

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, estrattrice di dati, 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. Dr. Riccardo Longhi, pediatra, referente per le linee guida SIP, Como
11. Dr. Bice Lucchesi, farmacista, Massa
12. Dr. Gian Luigi Marseglia, pediatra, Pavia
13. Dr. 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. Simona Squaglia, infermiera, Roma
18. Dr. Paolo Tambaro, pediatra, Caserta
19. Prof. Pierangelo Tovo, pediatra, Torino, coordinatore di sottocommissione
20. 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” .

Finanziatori: ACRAF Spa, Angelini. Reckitt Benckiser HealthCare Spa.

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

Referee esterni

Prof. Antonio Macchia, pediatra, Pisa

Dr. Dario Pavesio, pediatra, Torino

Prof. Alberto Vierucci, pediatra, Firenze

Data finale di stesura: 31 agosto 2008

1. INTRODUZIONE

Premessa

La febbre è una condizione determinata da 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 (inteleuchina [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 microorganismi 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 C_{5a} 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 pre-ottico tramite la via ventrale noradrenergica. Successivamente, la noradrenalina secreta stimola gli adrenocettori α_1 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, BNF for children. The essential resource for clinical use medicines in children 2007. bnfc.org**).

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; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. 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. Guideline Development Group and the Technical Team. BMJ 2007**) 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; Isaacman DJ**

et al. Pediatrics 2001). 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; Taveras EM *et al Pediatr Emerg Care* 2004) 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 febricola 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 da raccomandazioni, ma offre 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.

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*.

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 (Allegato C). 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.

Nel presente documento, il livello di prova di studi randomizzati di disegno non adeguato è stato declassato di un livello.

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								
<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Valutazione della qualità</i>	<i>Popolazione</i>	<i>Outcomes Misurati</i>	<i>Effetti collaterali</i>	<i>Intervalli di confidenza /p</i>	<i>Commenti</i>

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 qualità 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

Criterio di valutazione

Come è stato soddisfatto il criterio?

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

Criterio di valutazione

Quanto bene è stato soddisfatto il criterio?

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 Clinicil 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		

Allegato C

LIVELLI DELLE PROVE DI EFFICACIA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Le definizioni dei tipi di prova di efficacia e la classificazione delle raccomandazioni usate in questa linea guida sono derivate dal manuale metodologico «Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica» prodotto nell'ambito del Piano nazionale linee guida (PNLG) e consultabile nel sito del PNLG (www.pnlg.it).

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 DELLA RACCOMANDAZIONE

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

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:* *metanalized/ 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:* *metanalized/ 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 narrativa; 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:* *metanalized/ 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:* *metanalized/ 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:* *metanalized/ 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)

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

Sintesi delle evidenze

Modalità di misurazione della temperatura corporea

Il metodo ideale di misurazione della temperatura corporea (TC) dovrebbe riflettere accuratamente la temperatura centrale o *body core-temperature* in tutti le età. Idealmente, esso dovrebbe inoltre essere economico, semplice da impiegare, rapido, sicuro, non creare disagio per il paziente. La misurazione tramite catetere in arteria polmonare della temperatura centrale è ritenuto un metodo estremamente accurato. La temperatura rilevata in esofago distale, in vescica e nel nasofaringe rappresentano surrogati della *core-temperature*, con riportata accuratezza variabile da 0.1 a 0.2°C (El-Rahdi *et al. Arch Dis Child* 2006). Dal momento che le misurazioni della temperatura corporea in queste sedi sono interventi invasivi nella pratica comune viene preferita la misurazione in sedi facilmente accessibili come il cavo ascellare, lo spazio sottolinguale, il retto e la membrana timpanica. Sebbene siano disponibili diverse modalità di misurazione della TC e la temperatura rettale sia stata considerata a lungo come il *gold standard*, rimane ancora oggi controverso quale sia il termometro migliore e la sede anatomica più appropriata per il rilevamento della TC (El-Rahdi *et al. Arch Dis Child* 2006).

Misurazione rettale, ascellare, sub-linguale e auricolare della temperatura corporea

La misurazione ascellare della temperatura corporea ha gli evidenti vantaggi di facile accessibilità e buona tollerabilità per la maggioranza dei pazienti. E' tuttavia ritenuta inaccurata da alcuni autori. La sensibilità riportata varia infatti da 27,8 a 33% (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). Tuttavia, la concordanza fra rilevazione ascellare e rettale della TC è risultata ampiamente variabile fra gli studi analizzati dalla meta-analisi. In particolare, nei bambini più grandi, la differenza media di TC fra temperatura rettale e temperatura ascellare è di quasi 1 ° C (0,92°C) ed è compresa in un ampio range (-0,15°; 1,98°C) (Craig VJ *et al. BMJ* 2000). 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 impongano la determinazione della TC con precisione (Falzon *et al. Acta Pediatr* 2003). La possibile discrepanza fra temperatura corporea misurata

contemporaneamente in sede ascellare e rettale/orale, in qualche circostanza è risultata superiore 2 °C e, pertanto, non sembra possibile l'impiego di un fattore di correzione matematico da applicare in modo standard alla misurazione ascellare per ottenere un temperatura orale/rettale-equivalente (**Falzon et al. Acta Pediatr 2003**) come era invece stato precedentemente suggerito da alcuni autori (**Lodha R et al. Indian J Pediatr 2000**). Al contrario, 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: $TR\text{ }^{\circ}\text{C}=0.98 \times \text{Tasc} +0.8\text{ }^{\circ}\text{C}$; $TO\text{ }^{\circ}\text{C}=0.96 \times \text{Tasc} +1.58$ (**Chaturvedi D et al. Indian Pediatric 2004**). Tuttavia, data la relazione osservata fra Tasc e TR/TO ampiamente variabile nei diversi studi presenti in letteratura, gli autori concludono che non esiste ad oggi un valore universalmente accettato per predire la temperatura orale o rettale a partire dalla rilevazione ascellare (**Lodha R et al. Indian J Pediatr 2000**; **Creig VJ et al. BMJ 2000**). Chaturvedi et al. hanno inoltre valutato il tempo necessario di permanenza del termometro in sede rettale, orale ed ascellare che è stato calcolato rispettivamente di 3, 4 e 6 minuti. La misurazione ascellare è quella che richiede maggior tempo, il tempo medio di stabilizzazione del 98% delle misurazioni in questa sede riportato nello studio è infatti di 6 minuti. I dati disponibili in letteratura variano da 4 a 12 minuti (**Akibami FO et al. Afr J Med 1991**; **Kresh MJ et al. Nurs Res 1989**; **Haddock B et al. Neonatal network 1986**).

La sede sub-linguale di rilevamento della temperatura è altrettanto facilmente accessibile ed è ritenuta più accurata nel determinare la presenza o assenza di febbre, con una differenza media del valore rispetto alla temperatura in arteria polmonare di -0,4°C (**Ilsley AH et al. Anaesth Intensive Care 1983**). Numerosi sono tuttavia gli svantaggi di questa metodica di rilevazione della TC. Non è infatti impiegabile nei casi di mancata collaborazione del paziente come generalmente avviene nei bambini con meno di 5 anni, in stato di coma o in caso di paziente intubato. La misurazione può risultare alterata in seguito all'assunzione di cibi o bevande calde o fredde, bagni caldi, prevalente respirazione orale (**El-Rahdi et al. Arch Dis Child 2006**) oppure in presenza di mucosite (**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 Postgrad Med 1962**; **Morley CJ et al. Arch Dis Child 1992**).

Anche per quanto riguarda la misurazione rettale, a lungo ritenuta il *gold standard* per la rilevazione della TC, esistono le limitazioni e svantaggi. Questa modalità si associa infatti a possibilità di imbarazzo nei bambini più grandi mentre può creare disagio anche nei bambini piccoli. Non è

inoltre raccomandato il suo impiego in caso di neutropenia o altri deficit immunitari o nel paziente oncologico per la scarsa igiene della metodica stessa e per il rischio infezioni crociate se non disponibili adeguati prodotti per la sterilizzazione del termometro. Inoltre la diarrea, la presenza di feci o sangue, ed il livello di profondità al quale è inserito il termometro nel retto possono influenzare l'accuratezza di questa rilevazione (**El-Rahdi et al. Arch Dis Child 2006**). È stata inoltre riportata una minore accuratezza in caso di rapido incremento della temperatura centrale, verosimilmente determinata dal relativo scarso afflusso ematico a livello rettale, con raggiungimento di una temperatura simile a quella in arteria polmonare in circa il doppio del tempo (**Molnar GW et al. J Appl Physiol 1974**).

È stato calcolato che in USA il 64% dei pediatri e il 65% dei medici di famiglia impiegano routinariamente il termometro ad infrarossi per la rilevazione auricolare della temperatura corporea (**Silverman BG et al. Public Health Rep 1998**). Sebbene la membrana timpanica secondo alcuni autori rappresenti una sede ideale per indagare in modo non invasivo la temperatura centrale, in letteratura sono disponibili risultati contrastanti. Se da un lato infatti molti 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**), esistono più recenti studi che non hanno confermato questi dati (**Craig JV et al. Lancet 2002M; Dodd SR J Clin Epidemiol 2006**), sottolineando una scarsa accuratezza della temperatura auricolare in bambini con meno di 3 anni se paragonata a quella rettale o sub-linguale (**Peterson-Smith A et al. J Pediatr 1994**).

Kennedy RD *et al.*, in un ampio studio condotto su quasi 1000 bambini, non hanno osservato differenze significative in relazione alla modalità di misurazione della temperatura corporea con termometro a mercurio in vetro classico e termometro ad infrarossi per membrana timpanica (**Kennedy RD et al. Pediatrics 1990**). Quest'ultimo in particolare ha mostrato risultati riproducibili. Inoltre, i valori della temperatura corporea ricavati con le due metodologie sono risultati simili sia in caso di bambini apiretici e febbrili che per diverse classi d'età (neonati e bambini più grandi) (**Kennedy RD et al. Pediatrics 1990**). Bernardo LM *et al.* in uno studio cross-sectional, limitato ad un ristretto campione di bambini con ferite da trauma, hanno invece osservato un differenza statisticamente significativa ($P < 0,05$) fra la rilevazione della TC con termometro ad infrarossi per membrana timpanica e temperatura rettale (**Bernardo LM et al. J Emerg Nurs 1996**). Tale differenza è stata di $0,3^{\circ}\text{C}$, pertanto non clinicamente rilevante se non in condizioni *borderline* di TC rilevanti per eventuali decisioni terapeutiche.

El-Radhi AS *et al.*, valutando la TC in 106 bambini, hanno osservato una maggiore accuratezza di rilevazione timpanica della temperatura corporea rispetto a quella ascellare con termometro elettronico, verso i valori ritenuti *gold standard* di temperatura rettale (**El-Radhi AS et al. Emerg**

Med J 2006). Al contrario Dodd SR. *et al* , nella recente revisione sistematica di 23 studi, condotta quindi complessivamente su una popolazione pediatrica di 4000 bambini, hanno osservato una scarsa sensibilità della misurazione timpanica ad infrarossi per la determinazione della febbre. In particolare ogni 10 bambini con febbre siverificano 4 falsi negativi (**Dodd SR J Clin Epidemiol 2006**). 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 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**).

Nella metanalisi di Craig *et al*.comprendente più di 4400 bambini, non sono state rilevate significative differenze di temperatura media fra la rilevazione auricolare e rettale della TC. Gli autori sottolineano tuttavia la presenza di ampi limiti di confidenza fra le medie di differenza di TC in base alle due metodologie di rilevazione impiegate. Ad esempio se la temperatura misurata nel retto è di 38°C, possiamo stimare che la temperatura auricolare sia compresa nell'ampio range di 37,04°-39,2°C (**Craig VJ. et al. Lancet 2002**), variabilità che si riflette in modo importante nella pratica clinica e non rende pertanto la temperatura auricolare un affidabile metodo sostitutivo della classica rilevazione rettale, per la quale è stata dimostrato un valore predittivo accurato della temperatura in arteria polmonare (**Craig VJ. et al. Lancet 2002; Romano MJ et al. Crit Care Med 1993**).

