gli antipiretici per prevenire eventi avversi associati con le vaccinazioni?
4. Gli antipiretici devono essere usati per ridurre il rischio di convulsioni febbrili?

ALLEGATO B – Schema per la valutazione dei lavori scientifici

Griglia riassuntiva								
Autore	Anno	Tipo di studio	Valutazione della qualità	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Intervalli di confidenza / p	Commenti

Metodo di valutazione della qualità dei trial clinici

Gli studi sono stati valutati assegnando il *Jadad score*. Si tratta di un punteggio numerico che misura la qualità del disegno dello studio attraverso una scala sviluppata e validata da *Jadad et al. (Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials. Controlled Clinical Trials 1996;17:1-12)*. Il *Jadad score* è stato utilizzato valutando i 7 elementi sottoindicati. I primi 5 quesiti sono indicatori di buona qualità dello studio, e ciascuno di essi assegna un punto. I due quesiti finali indicano, invece, una cattiva qualità dello studio (con sottrazione di un punto per ognuno). Il *range* del punteggio possibili è da 0 a 5.

- 1) Lo studio è descritto come randomizzato? Score 0/1
- 2) Il metodo usato per generare la sequenza di randomizzazione è descritto ed è appropriato? Score 0/1
- 3) Lo studio descritto è in doppio cieco? Score 0/1
- 4) Il metodo del doppio cieco è descritto ed appropriato (placebo non identificabile rispetto al trattamento..etc)? Score 0/1
- 5) Vi è la descrizione dei persi al follow-up? Score 0/1
- 6) Sottrarre 1 punto se il metodo usato per la randomizzazione è descritto ed inappropriato (es: pazienti attribuiti secondo la data di nascita o alternativamente etc) Score 0/-1
- 7) Sottrazione di 1 punto se lo studio è descritto come doppio cieco ma il metodo è inadeguato (es: confronto fra compresse ed iniezioni) Score 0/-1

Checklist per studi diagnostici		
Identificazione dello studio Includere autore, titolo, riferimento bibliografico, anno di pubblicazione		
Checklist completata da:		
SEZIONE 1: VALIDITÀ INTERNA		
<i>Criterio di valutazione</i>		<i>Come è stato soddisfatto il criterio?</i>
1.1	Il test è stato confrontato con uno standard di riferimento valido?	
1.2	Il test e lo standard di riferimento sono stati misurati indipendentemente (in cieco) l'uno dall'altro?	
1.3	La scelta dei pazienti per la valutazione con lo standard di riferimento è stata effettuata indipendentemente dai risultati del test?	
1.4	Lo standard di riferimento è stato misurato prima che ogni intervento sia stato effettuato sulla base dei risultati del test?	
1.5	I test sono stati confrontati con un disegno valido? Cioè tutti i test sono stati eseguiti indipendentemente (in cieco rispetto ai valori dell'altro test) su ogni persona oppure differenti test eseguiti su individui assegnati in modo casuale? (Solo per studi che confrontano diversi tipi di test)	

SEZIONE 2: VALUTAZIONE COMPLESSIVA DELLO STUDIO	
2.1	E' stato minimizzato il bias? Codificare ++, +, o -
2.2	Se lo studio è stato codificato come + o -, qual'è la probabile direzione verso la quale il bias ha distorto i risultati?
2.3	I risultati dello studio sono direttamente applicabili ai pazienti ai quali è rivolta la linea-guida?
SEZIONE 3: RESULTATI E COMMENTI	

Checklist per Review sistematiche e Meta-analisi		
Identificazione dello studio Includere autori, titolo, riferimento bibliografico, anno di pubblicazione		
Checklist completata da:		
SEZIONE 1: VALIDITÀ INTERNA		
<i>Numero</i>	<i>Criterio di valutazione</i>	<i>Quanto bene è stato soddisfatto il criterio?</i>
1.1	La review affronta un problema appropriato e ben definito?	
1.2	La Review include una descrizione della metodologia utilizzata?	
1.3	La ricerca bibliografica è stata sufficientemente rigorosa da identificare tutti gli studi rilevanti?	
1.4	La qualità degli studi è stata presa in considerazione?	
1.5	La review considera tutti i potenziali rischi e benefici di un intervento?	
1.6	Era ragionevole aggregare gli studi?	
1.7	Le conclusioni scaturiscono dalle evidenze oggetto della review?	

SEZIONE 2: VALUTAZIONE COMPLESSIVA DELLO STUDIO		
2.1	È stato minimizzato il bias? <i>Codificare ++, +, o -</i>	
2.2	Se codificato come +, o - quale è la direzione probabile verso la quale il bias può aver distorto i risultati?	
2.3	I risultati dello studio sono direttamente applicabili al gruppo di pazienti a cui è rivolta la linea-guida?	
SEZIONE 3: DESCRIZIONE DELLO STUDIO		
3.1	Che tipi di studio sono inclusi nella review? <i>Trials Clinici Randomized (RCT), Trials Clinici Controllati (CCT), Studi di Coorte, Studi Caso-Controllo</i>	
3.2	Quali interventi sono stati considerati?	
3.3	Quali misure di outcome sono state usate? <i>i.e. benefici e rischi</i>	
3.5	Sono stati considerati potenziali fattori di confondimento? <i>Ciò è particolarmente importante quando studi diversi dagli RCT sono inclusi nella review.</i>	
3.6	Quali sono le caratteristiche della popolazione oggetto di studio? <i>Es. età, sesso, caratteristiche della malattia nella popolazione, prevalenza...</i>	
3.7	Quali sono le caratteristiche del contesto in cui si è svolto lo studio? <i>Es.. rurale, urbano, pazienti ospedalizzati o pazienti ambulatoriali, comunità, ecc..</i>	
SEZIONE 4: NOTE GENERALI E COMMENTI		