Termometro digitale ad infrarossi per la misurazione della temperatura cutanea

Esistono pochi dati in letteratura sulla rilevazione della temperatura neonatale e specialmente nei pretermine, nei quali il monitoraggio della temperatura corporea è di fondamentale importanza. De Curtis M *et al.*, hanno condotto il primo studio per valutare l'accuratezza di un nuovo termometro digitale ad infrarossi per la rilevazione cutanea della temperatura, introdotto recentemente sul mercato, valutando 107 neonati a termine (con meno di 3 mesi) e pretermine (**De Curtis M et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal ED 2008**). Hanno osservato che la rilevazione cutanea della temperatura corporea (TC) con termometro digitale ad infrarossi era altamente concordante anche in casi di rilevante importanza clinica, quali TC superiore a 37,5°C o inferiori a 35,5°C. Tuttavia, data la scarsità di dati su neonati febbrili (solo 3 casi) gli autori concludono che non è possibile estendere i loro risultati anche alla popolazione di bambini con febbre o ipotermici (**De Curtis M et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal ED 2008**). Il vantaggio di questa metodica di rilevazione della temperatura è nella rapidità con cui si ottiene il dato, e quindi nei casi procedure neonatale

intensive di emergenza, in caso di trasporto neonatale, o nei neonati affetti da enterocolite necrotizzate o sanguinamento rettale dove è controindicata la misurazione rettale della TC.

Altri tipi di termometri

Esistono pochi studi sui termometri chimici colorimetrici, utilizzabili in regione frontale, ascellare o nel cavo orale. Tuttavia vengono generalmente riportate bassa sensibilità e specificità (variabili fra il 68% e 82% nei diversi studi (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 inoltre adottare tutte le misure necessarie per prevenire possibili danni causati da movimenti improvvisi del bambino. In particolare, la misurazione non deve essere fatta col bambino in posizione supina.

Raccomandazione 2. La misurazione orale della temperatura corporea è da evitare nei bambini (Livello 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).

Appendice al quesito n°1

Tabella I. Principali tipi di termometro e relativi costi

Tipologia di termometro	Metodica di misurazione	Costo al pubblico
Termometro a mercurio	Ascellare	Range 2-5 Euro
	Orale	
	Rettale	
Termometro elettronico	Ascellare	Range 4 – 8 Euro
	Orale	
	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

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 molti minuti prima di una lettura stabilizzata del valore della temperatura. Il mercurio è tossico.	Nel 2010 scomparirà 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.	Non affidabile per assenza di standardizzazione fra i diversi modelli e le diverse costanti applicate dai microprocessori interni per la conversione della temperatura corporea registrata in temperatura orale/rettale equivalente.	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.

		Difficoltà di posizionamento per alcuni tipi (auricolare). Criticità della distanza di rilevamento in quelli a distanza.	
--	--	---	--

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.

RACCOMANDAZIONE

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 ai 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 differenze 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)

RACCOMANDAZIONE

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 (**McCarthy PL et al. Am J Dis Child 1976**) su 100 bambini visti in Pronto Soccorso tra il 1966 ed il 1974 con T compresa tra $40,5^{\circ}\text{C}$ e $41,1^{\circ}\text{C}$ nel quale viene dimostrato che la presenza di una T $> 41,1^{\circ}\text{C}$ comporta un significativamente 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 (**McCarthy PL et al. Am J Dis Child 1976**) su 10 casi di meningite riscontrati in soggetti con T $> 41,1^{\circ}\text{C}$, 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 T 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 $41,1^{\circ}\text{C}$. 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. Esaminata da soli, comunque, i valori elevati di temperatura corporea ($>39^{\circ}\text{C}$) 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 $T \geq 41,1^{\circ}\text{C}$ hanno dimostrato che questi valori di T hanno vengono rilevati in egual misura in soggetti con infezione batterica grave o con infezione virale e che solo la preesistenza 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.

RACCOMANDAZIONE

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)

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.

Terapia di supporto

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, se necessario, per via endovenosa. In ambito ospedaliero, in caso di shock, le linee guida consigliano 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.

Farmaci antipiretici

I farmaci noti con azione antipiretica sono il paracetamolo, l'acido acetil-salicilico (ASA) e gli anti-infiammatori non steroidei (FANS) ed i corticosteroidi, che agiscono attraverso differenti meccanismi d'azione. Il paracetamolo inibisce le ciclossigenasi (COX) presenti a livello encefalico, mentre i FANS hanno come bersaglio farmacologico anche le COX periferiche, esplicando quindi azione non soltanto anti-piretica, ma anche anti-infiammatoria. Gli steroidi, invece, bloccano direttamente la sintesi di IL-1 e TNF e inibiscono la liberazione di acido arachidonico a livello centrale (**Aronoff D et al. Am J Med, 2001**).

Tuttavia i farmaci impiegabili a scopo antipiretico in pediatria sono 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 valutazione della febbre a 2 e 6 giorni, che ha riportato un tempo di sfebbramento di 34,7 ore nel gruppo paracetamolo (n=123) e 36,1 ore nel gruppo placebo (n=102). Tale differenza non è statisticamente significativa. 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 trattatati 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 strategia 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 (RR: 0,19 [IC 95%: 0,05-0,33] a 2h; RR: 0,31 [IC 95%: 0,19-0,44]a 4h; RR: 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 sicurezza 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).

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 °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°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°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.* (**Autrect-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 ibuprofene (15 mg/kg) non hanno riportato differenze significative nei 2 gruppi sulla riduzione della TC a 4h e 8h ($p=0,82$). Concludendo l'ibuprofene sembra presentare un modesto maggior effetto antipiretico rispetto al paracetamolo a parità di tollerabilità, ma di scarsa rilevanza clinica.

2) Somministrazione combinata di paracetamolo ed ibuprofene

Sono stati reperiti due *trials* che 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 °C *vs.* paracetamolo e 0,25 °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 T ascellare superiore a 38,5 °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 °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.

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 di complicanze infettive da streptococco in corso di varicella. Sebbene questi studi necessitino di ulteriori conferme rappresentano comunque caveat da tenere presente. L'uso di ibuprofene in corso di malattia di Kawasaki inibisce l'effetto antiaggregante piastrinico dell'ASA.

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

3) Somministrazione alternata di ibuprofene e paracetamolo

La somministrazione alternata 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 effetti collaterali (Del vecchio *MT Pediatrics* 2001; AAP: *committee on Drugs. Pediatrics* 2001; Carson SM. *Pediatr Nurs* 2003).

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 un'efficacia antipiretica maggiore nel gruppo in terapia 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. Pertanto i risultati sono inutilizzabili..

Sarrel *et al.* (Sarrel EM *et al. Arch pediatr Adolesc Med* 2006) hanno mostrato che l'alternanza di paracetamolo ed ibuprofene ogni 4 ore, per un periodo di tempo limitato (3 giorni) si associa ad un valore medio di temperatura cutanea significativamente minore rispetto all'impiego dei singoli antipiretici (circa 1°C) senza associarsi ad una maggiore incidenza di effetti collaterali. Tuttavia, il numero limitato del campione e la breve durata della terapia sono limiti non banali di questo studio.

I dati disponibili in letteratura quindi, sebbene evidenzino una modesta maggiore efficacia antipiretica della terapia alternata, non mostrano un particolare beneficio clinico rispetto alla scelta della monoterapia. Inoltre, gli studi non sono in grado di escludere la possibilità di effetti collaterali gravi in caso di impiego prolungato della terapia antipiretica alternata, per la limitatezza dei campioni analizzati, per la breve durata del follow-up e per gli ampi criteri di esclusione applicati. E' stato inoltre sottolineato che 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. In caso di febbre non responsiva ai farmaci antipiretici l'impiego alternato o combinato di paracetamolo o ibuprofene per i rischi di incrementata tossicità (vedi quesito sulla sicurezza dell'impiego dei farmaci antipiretici). E' inoltre sconsigliato 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

ASA 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 ospedaliere avvenute fra il 1991 ed il 1994 negli Stati Uniti ed hanno stimato, che nella popolazione pediatrica statunitense, la sindrome di Reye abbia avuto, in quel periodo, un'incidenza di 0,2-1,1 casi per 1.000.000 di bambini. (**Sullivan KM. Neuroepidemiology. 2000**). È stato inoltre calcolato che il tasso di mortalità è maggiore nei bambini con meno di 5 anni e con livelli di ammoniemia superiori a 26 µM/L. 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 sono 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 (7casi/15) (**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.

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

Sintesi delle evidenze

Efficacia del paracetamolo in relazione alla via di somministrazione orale o rettale

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 (15 mg/kg/dose), 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 (Scolink D *et al. Pediatrics* 2002).

Trèlujer *et al.* (Trèlujer GM *et al. Pediatrics* 2001) hanno osservato una maggiore rapidità di azione antipiretica del paracetamolo utilizzando, in uno studio randomizzato controllato, una dose di carico orale di 30 mg/kg di paracetamolo seguita da dosi standard di 15 mg/kg ogni 6-8 ore (rispetto al gruppo di controllo con dose iniziale e successive di paracetamolo di 15 mg/kg). La normalizzazione della temperatura corporea risultava anticipata di 29 minuti e la durata dell'effetto antipiretico maggiore di 55 minuti, senza differenze significative nell'incidenza di effetti collaterali.

Sicurezza

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.

Cinetica del paracetamolo in rapporto alla modalità di somministrazione del farmaco (orale vs rettale)

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.

RACCOMANDAZIONE

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 (>15 mg/kg/dose e 60 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

L'impiego di ASA in età pediatrica è fortemente controindicato per il rischio di sindrome di Reye (vedi appendice al II quesito).

Nel bambino, il paracetamolo può essere impiegato al dosaggio massimo di 60 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 (**Sarrel 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 considerati sicuri 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 Parrot (**Parrot 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**).

RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione 19. Paracetamolo e ibuprofene sono antipiretici generalmente sicuri ed efficaci che devono utilizzati a dosaggi standard:

- paracetamolo: 10-15/mg/kg/dose (massimo 1 g/dose) per 4 o 6 somministrazioni/die; dosaggio terapeutico massimo 60 mg/kg/die (massimo 4 g/die); dosaggio tossico >80 mg/kg/die;
- ibuprofene: 10 mg/kg/die in 3 o 4 somministrazioni. dosaggio terapeutico massimo: 30 mg/kg/die (massimo 2,4 g/die); dosaggio tossico >100 mg/kg/die.

(Livello di Prova: I. Forza della Raccomandazione A)

Raccomandazione 20. 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. Per tale motivo tutti i prodotti di paracetamolo destinati all'uso pediatrico devono essere accompagnati da diciture che pongano l'attenzione sui possibili effetti tossici in caso di sovradosaggio (oltre i 75 mg/kg/die).

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/die, 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 normogramma 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 normogramma 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 150mg/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 concentrate e sospensione pediatrica
- 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.

Trattamento dell'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 antiveneni, 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. 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, inoltre, riportate 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. (**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 paracetamolo 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 miglior prognosi (Livello di Prova I; Forza della raccomandazione A)

Box 1. 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:

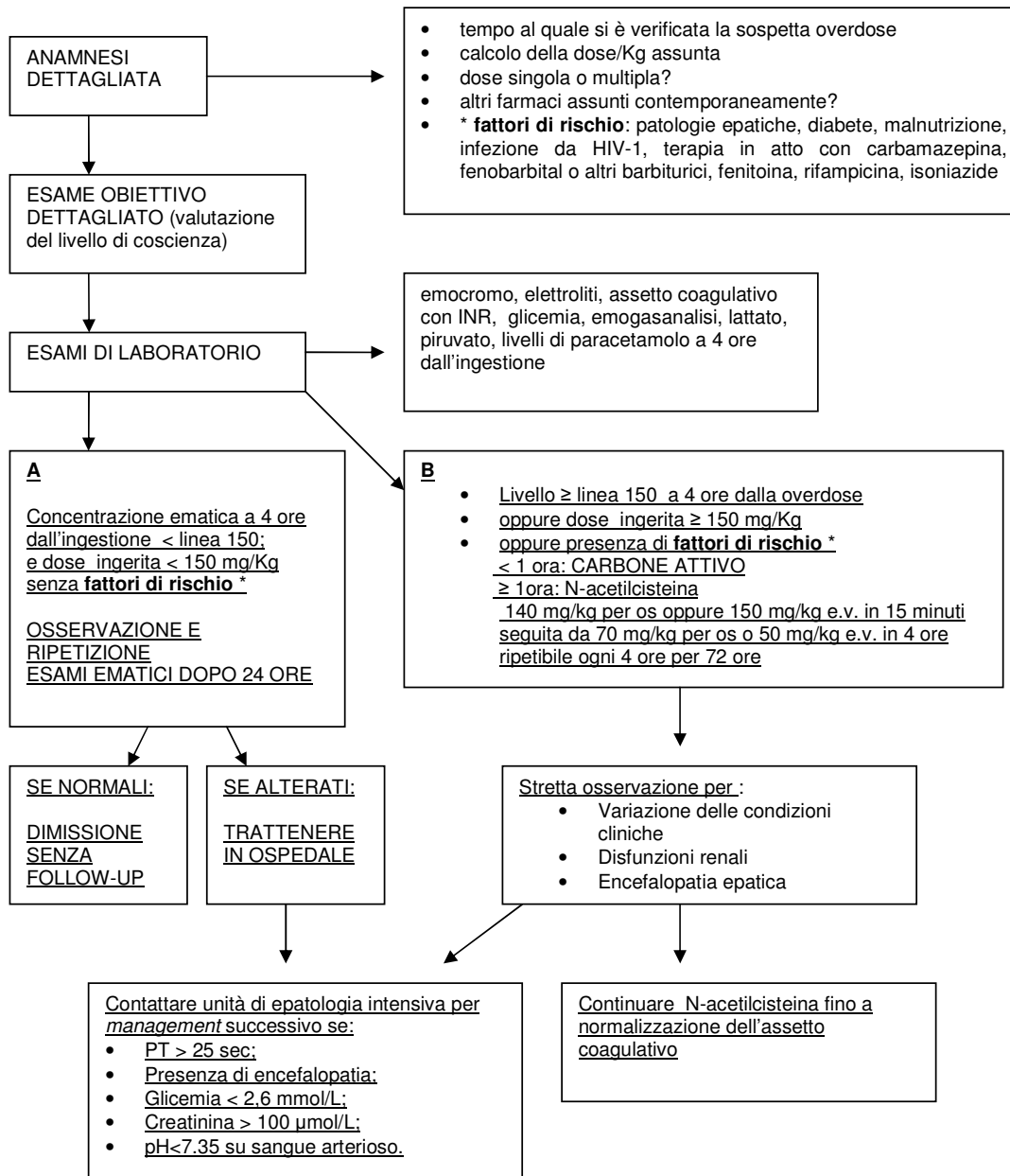
- Indicazioni corrette e dettagliate sul tipo di formulazione da impiegare include dose corretta, frequenza e durata della terapia
 - Insegnare a calcolare la quantità per Kg di peso e per dose, in modo che i genitori possano applicare il calcolo anche in occasioni successive
 - Indicare la dose massima che il bambino può assumere in un giorno
 - Spiegare i rischi legati al sovradosaggio del farmaco
 - 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)
 - Spiegare l'importanza di non impiegare nel bambino formulazioni da adulti (ad esempio, compresse da dividere)
 - Spiegare le differenze nella gestione di gocce e sciroppo pediatrico
 - Spiegare che non è vero che "più è meglio": cioè che dosi maggiori di antipiretico non si associano a maggior efficacia
 - Scoraggiare l'impiego contemporaneo di ibuprofene e paracetamolo, per l'aumentato rischio di intossicazione
 - Scoraggiare l'uso della formulazione per via rettale senza prescrizione medica, per la difficoltà a raggiungere dosaggi precisi in base al peso corporeo
 - Spiegare che il farmaco deve essere sempre somministrato sotto la supervisione di un adulto.
 - 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
-

Appendice al quesito n° 5

Principali Centri Antiveneni e rispettivi recapiti telefonici in Italia

Ancona	Centro di Farmacovigilanza	071 2181028
Bergamo	U.S. Tossicologia Clinica	118 800883300
Bologna	Ospedale Maggiore	051647895
Catania	Ospedale Garibaldi	095 7594032-4120
Cesena	Ospedale Murizio Bufalini	0547 352612
Chieti	Ospedale Santissima Anunziata	0871 551219
Firenze	Ospedale di Careggi	055 4277819
Genova	Ospedale Gaslini	010 3760873
	Ospedale San Martino	010352808
La Spezia	Ospedale Civile Sant'Andrea	0187 533376-297
Lecce	Ospedale Vito Fazzi	0832351105
Milano	Ospedale Niguarda Ca'Grande	0266101029
Napoli	Ospedale Cardarelli	0817472870
Pavia	Clinica del Lavoro e della Riabilitazione	0382 24444
Pordenone	Ospedale Civile	0434 550301
Reggio Calabria	Ospedali Riuniti	0965 811624
Roma	Policlinico A. Gemelli	06 3054343
	Policlinico Umberto I	06 490663
Torino	Il cattedra di Anestesia e Rianimazione	011 6637637
Trieste	Ospedale Infantile BurigoGarofalo	040 3785373-333

Box 2. Management del bambino con overdose da paracetamolo in pediatria



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 (aggiungere referenza), 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. 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 in atto, 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 a incremento del suo metabolismo attraverso il sistema di ossidazione microsomiale, mediato dall'isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, con formazione di un metabolita epatotossico: l'N-acetil-p-benzochinone (NAPQI). Il digiuno inoltre riduce i livelli di citocromo P450. Ciò, se da una parte si associa ad una ridotta produzione dei metaboliti tossici, dall'altra porta anche all'accumulo della quota prodotta

Bambini con asma

Alcuni studi hanno descritto incremento della reattività bronchiale in bambini con asma trattati con ibuprofene. 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*). L'uso di paracetamolo ed ibuprofene rimane tuttavia fortemente 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 epatopatie 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 glutazione che porterebbe all'accumulo del metabolita intermedio epato-tossico 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 h 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. 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.

RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione 27.

Nel bambino asmatico e nei bambini con fibrosi cistica ibuprofene e paracetamolo non sono controindicati, ad eccezione dei 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 ($0.7 \text{ L/h} \times 70 \text{ kg}^1$) ed aumenta a $5 \text{ L/h} \times 70 \text{ kg}^1$ 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 orali di mantenimento 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;

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 preventiva 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 o acetaminofene in bambini sottoposti a vaccinazione.

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 preventivo di paracetamolo o ibuprofene in bambini febbrili non previene le convulsioni febbrili, essi non devono essere utilizzati per questa finalità (Livello di Prova I; Forza della raccomandazione E).

Bibliografia

1. American Academy 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, Jayasherkaramurthy 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. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005;12:133-41.
19. Betz MG, Grunfeld AF. 'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13:129-33.
20. 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.
21. 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.

22. Blatteis CM. Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management. *Pharmacol Ther* 2006;111:194-223.
23. Blumenthal I. What parents think of fever *Family Practice* 1998; 15: 513-8
24. BNF for children. The essential resource for clinical use medicines in children 2007. Available at website:www.bnfc.org
25. Braun CA. Accuracy of pacifier thermometers in young children. *Pediatr Nurs*. 2006;32:413-8.
26. Brok J, Buckley N, Glud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane database of Systematic reviews* 2006;2:1-5.
27. Carson SM. Alternating acetaminophen and Ibuprofen in the febrile child: examination of the evidence regarding efficacy and safety. *Pediatr Nurs* 2003;29:379-82.
28. Cave JA. Traffic light system helps GPs assess fever in children. *Practitioner* 2007;251:80-4.
29. Charmaine C, Harrison R, Hodkinson C. Tympanic membrane temperature as a measure of core temperature. *Arch Dis Child* 1999;80:262-6.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am J Ther* 2000;7:135-41.
36. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001; 107: 1241-6.
37. Cullen S, Kennedy D, Ward OC, *et al*. Paracetamol suppositories: a comparative study. *Arch Dis Child* 1989;64:1504-5.
38. 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.
39. Del vecchio MT; Sundel ER. Alternating antipyretics: in this an alternative? *Pediatrics* 2001;108:1236-7.
40. Devrim I, Kara A, Ceyhan M. Measurement accuracy of fever by tympanic and axillary thermometry. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:16-9.
41. 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.
42. Dlugosz CK, Chater RW, Engle JP. Appropriate use of nonprescription analgesics in pediatric patients. *J Pediatr Health Care* 2006;20:316-25.
43. 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.
44. Drwal-Klein LA, Phelps SJ. Antipyretic therapy in the febrile child. *Clin Pharm* 1992;11:1005-21.
45. 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.

46. Easley RB, Altemeier WA 3rd. Central nervous system manifestations of an ibuprofen overdose reversed by naloxone. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:39-41.
47. Edwards JE, McQuay HJ. Dipyron and agranulocytosis: wath is the risk?. *Lancet* 2002;360:1438.
48. El-Radhi AS, Patel SP. An evaluation of timpanic thermometry in a paediatric emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:40-1.
49. El-Radhi AS, Patel SP. Temperature measurement in children with cancer: an evaluation. *Br J Nurs* 2007;16:1313-6.
50. El-Rahdi. Barry W. Thermometry in pediatric practice. *Arch Dis Child* 2006;91:351-5
51. El-Radhi AS, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Arch Dis Child* 2003;88:641-2.
52. 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.
53. Fisher H, Moore K, Roaman RR. Can mothers of infants read a thermometer? *Clin Pediatr* 1985;24:120.
54. Flazon A. Grech B, Caruana B, *et al.* How reliable is axillary temperature measurement? *Acta Paediatr* 2003;92:309-13.
55. 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.
56. Friedman AD, Barton JL. Efficacy of sponging versus acetaminophen for reduction of fever. *Pediatr Emerg Care* 1990;6:6-7.
57. 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.
58. Hall SM, Plaster PA, Glasgow JFT *et al.* Preadmission antipyretics in Reye's syndrome. *Arch Dis Child* 1998;63:857-66.
59. Han EE, Beringer PM, Louie SG, *et al.* Pharmacokinetics of Ibuprofen in children with cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:145-56.
60. Holubek W, Stolbach A, Nurok S, *et al.* A report of two deaths from massive ibuprofen ingestion. *J Med Toxicol* 2007;3:52-5.
61. Howard CR, Howard FM, Weitzman ML. Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: the effect on pain. *Pediatrics* 1994; 93:641-46.
62. Hunter J. Study of antipyretic therapy in current use. *Arch Dis Child* 1973; 48:313-5.
63. 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.
64. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in newbornsKJ, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80.
65. 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.
66. 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.
67. Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ. Pain control: non-steroidal anti-inflammatory agents. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:251-9.
68. 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.
69. Kauffmann R. Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma. *Pediatr Drugs* 2004;6:267-72.

70. 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.
71. Kenney RD, Fortenberry JD, Surrat SS *et al.* Evaluation of an infrared tympanic membrane thermometer in pediatric patients. *Pediatrics* 1990;85:854-8.
72. Kilmon C. Parents' knowledge and practices related to fever management *J Pediatr Health Care* 1987;1:173-9.
73. Kinmonth A, Fulton Y, Campbell MJ. Management of feverish children at home *BMJ* 1992; 305:1134-36.
74. 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.
75. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med* 2003;253:240-3.
76. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000;67:865-70.
77. Langford NJ. Aspirin and Reye's syndrome: is the response appropriate? *J Clin Pharmacol Ther* 2002;27:157-60.
78. Lavin A, Nauss AH. Acetaminophen prophylaxis for diphtheria-tetanus toxoids-pertussis immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:305-6.
79. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. acute liver failure study group: lowering the risk of hepatic failure. *Hepatology* 2004;40:6-9.
80. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39.
81. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical *trial*. *JAMA* 1995;273:929-33.
82. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, *et al.* Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002;109:E20.
83. 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.
84. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001505.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. MacKowiak PA, Plaisacne KI. Benefits and risks of antipyretic therapy. *Ann NY Acad Sci* 1998;856:214-223.
90. Madlon-Kay, MOsh FS. Liquid medication dosing errors. *J Fam Pract* 2000;49:741-744.
91. McCarthy PL, Donlan TF. Hyperpyrexia in children: eight-year emergency room experience. *Am J Dis Child* 1976; 130: 849-51.
92. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. 1996;74(2):164-7.
93. 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.
94. Mahadevan SB, McKiernan PJ, Davies P, *et al.* Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child*. 2006;91:598-603.

95. Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization. *Ann Pharmacother* 2007;41:1227-32.
96. 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.
97. 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.
98. MeremikwuM, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane database of systematic reviews* 2002;2:1-25.
99. Meyoral CE, Marino RV, Rosenfeld W *et al.* Alternating antipyretics: Is this an alternative? *Pediatrics* 2000;105:1009-12.
100. 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.
101. 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.
102. Morley C, Murray M Whybrew K. The relative accuracy of mercury, Tenpta-DOT and FeverCcan thermometers. *Early Human Development*;1998:171-78.
103. Morris JL, Rosen DA, Rosen KR. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in neonates. *Paediatr Drugs* 2003;5:385-405.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline. Feverish illness in children younger than 5 years. *BMJ* 2007;334:1165-7.
108. Newman J. Evaluation of sponging to reduce body temperature in febrile children. *Can Med Ass J* 1985; 132: 641-2.
109. 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.
110. 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.
111. Pandey A, Dohns DR, Ingrams DR *et al.* *J Laryngol Otol* 2006;375-7.
112. 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* 2008;158:521-6.
113. Porter R, Wenger F. Diagnosis and treatment of pediatric fever by caretakers. *J Emerg Med* 2000;19:1-4.
114. 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.
115. 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.
116. 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

117. Press S, Fawcett NP. Association of temperature greater than 41.1C (106F) with serious illness. *Clin Pediatr (Phila)* 1985;24:21-5.
118. Purssell E. Physical treatment of fever. *Arch Dis Child* 2000;82:238-9.
119. Purssel E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs* 2002;7:316-20.
120. Purssell E. The use of antipyretic medications in the prevention of febrile convulsions in children. *J Clin Nurs* 2000;9:473-80.
121. Richardson M, Lakhanpaul M. Feverish illness in children under 5 year. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93:26-9.
122. 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.
123. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-6.
124. Russel FM *et al.* Evidence on the use of paracetamol in febrile children. *Bull World Health Organ*, 2003;81:367-72.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Schmitt B. Fever phobia: misconceptions of parents about fever. *Amer J Dis Child* 1980;134:176-81.
129. 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.
130. Sharber J. The efficacy of tepid sponge bathing to reduce fever in young children. *Am J Emerg Med* 1997;15:188-92.
131. 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.
132. Sohn S, Kwon K. Accelerated Thrombotic Occlusion of a Coronary Aneurysm in Kawasaki Disease by the Inhibitory Effect of Ibuprofen on Aspirin. *Ped Cardiol* 2007;29:153-6.
133. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2007;9:195-204.
134. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Annals of Emergency medicine* 1991;20:1058-63.
135. Sobhani *et al.* Accuracy of oral liquid measuring devices: comparison of dosing cup and oral dosing syringe. *Ann Pharmacother* 2008;42:46-52.
136. Stanley R, Pagon Z, Bachur R. Hyperpyrexia among infants younger than 3 months. *Pediatr Emerg care* 2005;21:291-4.
137. Steele RW, Tanaka PT, Lara RP, *et al.* Evaluation of sponging and oral antipyretic therapy to reduce fever. *J Pediatr* 1970;77:824-9.
138. 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.
139. Supure JS. Hyperpyrexia in children: clinical implications. *Pediatr Emerg Care* 1987;3:10-2.

140. Sur K. Evaluating Fever of Unidentifiable Source in Young Children . *Am Family Phys* 2007;75:1805-11.
141. Taddio A, Manley J, Potash L, *et al.* Routine immunization practices: use of topical anesthetics and oral analgesics. *Pediatrics* 2007;120:e637-43.
142. Taveras EM, Durosseau 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;135:54-60.
152. 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.
153. Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy* 2004;24:80-4.
154. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Influences on parents' fever management: beliefs, experiences and information sources. *J Clin Nurs* 2007;16:2331-40.
155. Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs* 2006; 54: 217-227Walson PD, Galletta G, Chomilo F *et al.* Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992;146:626-32.
156. 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.
157. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, *et al.* Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr* 2001;40:313-24.
158. 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.
159. Zengeya ST, Blumenthal I. Modern electronic and chemical thermometers used in the axilla are inaccurate. *Eur J Pediatr* 1996;155:1005-8.

Griglie per la valutazione dei lavori scientifici

Prima sottocommissione

Quesito n° 1 "Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?"						
<i>Autore</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Qualità dello studio</i>	<i>Popolazione</i>	<i>Outcomes Misurati</i>	<i>Risultati ed Intervalli di confidenza / p</i>	<i>Commenti</i>

<p>Kennedy RD <i>et al.</i> Pediatrics 1990;85;854-858</p>	<p>Studio comparativo</p>		<p>Popolazione totale: 964 bambini (0-18 anni) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50% fra 4 e 48 mesi di età • 32% età > 48 mesi • 18% < 3 mesi età <p><u>Suddivisione della popolazione per:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • età • assenza/presenza di febbre • assenza/presenza di otite <p><u>Metodo dello studio:</u></p> <p>1. Misurazione della temperatura corporea (TC) con termometro a mercurio classico (TMC) a tutta la popolazione dello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>bambini < 48 mesi:</u> misurazione della temperatura rettale (TR) • <u>bambini >48 mesi:</u> misurazione della temperatura orale (TO) <p>2 Misurazione della TC con termometro ad infrarossi timpanico (TIMT) bilateralmente a tutti i bambini dello studio</p> <p>3. Esame obiettivo a tutti i bambini dello studio con valutazione dell'integrità delle membrane timpaniche</p>	<p><u>Outcome primario:</u> valutazione della riproducibilità della misurazione della TC attraverso TIMT</p> <p><u>Outcome secondario</u> comparazione delle TC dopo misurazione con TMC e TIMT bilateralmente</p>	<p>91% bambini con misurazione doppia con TMC e TIMT</p> <p><u>EO (valutazione della membrana timpanica):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 77% bambini con membrane timpaniche indenni • 6% (n 56) bambini con otite media suppurativa bilaterale acuta • 7% (n 71) bambini con otite media bilaterale non suppurativa • 3% (n 30) bambini con otite media acuta unilaterale suppurativa • 2% (n 17) bambini con otite media acuta unilaterale non suppurativa • 2% (n 19) bambini con otite media acuta unilaterale suppurativa con controlaterale non suppurativa otite media • 3% (27) bambini con indeterminato stato delle membrane timpaniche <p><u>Misurazione TC con TMC:</u> 70% bambini afebrili</p> <p><u>Outcome primario:</u> misurazione con TIMT riproducibile (differenza media fra TC con TIMT registrata a sn e dx 0.01 °C±0.02). Differenza non statisticamente significativa fra misurazione a dx e sn</p> <p><u>Outcome secondario</u></p>	<p>Esame obiettivo a tutti i bambini dello studio con valutazione dell'integrità delle membrane timpaniche da parte di personale medico</p> <p><u>Costo iniziale di un TIMT è stato calcolato come circa 13 volte maggiore rispetto ad un TMC</u></p> <p><u>La misurazione delle TC con TIMT è più rapida,</u> possibile vantaggio in situazioni particolari quali scarsa <i>compliance</i> o irritabilità estrema del bambino</p> <p>L'eventuale presenza di cerume nel canale auricolare non influenza il risultato</p> <p><u>Limiti dello studio:</u> Possibile ritardi di tempo superiori a 10 minuti nella misurazione della TC con le due metodologie. Questo potrebbe rappresentare un fattore confondente</p> <p>La presenza del Microprocessore del TIMT, basato su una costante che converte la temperatura interna registrata ad una temperatura teoricamente equivalente a quella orale o</p>
--	---------------------------	--	--	--	--	---

			<p><u>Criteri di Inclusione:</u> Tutti i bambini da 0-18 anni visitati in Ospedale Pediatrico da Gennaio a Marzo 1988</p> <p><u>Definizione della Febbre:</u> TO >37 °C o TR>37.6°C Attraverso un microprocessore interno al TIMT viene convertita la temperatura "interna" timpanica ad un equivalente TR, aggiungendo 0.17 °C, e un equivalente TO sottraendo 0.39 °C.</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 2 mesi</p>	<p>Differenza media fra TC con TMC e TIMT e 95%IC = 0.06±0.03 °C</p> <p>Fra tutti i sottogruppi dello studio, la differenza assoluta maggiore in °C osservata fra le 2 modalità di misurazione (TMC vs TIMT) è stata di 0.43 °C</p> <p>La presenza di otite media acuta, mono o bilaterale, non influenza la concordanza dei risultati osservati con l'impiego dei 2 termometri. La differenza media osservata è stata rispettivamente di -0.32 °C (95%IC -0.52;0.12) nei bambini con febbre e 0.12 °C (95% IC 0.08;0.04) nei bambini apiretici.</p> <p><u>Accuratezza del TIMT :</u> (considerando TMC come <i>gold standard</i>) <u>sensibilità 79%</u> se la temperatura ottenuta con TIMT > 37 °C (modello orale equivalente) o >37,6 (modello rettale equivalente) è stata considerata febbrile; <u>specificità 74%; valore positivo predittivo 56%</u></p>	<p>rettale, potrebbe essere un fattore confondente</p>
--	--	--	--	---	--

TIMT: termometro ad infrarossi per la misurazione della temperatura su membrana timpanica; TMC. Termometro a mercurio classico; TO: temperatura orale; TR: temperatura rettale; TC: temperatura corporea

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
El-Radhi AS et al. Emerg Med J 2006;23:40-41	Studio comparativo		<p><u>Popolazione totale:</u> 106 bambini</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> <u>misurazione della TC:</u></p> <p>1. in sede <u>auricolare (TA)</u> con termometro ad infrarossi per <u>membrana timpanica (TIMT)</u></p> <p>2. in sede <u>ascellare (Tasc)</u> con <u>termometro elettronico (TE)</u></p> <p>3. in sede <u>rettale con termometro elettronico (TE)</u></p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini visitati al dipartimento di Emergenza di un ospedale pediatrico</p> <p><u>Definizione della Febbre:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TR>38°C • Tasc>37.5°C • Temperatura timpanica>37,6°C <p><u>Durata dello studio:</u> non riportata</p>	<p><u>Outcome primario:</u> indice di correlazione fra TC con misurazione rettale (TR), auricolare (TA) ed ascellare (Tasc)</p>	<p><u>Outcome primario:</u> maggiore correlazione della TA con TR (r=0,87; P<0.0005) rispetto alla Tasc con TR (r=0.69; P<0.0005)</p> <p><u>Bambini apiretici (n 58) :</u> maggiore correlazione della TA vs TR (differenza media 0.38°C; range 0.25-0.50) rispetto alla TAsc vs TR (differenza media 1.11°C, range 0.92-1.31)</p> <p><u>Bambini con febbre (48):</u> la TA correla più strettamente con la TR (r=0.83, p<0.0005), rispetto a quella ascellare (r=0.67; p<0,0005) Differenza media TA vs TR (0.42°C range 0.27-0.58) minore rispetto a Tasc vs TR (1.58°C; range 1,37-1,80)</p> <p><u>Sensibilità TIMT</u> con TR 38-38.9°C=76%, per maggiori temperature raggiunge il 100%</p> <p><u>Sensibilità con misurazione ascellare</u> della TC con TR 38-38.9°C= 24%; 89% con le alte TC</p> <p>TIMT è 5 volte più rapido del termometro elettronico per misurazione ascellare</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> Non è riportata l'età dei bambini inclusi nello studio. Questo è un fattore limitante l'estrapolazione dei dati.</p> <p>L'età è inoltre un fattore importante che si associa a fisiologici cambiamenti della forma del condotto auricolare. <u>Non suddivisione della popolazione per classi di età</u></p> <p>Non sono stati riportati i criteri di esclusione dallo studio</p> <p>Campione dello studio limitato</p>

TC: temperatura corporea; TA: temperatura auricolare; T asc: temperatura ascellare; Tadd: temperatura addominale; TR: temperatura rettale; TE: termometro elettronico; TIMT: termometro ad infrarossi per membrana timpanica; TC: temperatura cutanea; Tasc: temperatura ascellare; TA: temperatura auricolare; TR temperatura rettale.

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

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Dodd SR <i>et al.</i> J Clin Epidemiol. 2006;59:354-357	Revisione sistematica		<p><u>Metodo dello studio:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> La temperatura rettale (TR) è stata considerata come il riferimento standard i risultati di ogni studio sono stati riassuntivamente Odds Ratio (OR) <p><u>Criteri di Inclusione:</u> studi condotti su popolazione pediatrica (0-18 anni) che comparino temperatura auricolare (TA) rilevata con termometro ad infrarossi vs temperatura rettale (TR), rilevata con termometro elettronico e/o a mercurio.</p> <p>Presenza di dati sulla specificità e sensibilità o presenza di dati individuali sui pazienti dello studio <u>Totale studi eleggibili per la review:</u> 44</p> <p><u>Totale studi che hanno risposto ai criteri di inclusione:</u> 23 popolazione totale della review: 4.098 bambini</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pretermine (< 37 settimane età gestazionale) 	<p><u>Outcome primario:</u> valutare sensibilità e specificità della misurazione della TC attraverso TIMT vs TR per determinare la febbre nei bambini</p> <p><u>Definizione della Febbre:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> per la maggior parte degli studi: TR e TA > 38°C 1 studio: TR >38,1°C; TA > 37,6°C 1 studio: TR e TA > 37,9 	<p><u>Outcome primario:</u> <u>Sensibilità</u> compresa nel range 0-100% [media non pesata 61.9 (DS 23.2)] e la <u>Specificità</u> compresa fra 58-100% [media 94.2 (SD 9,5)]</p> <p>Dopo aggiustamento delle variabili: Sensibilità della determinazione auricolare vs. Rettale: 63.7 (95% IC 55.6-71.8) e specificità 95.2% (95% IC 93.5-96.9)</p> <p>La determinazione della febbre con misurazione timpanica potrebbe non risultare attendibile in 3-4 casi, ogni 10 bambini con febbre</p>	<p>Gli studi della <i>review</i> impiegano diversi algoritmi per calibrare la TC registrata con TIMT con TR/TO o <i>core temperature</i></p> <p><u>Limiti dello studio:</u> molti studi sono inadeguati dal punto di vista metodologico</p> <p>L'inclusione di neonati e bambini con otite nello studio potrebbe rappresentare un fattore responsabile della eterogeneità di risultati della <i>review</i></p>

			<ul style="list-style-type: none"> • ipotermia (TR <35°C) 		
--	--	--	---	--	--

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

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Outcomes	Risultati e Conclusioni
El-Rahdi <i>et al.</i> ArchDis Child 2006;91:351-356	Review sistematica		<p><u>Core-temperature:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • temperatura misurata a livello dell'arteria polmonare • <u>surrogati:</u> temperatura esofago distale, vescica, nasofaringe; accuratezza 0.1-0.2°C <p><u>TC normale nelle diverse sedi di misurazione (termometro elettronico e a vetro in mercurio):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ascella:</u> range 34,7-37,3 media 36,3 °C • <u>sede sublinguale:</u> range 35.5-35.7 (TMC); media 36,6 °C • <u>rettale:</u> range 36.6-37.9;37°C media • <u>auricolare:</u> range 35.7-37.5°C ; 36,6°C media (termometro ad infrarossi) <p><u>Impiego della palpazione tattile per misurazione cutanea:</u> valore predittivo di febbre solo 42% casi da personale medico e 80% dei casi se effettuato dalla madre</p> <p><u>ASCELLA</u> <u>Vantaggi:</u> sede sicura, facilmente raggiungibile, no <i>discomfort</i>. In TIN, dove la temperatura ambientale è stabile accuratezza pari a misurazione rettale <u>Svantaggi:</u> tempo necessario 5 minuti per TMC o 48 sec per TE, supervisione per corretto posizionamento. All'insorgenza della febbre mentre la temperatura centrale sta salendo è possibile un raffreddamento cutaneo (effetto Evaporazione e brividi comportano TC inferiore rispetto core-temperature) <u>Sensibilità:</u>27.8-33%. <u>Metodo non raccomandato, specialmente in caso di necessità di misurazione accurata</u> <u>CUTE:</u> <u>misurazione con termometro a cristalli liquidi, colorimetrico</u> <u>Vantaggi:</u> rapido, sicuro, facile da impiegare, no <i>discomfort</i>, <u>Svantaggi:</u> stima della TC limitata alla comparsa della febbre, inaccurato per rischio falsi negativi</p> <p><u>ORALE (sub linguale)</u></p>	<p><u>Evidence based medicine (EBM) per impiego temperatura timpanica dal 1991-2003:</u> 704 articoli</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Review</i> sistematica di 20 studi (3201 bambini): Temperatura ascellare è inaccurata rispetto alla temperatura rettale (considerata il gold standard della <i>body core temperature</i>) • <i>Review</i> di 44 studi (Craig GV, Lancet 2002) (5935 pazienti): temperatura timpanica non è accurata rispetto alla TR sebbene vi sia differenza minima • <i>Review</i> sistematica per determinare metodo ottimale per rilevazione della TC: TR è metodica d'elezione se bambino abbastanza grande per <i>compliance</i> adeguata • 19 studi comparano accuratezza della temperatura timpanica (TA) vs <i>body-core temperature</i>: la maggior parte degli studi e 3 studi pediatrici confermano accuratezza della TA (0 differenza .1-0.6°C o stretta correlazione (r>0.80) <p><u>Conclusioni:</u> 1) impiego temperatura ascellare</p>

		<p><u>Vantaggi</u>: più accurato di misurazione ascellare, non influenzabile dalla temperatura ambientale, facile da effettuare. Differenza media con termometro a mercurio o elettrico vs temperatura arteria polmonare 0.4 °C.</p> <p><u>Svantaggi</u>: necessaria collaborazione del paziente; non impiegabile in bambino con meno di 5 anni, in caso di intubazione o coma, respirazione prevalente orale con tachipnea</p> <p><u>RETTALE</u></p> <p><u>Vantaggi</u>: non influenzato dalla temperatura dell'ambiente; impiegabile a qualunque età; registra anche TC molto basse pertanto utile in ipotermia</p> <p><u>Svantaggi</u>: <i>discomfort</i> in bambini molto piccoli ed imbarazzo per i bambini più grandi; in caso di irritazione rettale non è possibile impiegarlo per evocazione di dolore; metodologia non igienica, rischio cross infezioni? (non impiegare in paziente neutropenico o altro deficit immunitario, malattia oncologica). Influenzato dalla presenza di sangue e feci nel retto, diarrea, l'accuratezza della misurazione dipende anche dalla profondità di inserimento nel retto Non raccomandabile in caso di shock per sospetta ipoperfusione rettale</p> <p><u>TIMPANICA</u></p> <p>La membrana timpanica è irrorata da un ramo dell'arteria carotide, collaterale coinvolta anche nel flusso ematico a livello dell'ipotalamo, pertanto strettamente correlata con la <i>core-temperature</i>.</p> <p><u>Vantaggi</u>: tecnica rapida, semplice, non influenzata dalla temperatura ambientale, non possibili cross infezioni, minor lavoro in termini di tempo per il personale infermieristico</p> <p><u>Svantaggi</u>: in accuratezza per bambini < 3 anni</p>	<p>non è raccomandato, ad eccezione di neonati in TIN con temperatura ambientale stabile</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) TR non è talvolta ben accettato dai genitori e personale infermieristico, particolarmente in Australia, Nuova Zelanda, Inghilterra. 3) Temperatura sub-linguale non misurabile in bambini con < 5 anni 4) Temperatura timpanica soggetta ad errori se non si orienta la misurazione direttamente sulla membrana timpanica". Pochi dati sui neonati. Necessario segnale luminoso che ne identifichi il corretto posizionamento
--	--	--	--

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes misurati	Risultati ed intervalli di confidenza/ p	Conclusioni
De Curtis M et al. Arch Dis fetal Neonatal Ed 2008;93;55-57	Studio comparativo		<p><u>Popolazione totale:</u> 107 neonati; <u>Criteri di inclusione:</u> neonati a termine e pre-termine, visitati nella <i>nurse</i> o ricoverati in TIN del Dipartimento di Scienza Ginecologiche, Perineonatalogia e Pericultura, dell'Università la Sapienza di Roma</p> <p><u>Metodi dello studio:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) misurazione a tutti i partecipanti dello studio della <u>temperatura corporea in retto (TR) con termometro di vetro a mercurio classico (TMC)</u> a profondità di 2-3 cm, dopo 3 minuti 2) misurazione della temperatura cutanea digitale (TCD) a tutti i partecipanti dello studio con <u>termometro ad infrarossi, a livello della fronte in zona centrale</u> (a 0,5 cm di distanza dalla cute, lettura del valore dopo 9 secondi). Sono state effettuate 3 registrazioni di TC, registrata da 2 operatori diversi 3) <u>Le due misurazioni sono state rilevate a distanza di pochi secondi l'una dall'altra</u> <p><u>Definizione di ipotermia:</u> temperatura corporea < 35.0 °C <u>Definizione ipertermia:</u> temperatura corporea > 38 °C</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 6 mesi (Maggio-Ottobre 2006)</p>	<p><u>Outcome primario:</u> rilevazione della TR e TCD, e comparazione per rilevare l' accuratezza della nuova misurazione digitale ad infrarossi cutanea vs TR</p>	<p><u>TR:</u> range 35.1-38.4 °C, TR media 36.62 <u>TCD:</u> la media delle 3 rilevazioni ha range 35.3-38.4 °C; temperatura media (36.66) <u>TR media vs TCD media (p=0.18)</u></p> <p><u>La correlazione fra le misurazione di TCD dei 2 operatori e fra la TCD vs TR è stata statisticamente significativa (P<0.001)</u></p> <p>Non è stata rilevata nessuna differenza significativa fra le 3 misurazioni di TCD effettuate dai 2 operatori (P=0.16). Nessuna differenza significativa fra la media dei 3 valori di TCD ricavate dai 2 operatori (- 0.017 °C;95%IC:-0.007-0.041 °C)</p> <p>Differenza fra TR e TCD registrata dai 2 operatori - 0.038 °C (0.028 °C) 95%IC - 0.093 °C-0.017 °C)</p> <p><u>Concordanza TCD con TR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 casi su 7 per temperatura corporea <35.5 °C (100%) • 9 casi/14 (64%) se temperatura <36 °C 	<p><u>Limiti dello studio</u> Non sono stati indicati i criteri di esclusione dallo studio.</p> <p>Campione limitato</p> <p>Dati non estrapolabili per neonati con febbre o ipotermia.</p> <p>Dati non estrapolabili ai bambini (popolazione neonati <3 mesi)</p> <p><u>Conclusioni:</u> c'è concordanza tra TR e misurazione con temperatura cutanea digitale (TCD), con una differenza di 0.05 °C circa. Scarsa numerosità dei bambini con alterata temperatura</p>

					<ul style="list-style-type: none"> • 13 casi su 20 (65%) se temperatura \leq 36°C • <u>8 casi su 8 se temperatura >37.5 (100%)</u> • 18 casi su 23 se temperatura >37°C (86%) • 23/31 casi se temperatura \geq37°C (74%) • <u>La TCD conferma la TR nell'82% dei casi se temperatura fra 36.0°C e 37.0°C</u> <p>Complessivamente nello studio sono stati registrati 3 casi/107 con febbre</p>	
--	--	--	--	--	--	--

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

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes misurati	Risultati ed intervalli di confidenza/ p	Conclusioni
Craig VJ <i>et al.</i> Lancet 2002;360:603-609	Revisione sistematica		<p><u>Totale studi eleggibili per la meta-analisi:</u> 44 studi contenenti 58 comparazioni <i>Outcomes</i> disponibili in 12 comparazioni; dati individuali sui pazienti disponibili in 19 comparazioni; in totale sono stati inclusi nella meta-analisi 31 comparazioni</p> <p><u>Popolazione della meta-analisi:</u> 4441 bambini, età 2 giorni-18 anni</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> studi condotti su popolazione pediatrica (0-18 anni) che comparino la misurazione della</p>	<u>Outcome primario:</u> valutazione della concordanza fra TC rilevata nel retto e a livello auricolare	<p>44 studi eleggibili con 58 comparazioni, totale popolazione 5935 bambini. Comparazioni estratte per la metanalisi : 31 [n 4441 bambini (75%)]</p> <p>Differenza media fra TA e TR range: -0.43 °C e 1.14 °C [95% IC (-1,35-0.49) e (0.10-2.18)]</p> <p>L'effetto totale random della differenza media di TC è stato 0.29°C (95% IC -0.71;</p>	<p>Non vi sono dati sufficienti per concludere se la presenza di otite può esser un fattore confondente i risultati della metanalisi</p> <p>I termometri auricolari impiegati negli studi erano modelli diversi, adattati con</p>

		<p>temperatura corporea (TC) di rilevazione rettale (TR), con termometro a mercurio o termometro elettronico, vs la TC ricavata con termometro ad infrarossi a livello auricolare (TA)</p> <p><u>Criteri di esclusione dalla meta-analisi:</u> bambini con ipotermia o neonati pre-termine (< 37 settimane di età gestazionale)</p> <p><u>Metodi dello studio:</u> calcolo della differenza media di TC fra misurazione auricolare e rettale e 95%IC</p> <p><u>Definizione di ipotermia:</u> TR <35.0°C</p>		<p>1.32°C)</p> <p><u>Ampia eterogeneità fra i valori di differenza media di TC (p<0.0001)</u></p> <p><u>Differenza media della TA rispetto TR varia in base alla costante impiegata per riportare la temperatura letta con termometro auricolare in un valore di temperatura stimato</u> (esempio orale-equivalente, rettale o core body temperature-equivalente; sono stati creati 5 sottogruppi in totale): se TR-equivalente : 0.15°C (95% IC -0.95;1.25); se temperatura orale-equivalente : 0.34°C (95% IC -0.86;1.54°C)</p> <p>In 15 comparazioni degli studi della meta-analisi (2611 bambini) è stata osservato che non vi è associazioni fra età e differenze in TR e TA</p>	<p>costanti diverse da modello a modello alla Temperatura rettale equivalente, orale o core-body temperature equivalenti. Questo potrebbe rappresentare un fonte di eterogeneità dei risultati</p> <p><u>Conclusioni:</u> Bassa concordanza fra misurazione auricolare e rettale della TC. Differenze in entrambe le direzioni. Non estrapolabile quindi un coefficiente di coerenza. Pertanto la TA non può rappresentare un efficace sostitutivo della TR.</p>
--	--	---	--	---	--

TR: temperatura rettale; TC temperatura corporea; TA: Temperatura auricolare

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes misurati	Risultati ed intervalli di confidenza/ p	Conclusioni
Craig VJ et al. BMJ 2000;320:1174-1178	Revisione sistematica		<p>Totale studi eleggibili per la meta-analisi: 40 studi (comprendenti 5528 bambini di 0-18 anni)</p> <p>Popolazione della meta-analisi: 16 studi (2870 bambini) + 4 studi aggiunti (?)</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> studi condotti su popolazione pediatrica che paragonino la <u>misurazione ascellare</u> (Tasc) della temperatura corporea (TC) vs misurazione rettale (TR). Studi di comparazione con impiego di termometro elettronico e termometro a mercurio</p> <p><u>Criteri di esclusione dalla meta-analisi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studi impieganti diversi tipi di termometro (elettronico o mercurio) nei 2 siti di rilevazione • Neonati pretermine (<37settimane di età gestazionale) • Ipotermia (TR <35.0 °C) <p><u>Metodi dello studio:</u> stipulazione di criteri per la valutazione dell'efficacia di comparazione degli studi</p>	<p><u>Outcome primario:</u> valutare la concordanza fra la misurazione <u>ascellare</u> e <u>rettale</u> della TC</p>	<p>La Tasc è risultata sempre <u>inferiore rispetto alla TR</u></p> <p><u>Differenza significativa nei sottogruppi della meta-analisi</u> (tipo di termometro, tempo di permanenza del termometro in ascella, età dei pazienti): <u>fra termometro a mercurio e termometro elettronico</u> (P<0.0001)</p> <p><u>Differenza media di temperatura fra TR e Tasc è stata per il termometro a mercurio di 0.25°C</u> (95% IC per concordanza -0.15-0.65 °C) <u>e per il termometro elettronico di 0.85°C</u> (95% IC -0.19;1.90 °C)</p> <p>Fra neonati e bambini è stata rilevata una significativa eterogeneità (p<0.0001). Differenza media di TC fra TR e Tasc è stata nei neonati di 0.17°C (95%IC -0.15 °C a 0.50=C) e nei bambini più grandi di 0.92 °C (95%IC -0.15 a 1.98)</p>	<p><u>Conclusioni:</u> La credenza comune che la TR possa essere stimata aggiungendo 1 °C alla misurazione ascellare non è stata confermata.</p> <p>I limiti di concordanza fra le due sedi di rilevazione della TC sono più ristretti nei neonati, se viene impiegato un termometro a mercurio e se lasciato in sede a lungo</p> <p><u>Conclusioni:</u> Concordanza tra misurazione rettale ed ascellare scarsa. Dimostrata un maggior accuratezza della rilevazione ascellare della TC con l'aumentare del tempo in cui il termometro a mercurio è</p>

						lasciato in sede.
--	--	--	--	--	--	-------------------

Tasc: temperatura ascellare; TC: temperatura corporea; TR: temperatura rettale

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

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes misurati	Risultati ed intervalli di confidenza/ p	Conclusioni
Flazon A et al. Acta Paediatr 2003;92:309-313	Studio comparativo		<p><u>Popolazione totale:</u> 337 bambini 225(0-4 anni) e 112 bambini con età > 4 anni</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini 0-14 anni, visitati in reparto di Pediatria di un ospedale di Malta</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> non riportati</p> <p><u>Metodi dello studio:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Misurazione della TC con termometro elettronico (accuratezza±0.1 °C) da 2 volte al giorno fino ad ogni 4 ore , in sede ascellare (Tasc) e rettale (TR) o orale (TO) <u>Tasc e TR se bambini < 4 anni.</u> Termometro a profondità 2,5 cm con segnale acustico di corretto posizionamento (2358 misurazioni comparate) <u>Tasc e TO se bambino > 4 anni,</u> bulbo del termometro sublinguale con segnale acustico per il corretto posizionamento (971 misurazioni comparate) <p><u>Temperatura normale (normal body core temperature):</u> 36.5-37.5°C (WHO)</p> <p><u>Durata dello Studio:</u> Febbraio- Luglio</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Correlazione fra temperatura orale/rettale e ascellare</p>	<p><u>TO e TR correlano significativamente con Tasc</u> (TO r=0.62; p<0.0001; TR r=0.73; p<0.0001)</p> <p><u>La Tasc è risultata significativamente più bassa della TR/TO: differenza media TO vs TAasc è 0.56°C</u> (DS 0.76; range -0.95 a 2.08 °C); <u>differenza media TR e Tasc è 0.38°C</u> (SD 0.76: range -0.50- 2.03°C)</p> <p><u>95% delle Tasc sono comprese in un range di 2.5-3°C inferiore rispetto alla TO/TR</u></p> <p>Non sono state riscontrate variazioni della TC in base ai mesi dell'anno fra TR, TO e Tasc.</p> <p>Non sono state riportate variazioni significative della TC durante l'arco della giornata</p>	<p>Misurazione della Temperatura ambientale, che non ha significativamente influenzato i risultati</p> <p><u>Limiti dello studio:</u> Non sono stati riportati i criteri di esclusione dei pazienti dallo studio</p> <p><u>Conclusioni:</u> L'incremento della Tasc, in un paziente che sta divenendo rapidamente febbrile, è più lento di quanto registrato in TO e TR</p> <p>L'ampia variabilità della correlazione fra Tasc con TR/TO (fino a 2°C) non rende possibile individuare un fattore di correzione dalla Tasc per ottenere un TR/TO equivalente</p>

Commento [BP1]: Ancora non possibile individuare un fattore di correzione standard fra Tasc TR

			2001 (6 mesi)			
--	--	--	----------------	--	--	--

Tasc: temperatura ascellare; TC: temperatura corporea; TR: temperatura rettale

Quesito n°1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes misurati	Risultati ed intervalli di confidenza/ p	Conclusioni
Chaturvedi D. <i>et al.</i> Indian Pediatrics 2004;41(17): 600-603	Studio comparativo		<p><u>Popolazione totale:</u> 200 bambini.</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n 100 bambini 0-1 anno (Gruppo 1.) n 100 bambini fra 6-12 anni di età (Gruppo 2) <p><u>Criteri di esclusione:</u> bambini con pianto inconsolabile, con scarsa collaborazione, pretermine (<37 settimane di età gestazionale), neonati con basso peso alla nascita (<2,5 Kg), bambini con alterato stato di coscienza, tachipnea o con grave malnutrizione</p> <p><u>Metodi dello studio:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Gruppo 1:</u> misurazione della temperatura corporea (TC) in ascella (Tasc) e retto (TR). La misurazione è stata fatta contemporaneamente da 2 operatori diversi <u>Gruppo 2:</u> misurazione della temperatura corporea in cavità orale (TO) e ascellare (Tasc). La misurazione nelle due sedi è stata fatta sequenzialmente, senza intervalli di tempo significativi <u>Tutte le misurazioni sono state fatte con termometro a mercurio in vetro, precedentemente calibrato</u> 	<p><u>Outcome primario:</u> Comparare l'accuratezza della rilevazione della temperatura ascellare vs rettale o orale. Stabilire il tempo ideale di permanenza del termometro a mercurio in vetro nelle 3 sedi (ascellare, orale, rettale)</p>	<p><u>Gruppo 1.</u> Popolazione: Età media 4,3 mesi; 55% femmine e 47% neonati. <u>La TR media</u> 37.5°C (DS 0.8°C); la <u>TAsc media</u> 37.1°C (SD 0.7°C) <u>Differenza media fra TR e Tasc</u> è stata 0.3°C (95% IC - 0.8; 0.76).</p> <p>Correlazione significativamente positiva fra Tasc e TR (r=0.95; P=0.01); <u>riscontrata una relazione lineare fra TR e Tasc :</u> TR°C= 0.98xTasc°C + 0.8°C</p> <p><u>Gruppo 2</u> Popolazione: Età media 8.7 anni; 49% maschi <u>La TO media</u> è stata 37.5 (DS 0.8°C); la <u>Tasc media</u> è stata 37.3°C (DS 0.8°C).</p> <p><u>Differenza media fra TO e Tasc</u> 0.1 °C (SD) con 95% IC (-0.2; 0.5°C)</p> <p>Alto grado di correlazione positiva fra TO e Tasc (r=0.97; p<0.001), riscontrata una relazione lineare: TO °C=0.96xTasc°C+1.58°C</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> Non inclusi nello studio bambini in fascia d'età 1-6 anni perché ritenuti scarsamente collaboranti nella rilevazione della temperatura orale o rettale</p> <p>Non è stata indicata la durata dello studio</p> <p>Campione limitato di bambini</p> <p><u>Conclusioni:</u> <u>Buona correlazione fra Tasc TR e TO, non esiste tuttavia un valore universalmente accettato per predire la TO e TR a partire dalla misurazione ascellare. in entrambe le fasce di età</u></p>

			<p>(grado di accuratezza ± 0.1 °C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Per la misurazione della TR il termometro è stato posizionato nel retto a 2 cm nei neonati, e a 3 cm, nei bambini con più di 4 settimane di vita • Rilevazione della TC dopo 2 minuti di intervallo dal posizionamento del termometro, fino a quando la temperatura non si è mantenuta costante sullo stesso valore per 3 misurazioni consecutive, ad 1 minuto di distanza ciascuna. <p><u>Durata dello Studio:</u> non indicata</p>		<p><u>Tempo necessario di permanenza del termometro a mercurio nelle 3 sedi</u> (ricavato come tempo necessario per osservare la stabilizzazione del valore registrato):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>3 minuti per TR</u> [stabilizzazione del 99% delle misurazione di RT si; tempo medio 2,26 minuti (DS 0.46 minuti; 95% IC 1.4-3.2)] • <u>6 minuti per Tasc</u> [stabilizzazione del 98% delle misurazione di Tasc; tempo medio 4,74 minuti (DS 0.84; 95% IC 3.1-6.4)] • <u>4 minuti TO</u> [stabilizzazione del 98% delle misurazioni di TO; tempo medio 3.1 minuto; DS 0.8; 95% IC 1.6-4.6]] 	
--	--	--	---	--	--	--

TC: temperatura corporea; Tasc: temperatura ascellare; TO: temperatura orale

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?					
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Impiego e scelta dei termometri		
Richardson M <i>et al.</i> Feverish illness in children under 5 year. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2008;93:26-29	Linea guida pratica		<ol style="list-style-type: none"> 1) La via di misurazione orale e rettale della temperatura corporea non dovrebbero essere impiegate di routine nei <u>bambini con meno di 5 anni</u> 2) <u>Neonati con meno di 1 mese</u> (4 settimane) misurazione della TC con termometro elettronico in sede ascellare 3) <u>Bambini fra 4 settimane- 5 anni</u> misurazione della TC con uno dei seguenti metodi: <ul style="list-style-type: none"> - <u>termometro elettronico in ascella</u> - <u>termometro chimico in ascella</u> - <u>termometro ad infrarossi timpanico</u> 4) <u>La percezione dei genitori della febbre dovrebbe essere considerata valida e presa in seria considerazione dal medico</u> 		

TC: temperatura corporea, Tasc: temperatura ascellare, TR: temperatura rettale; TO: temperatura orale

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes misurati	Risultati ed intervalli di confidenza/ p	Conclusioni
Pandey A. <i>et al.</i> J Laryngol Otol 2006;375-377	Studio comparativo		<p><u>Popolazione totale:</u> 40 bambini</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini che hanno subito intervento chirurgico di miringotomia bilaterale in seguito a otite media sintomatica supurativa</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> bambini che necessitavano di somministrazione topica di farmaci</p> <p><u>Metodi dello studio:</u> misurazione della TC in ascella (Tasc) e auricolare (TA) al momento dell'arruolamento allo studio e dopo 30 minuti dal termine dell'intervento chirurgico</p> <p>La misurazione auricolare è stata fatta in entrambe le orecchie con termometro ad infrarossi timpanico. La temperatura ascellare è stata registrata impiegando termometro elettronico</p> <p><u>Durata dello Studio:</u> non indicata</p>	<p><u>Outcome primario:</u> comparare al temperatura timpanica (TA) con la temperatura ascellare (Tasc), in bambini che hanno effettuato miringotomia</p>	<p><u>Temperatura media pre-operatoria timpanica:</u> 36.8°C (± 0.54°C)</p> <p><u>Temperatura media post operatoria timpanica:</u> 36.7°C (± 0.44)</p> <p><u>Tasc media pre-operatoria:</u> 36.4 (±0.43); <u>post-operatoria</u> 36.2°C (±0.44)</p> <p><u>Nessuna differenza significativa fra TC pre e post operatoria</u> auricolare che ascellare (Differenza media °C 0.17; p>0.05)</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> Campione dello studio limitato</p> <p>Non indicata la durata dello studio</p> <p>Temperatura auricolare paragonata come standard alla Tasc e non alla TR o TO (per le quali è stata dimostrata maggior accuratezza nel predire la <i>body-core temperature</i>)</p> <p><u>Conclusioni:</u></p> <p>L'accuratezza della misurazione auricolare della TC non è influenzata da intervento di miringotomia</p>

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes misurati	Risultati ed intervalli di confidenza/ p	Conclusioni
Morley C. et al. Early Human Development;1998:171-178	Studio comparativo		<p><u>Popolazione totale:</u>1090 bambini</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini visitati nell'Ospedale di Chikankata in Zambia e ricoverati in corsia pediatrica, senza apparenti complicanze</p> <p><u>Metodi dello studio:</u></p> <p>1. misurazione della TC con <u>termometro a mercurio posizionato in una ascella (Tasc)</u> di tutti i bambini partecipanti allo studio</p> <p>2. misurazione della TC con <u>strip FeverScan termometro posizionato al centro della fronte</u> (striscia cutanea riutilizzabile, con cristalli liquidi che virano 6 colori in relazione a 6 gradi centigradi di TC, da 35 a40°C), calibrato in modo da fornire una temperatura orale-equivalente. Tempo di permanenza necessario: 15 secondi</p> <p>3. misurazione della TC con <u>termometro TemptaDOT nell'altra ascella</u> (termometro designato per l'impiego in cavità orale, ma utilizzabile anche in ascella, che vira colore in relazioni a modificazioni di 0.1°C da 35.5°C a 40°C). tempo di permanenza i ascella necessario: 3 minuti</p> <p>4. <u>Misurazione della temperatura ambientale</u></p> <p><u>Definizione della febbre:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FeverScan e Tempta DOT con TC >38°C TMC se temperatura ascellare 	<p><u>Outcome primario:</u> valutazione dell'accuratezza del termometro <i>FeverScan</i> e <i>TemptaDOT</i>, comparato con termometro a mercurio in vetro (TMC) posizionato in ascella</p>	<p><u>Età media:</u> 2 anni (range 0-16 anni)</p> <p><u>Temperatura ambientale media e DS:</u> 24.5+2.0°C</p> <p>Tasc media 36.6°C (±2DS 35.54;37.78°C)</p> <p><u>FeverScan vs Tasc con TMC:</u> <i>FeverScan</i> rileva un valore tendenzialmente più alto Differenza media 0.27°C, con range di differenza di 6.8°C (-4.3;+2.5°C)</p> <p><u>Sensibilità: 89% (243/274)</u> <u>Valore predittivo positivo : 57% (243/425)</u> <u>Specificità: 78% (628/810)</u> <u>Valore predittivo negaivo 95% (628/659)</u></p> <p><u>2) TemptaDOT vs Tasc con TMC</u> Differenza media 0.32°C (SD 0.45) ; range 4.6°C (-2.3; +2.3°C); <i>TemptaDOT</i> tende a rilevare un valore tendenzialmente più alto di TC <u>Sensibilità: 92% (252/274)</u> <u>Valore predittivo positivo 86% (252/293)</u> <u>Specificità 95% (771/812)</u> <u>Valore predittivo negativo 95% 628/659</u></p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> non sono stati indicati i criteri di esclusione dallo studio</p> <p>non in tutti i bambini è stato possibile rilevare le 3 misurazioni di TC</p> <p><u>Conclusioni:</u> Presenza di febbre sovrastimata dal <i>FeverScan</i> nel 74% casi</p> <p>14% di casi di sovrastima di febbre con <i>TemptaDOT</i></p> <p><u>Non confronto con gold standard (t. rettale)</u></p>

			$\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ <u>Durata dello studio: 6 settimane</u>			
--	--	--	--	--	--	--

TC: temperatura cutanea, TMC: termometro a mercurio classico in vetro, DS: deviazione standard

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes misurati	Risultati ed intervalli di confidenza/ p	Conclusioni
Charmaine C et al. Arch Dis Child 1999;80;262-266	Studio comparativo		<p>Popolazione totale: 62 bambini; 42 apiretici e 20 bambini con febbre</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini</p> <p><u>Metodi dello studio:</u> Gruppo 1 : A) bambini sani apiretici, con lievi bruciature o ustioni in attesa dell'intervento chirurgico (n 23) esposizione a per 10-20 minuti a temperatura ambientale costante , prima di registrazione delle TC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>misurazione della Temperatura timpanica (TA)</u> con termometro <i>Core-Check tympanic</i> , inserito nel canale auricolare per 1-2 secondi in entrambe le orecchie, ripetuta per 2 volte • <u>misurazione della temperatura ascellare (Tasc)</u> con termometro elettronico (misurazione singola) <p>Gruppo 1 : B) 19 bambini sani apiretici</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Misurazione della Tasc per 3 volte con calcolo della media</u> • <u>Misurazione unica della temperatura timpanica (TA)</u> <p>Gruppo 2: 20 bambini con ustioni gravi , febbrili</p>	<p><u>Outcome primario:</u> valutare la variabilità della misurazione timpanica (TA) della TC</p>	<p>1) bambini apiretici <u>Gruppo a) n 23 bambini</u> Nessuna differenza significativa fra TA fra orecchio dx e sn; differenza media 0°C</p> <p>Limiti di concordanza fra media di TA dx e TA sn espressi come differenza media \pm 2DS (0.58°C); pertanto differenza media TA fra dx e sn può essere compresa in range 1.2 °C</p> <p>Non differenza significativa fra la media TA e la Tasc: 36.6 (0.69°C) vs 36.5 (0.07°C)</p> <p><u>Gruppo b) 19 bambini:</u> temperatura media ascellare (Tasc) di 3 rilevazioni vs TA : 36.2 (0.12°C) vs 36.3 (0.14°C)</p> <p>2) bambini apiretici Temperatura auricolare media e ascellare media al momento dell'ammissione allo studio era Tasc 36.5°C; TA 36.7°C (p=0.046) Incremento della core-temperature rispetto all'ammissione dopo 12 ore adll'ustione (p<0.0001)</p> <p>La misura dell'errore TA fra orecchio dx e sn è stata calcolata</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> non sono stati riportati i criteri di esclusione dallo studio</p> <p><u>Conclusioni:</u> Range di differenza media fra TA dx e sn di 1.2°C. Influenza di abilità dell'operatore nelle misurazione della temperatura timpanica? <u>Misurare la TA sempre dallo stesso orecchio durante il follw-up. riduce la probabilità di errore a 0.1-0.2°C</u></p> <p><u>Per evitare il possibile errore posizionamento del termometro ad infrarossi nel canale auricolare, sarebbero opportuni nuovi termometro che permettesse di visualizzare la membrana timpanica</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> • <u>TR con posizionamento a 4-6 cm dall'ano a permanenza nel periodo post-ustione.</u> Rilevazione della TR ogni ora • <u>Tasc . misurazione singola ogni ora</u> • <u>4-6 misurazioni TA ogni ora</u> (e calcolo della media) • <u>Core temperature in 2 pazienti, da catetere urinario in vescica</u> <p><u>Definizione della febbre:</u> non fornita</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 12 ore</p>		<p>con ripetute misurazioni (2 per orecchio) in 14 ustionati in cui la TA dopo 13 ore dall'ustione superava i 38°C (0.19 °C per sn e 0.11 °C per dx)</p> <p>Scarsa concordanza fra la TA nei 2 orecchi: differenza media - 0.17°C (limiti di confidenza: 0.4; - 0.8°C)</p> <p>Range fra dx e sn per TA simile al gruppo di bambini apiretici (1.2°C)</p>	
--	--	--	--	---	--

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Nimah MM et al. <i>Pediatr Crit Care med</i> 2006;7(1): 48-55	Studio comparativo		<p>Popolazione totale: 36 bambini</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> Misurazione della TC, in apiressia ed in corso di febbre, simultaneamente in vescica, retto (TR), ascella (Tasc), fronte (TF) e in sede auricolare (TA)</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> : bambini con < 7 anni, malati critici ricoverati in Terapia intensiva Pediatrica o Cardiaca, portatori di catetere vescicale</p>	Valutazione della accuratezza della misurazione timpanica ad infrarossi della TC vs <i>body core temperature</i> (rispetto alla accuratezza delle misurazioni rettale, ascellare, frontale)	<p><u>Accuratezza TA vs <i>body core temperature</i></u></p> <p>Complessivamente la TC ricavata da termometro ad infrarossi timpanico è stata 0.03 ± 1.43 °F inferiore della <i>body core temperature</i></p> <p><u>Accuratezza (TR, TF, T Asc) vs <i>body core temperature</i></u></p> <p>La TR è stata inferiore di 0.62 ± 1.44 °F La TF è stata inferiore di 0.56 ± 1.81 °F La Tasc è stata inferiore di 1.24 ± 1.73 °F</p> <p>Analisi effettuata sulla fase di incremento e decremento della TC: area sotto la curva misurazione con termometro timpanico 0.855 (95% IC: 0.79-0.91); con TR 0.77 (95% IC 0.70-0.853); TF 0.710 (95% IC 0.715-0.88) e TAsc 0.66 (95% IC 0.57-0.75)</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> Campione limitato dello studio, ristretto a bambini ospedalizzati</p> <p><u>Conclusioni:</u> La misurazione timpanica ad infrarossi della TC ha mostrato maggiore concordanza con la <i>body core temperature</i>, sia durante la fase di incremento che di riduzione della TC</p> <p>Misurazione timpanica riproducibile e relativamente non invasiva. Gli autori concludono che possa rappresentare un valido sostitutivo della misurazione in vescica o rettale della TC</p>

TR: temperatura rettale; TF: temperatura cutanea in sede frontale; Tasc: temperatura ascellare; TA: temperatura in sede auricolare; TC: temperatura corporea

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti

<p>Green DA <i>et al.</i> Arch Dis Child fetal neonatal Ed 2006;91:96-8</p>	<p>Studio comparativo</p>	<p>Popolazione totale: 32 neonati</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> Applicazione del ThermoSpot al 1° giorno di vita (termometro per rilevazione cutanea a cristalli liquidi della TC) sulla cute addominale, in sede epatica-corrispondente, rimozione al 7° giorno (1 misurazione della TC/die)</p> <p><i>Gold standard</i> per la rilevazione della TC: misurazione ascellare con termometro elettrico digitale (Tasc) secondo le indicazioni della <i>American Accademy of Pediatrics</i></p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> neonati nati in ambiente extraospedaliero (domicilio)</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> Rifiuto dei genitori alla partecipazione allo studio, ricovero ospedaliero</p> <p><u>Definizione di ipotermia:</u> Tasc con termometro elettrico digitale < 35°C</p> <p><u>Durata dello studio:</u> Gennaio-Febbraio 2005</p>	<p>Confronto fra la TC registrata attraverso ThermoSpot a cristalli liquidi e Tasc rilavata con termometro digitale per la valutazione dell'ipotermia in neonati (a domicilio)</p>	<p>complessivamente 180 osservazioni (Tasc vs ThermoSpot):</p> <ul style="list-style-type: none"> • La misurazione ascellare ha rilevato ipotermia in 8 casi (4%), verificatesi in 8 bambini diversi (25% dei neonati dello studio). Il 75% di questi episodi è stato osservato nel 1° giorno di vita • 1 caso di FN al ThermoSpot che ha registrato normotermia e invece alla Tasc è risultata ipotermia • 5 casi di FP al ThermoSpot • <u>ThermoSpot: Sensibilità: 88%; Specificità: 97% (Valore predittivo negativo ipotermia 99%; Valore predittivo positivo di ipotermia: 58%)</u> <p>Non segnalati eventi avversi dall'applicazione cutanea del ThermoSpot</p> <p>In 4 occasioni è stato necessario il riposizionamento del termometro</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> Non è stato condotto in cieco</p> <p>Campione dello studio limitato</p> <p>Registrazione della TC da parte di personale non medico o paramedico</p> <p><u>Conclusioni:</u> Metodologia di monitoraggio continuo della TC relativamente non invasiva, utile per il controllo dell'ipotermia neonatale in paesi in via di sviluppo (considerati a maggior rischio)</p> <p><i>Performance</i> del ThermoSpot soddisfacente (Sensibilità 88%) se impiegata personale non sanitario</p>
---	---------------------------	--	--	---	--

FN: Falsi negativi; FOP: falsi Positivi; TC: temperatura cutanea; Tasc: temperatura ascellare

Quesito n° 1 "Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?"						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Teng CL. <i>et al.</i> <u>J Trop Pediatr.</u> 2008 Feb;54(1):70-3. Epub 2007 Nov 25	Revisione sistematica		<p><u>Popolazione della review:</u> 10 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> non riportati nell'abstract</p>	Valutare l'accuratezza della rilevazione materna della febbre attraverso la palpazione	<p><u>Metanalisi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilità 89% • Specificità 50% 	<p><u>Llimiti:</u> ampia eterogeneità degli studi inclusi nella metanalisi; dati difficilmente interpretabili</p> <p><u>Conclusioni:</u> La diffusa pratica materna di rilevare variazioni di TC del proprio bambino attraverso il tatto è forse più accurata nell'escludere la presenza di febbre</p>

Quesito n° 1 “Come deve essere misurata la temperatura in età pediatrica (sito e tipo di dispositivo)?						
<i>Autore</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Qualità dello studio</i>	<i>Popolazione</i>	<i>Outcomes Misurati</i>	<i>Risultati ed Intervalli di confidenza / p</i>	<i>Commenti</i>
Osio CE <i>et al.</i> <u>Minerva Pediatr.</u> 2007 Aug;59(4):32-36	Studio comparativo		<p><u>Popolazione dello studio:</u> 90 bambini</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> Suddivisione della popolazione dello studi in 3 fasce d'età: 1) Gruppo 1: bambini < 1 anno 2) Gruppo 2: bambini 1-5 anni 3) Gruppo 3: bambini >5 anni</p> <p>Misurazione della TC in 3 siti (ascellare, sede frontale ed ombelicale) con termometri standard e con il termometro ad infrarossi cutaneo (senza bisogno di contatto)</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini ricoverati o visitati ambulatorialmente alla seconda Clinica Pediatrica dell'Università di Milano</p>	Valutare l'accuratezza della misurazione della TC attraverso termometro ad infrarossi (senza contatto) vs termometri convenzionali	<ul style="list-style-type: none"> Correlazione fra le misurazioni della TC, nei 3 diversi siti corporei, rilevata da termometro cutaneo ad infrarossi statisticamente significativa rispetto a le misurazioni ricavate con i tradizionali termometri 	<p><u>Limiti dello studio:</u> Campione limitato</p> <p><u>Nell'abstract non vengono specificati quali siano i termometri convenzionali</u></p> <p><u>Conclusioni:</u> Misurazione della TC con Termometro ad infrarossi cutaneo senza contatto riproducibile e accurata ne i 3 siti corporei testati</p>

TA: temperatura auricolare; TC: temperatura corporea; Tasc: temperatura ascellare

Quesito n° 2 “Come considerare la febbre misurata dalla madre?”						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
1) Blumenthal I. Family Practice 1998;15:51 3-518	Osservazionale prospettico		<p><u>Popolazione totale:</u> 392 genitori</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> intervista tramite somministrazione di un questionario ai genitori</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> non conoscenza della lingua inglese, risposta multipla alle domande del questionario</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 6 mesi</p>	Conoscenza, e gestione del sintomo febbre da parte dei genitori di un bambino febbrile.	<p>¾ della popolazione intervistata (71%) ritiene che la misurazione della TC con termometro sia una metodica più accurata rispetto alla rilevazione tattile di temperatura febbrile</p> <p>Il 47% dei termometri impiegati a domicilio sono strisce colorimetriche cutanee, sebbene il 37.7% della popolazione non possieda a domicilio un termometro</p> <p>Il 13% impiega termometro in vetro a mercurio classico e l'8% un termometro elettronico</p> <p>Il 50.2% della popolazione non conosce quanto tempo è necessario mantenere in sede il termometro a mercurio, il 40.8% ritiene opportuna una rilevazione della TC dopo 1-3 minuti di permanenza del termometro in sede.</p> <p>L'82% della popolazione ritiene il termometro a mercurio classico come uno strumento non sicuro.</p> <p><u>SEDE di rilevazione delle TC:</u> secondo l'83,5% dei genitori in un bambino con < 3 anni la sede ottimale è ascellare, rettale per il 32,5% dei genitori ed orale per il 31%</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> esclusione dallo studio dei genitori con mancata conoscenza della lingua inglese, i risultati pertanto non sono generalizzabili per tutte le etnie e classi socioeconomiche</p> <p><u>Conclusioni:</u> Scarse conoscenze nella popolazione britannica sulla febbre e sul suo trattamento. La maggior parte dei genitori non considera un intervento terapeutico l'impiego dei mezzi di contenimento fisico della TC</p>

					<p><u>Percezione delle febbre:</u> il 39.7% considera un TC di 37°C normale, mentre il 24,4° considera la stessa TC di 37°C come febbre ed il 24% crede sia necessario l'impiego di un antipiretico a tali temperature corporee</p> <p><u>Trattamento della febbre:</u> il 63.9 % dei genitori impiegherebbe sia spugnature tiepide che antipiretici; il 28,4% ricorrerebbe solamente agli antipiretici, mentre il 6% solamente alle spugnature tiepide. Il 45.9% dei genitori pensa che un bambino con febbre debba essere visitato da un dottore ed il 26% ritiene che in caso di febbre elevata debba essere ricoverato in ospedale</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Quesito n° 2 “Come considerare la febbre misurata dalla madre?”

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
2) Crocetti MB <i>et al.</i> Pediatrics 2001;107:1 241-1246	Osservazionale		<p><u>Popolazione dello studio:</u> 340 genitori in U.S. di bambini visitati in 2 ospedali pediatrici per visite di controllo patologia acuta in atto, <u>intervistati sottoponendo loro un questionario sulla febbre</u></p> <p><u>2 popolazioni provenienti dai 2 ospedali: 57% razza nera, 39% razza bianca</u></p>	Raccolta dei seguenti dati: frequenza di rilevazione a domicilio della TC, trattamento a domicilio della febbre, eventuali esami di laboratorio effettuati, terapia effettuata a domicilio	IL 25% dei genitori somministra antipiretici per TC _≤ 37.8°C; il 18% impiega mezzi di contenimento fisico della TC. Il 73% dei genitori impiega le spugnature tiepide come mezzo fisico di contenimento della TC, che nei 2/3 dei casi sono effettuate in modo non corretto . Il 26% dei genitori impiega alternativamente acetaminophene ed ibuprofene. Il 29% della popolazione che impiega in modo non corretto antipiretici ha risposto	<p><u>Limiti dello studio:</u> Studio condotto su 2 popolazioni diverse afferite a 2 ospedali diversi, risultati non generalizzabili</p> <p>Non sono ben specificati gli <i>items</i> del questionario</p> <p><u>Conclusioni:</u> Diffusa <i>fever-phobia</i> fra i</p>

		<p>84% della popolazione intervistata erano le madri dei bambini, età media 32 anni (± 10). <u>Durata dello studio:</u> 4 mesi</p> <p>Il questionario è strutturato con 29 <i>items</i> inerenti conoscenza della febbre, trattamento e <i>management</i> del bambino febbrile</p>	<p>incorrettamente di seguire quanto indicato nelle linee guida dell' American Academy of Pediatrics</p> <p>183 genitori hanno affermato di somministrare ibuprofene a dosaggi ravvicinati rispetto a quanto consigliato (44% somministrano ibuprofene a 5 ore dall'ultima dose) mentre 268 genitori hanno affermato la stessa cosa per acetaminofene (14% impiegano paracetamolo ogni 3 ore)</p> <p>Totale visite mediche richieste per febbre: 539, il 55% delle quali in un dipartimento di emergenza. Nel 12% dei casi si trattava di bambini < 3 mesi e nel 75% dei casi fra 3 e 6 mesi.</p> <p>Durante queste visite in almeno 1 occasione sono stati somministrati antipiretici per l'85% dei casi ed effettuati esami ematici nel 53% dei casi, mentre per il 60% dei bambini è stata prescritta terapia antibiotica per via orale e 12% per via intramuscolare.</p> <p>Due diagnosi più comuni: otite media ed infezione virale</p>	<p>genitori, diffusione dell'impiego di ibuprofene ed acetaminofene in modo alternato in circa ¼ della popolazione dello studio negli ultimi anni.</p> <p>Nelle ultime 2 decadi è osservata un maggior tendenza ad impiegare antipiretico anche per TC nel range della norma (<37.8°C)</p>
--	--	--	---	---

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
3) Porter RJ Emerg MED	Quesito n° 2 Osservazionale prospett	Come considerare la febbre misurata dalla madre?	Popolazione dello studio: 92 genitori o tutori	Valutazione nei genitori: <ul style="list-style-type: none"> Capacità di 	39.1% dei soggetti è stato valutato capace di misurare correttamente la TC al proprio bambino con	<u>Conclusioni:</u>

2000;19:1-4	ico		<p><u>Criteri di inclusione:</u> genitori di bambini con età < 36 mesi, condotti ad un dipartimento di emergenza o clinica pediatrica. Definizione di febbre: TR (misurata dopo permanenza del termometro a mercurio o digitale per tempo > 2 minuti nel retto) di 101.0-102.0° F</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> partecipanti condotti per una seconda volta nello stesso Ospedale e quindi già inclusi nello studio</p>	<p>lettura di una scala Fahrenheit fra 101-102°F</p> <ul style="list-style-type: none"> • della capacità di misurazione della TC al proprio bambino (TR nei bambini con meno di 2 anni di età) • della TC considerata febbrile • della TC alla quale considerano necessario l'impiego dell'antipiretico <p>Correlazione delle risposte date con il livello di educazione e l'età dei genitori</p> <p>La rilevazione ascellare della TC è stata considerata non corretta.</p> <p>Il corretto uso di antipiretici è stato considerato se calcolato in relazione al peso corporeo del</p>	<p>termometro a mercurio, mentre il 56,6% dei genitori è capace di leggere correttamente la TC rilevata dal termometro. Il 30.4% della popolazione dello studio è stato capace sia di misurare che leggere correttamente la TC del proprio bambino (TC media al quale iniziare antipiretico indicata è stata 100.4° ± 1.7°F; range 94-110°F)</p> <p>Il 72.8% dei genitori ha descritto correttamente il trattamento antipiretico da effettuare in caso di febbre e complessivamente il 29.3% dei genitori è stato ritenuto capace di misurare, leggere e trattare correttamente la febbre 48% dei soggetti (52.2%) ritiene correttamente come febbre una TC 100°-102° F (range 96-105°F); mentre il 22,8% dei genitori hanno diagnosticato febbre per TC < 100° F ed il 20.7% dei genitori avrebbe impiegato un antipiretico per questa TC</p> <p>Paracetamolo a dosaggio 10-15 mg/Kg o ibuprofene 8-12 mg/kg è stato considerata un trattamento antipiretico corretto. Non è stato considerato corretto l'impiego di bagni in acqua fredda e spugnature con alcool</p> <p>Non differenze significative per età e grado di istruzione dei genitori sulla capacità di rilevazione, lettura e trattamento della TC del proprio</p>	<p>Necessità di fornire adeguate informazioni scritte sulla modalità di rilevazione della TC e sulla gestione a domicilio del bambino febbrile ad esempio ad ogni dimissione ospedaliera</p>
-------------	-----	--	--	--	---	--

				bambino: di 10-15 mg/Kg per paracetamolo o 8-12 mg/kg per ibuprofene	bambino. Non differenze significative sull'abilità di rilevazione e lettura della TC con termometro a mercurio vs termometro digitale	
Quesito n° 2 “Come considerare la febbre misurata dalla madre?”						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
4) Sarrell M <i>et al.</i> Patient Education and Counseling 2002;46:61-65	Osservazionale	1	<p><u>Popolazione dello studio:</u> 2059 pediatri, infermieri e genitori hanno compilato un questionario per la gestione del sintomo febbre nei bambini</p> <p><u>Complessivamente:</u> 1000 genitori 1000 medici (pediatri internisti, pediatri di famiglia e medici generici) 500 infermieri</p> <p>Criteri di inclusione: 1 genitore ogni 3 afferenti ad un centro pediatrico o in attesa di visita da pediatra di famiglia, nei mesi autunnali del 1999. Medici in numero di 1000 selezionati a <i>random</i>. La metà degli infermieri è stata scelta da ambiente lavorativo ospedaliero e l'altra metà dal personale impiegato sul territorio</p>	<p>Conoscenza e gestione della febbre da tramite risposta al questionario con i seguenti <i>items</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benefici/rischi di un basso grado di febbre (37-38°C) • Necessità di trattare bambini con febbre <38°C, senza nessun segno evidente di malattia • Necessità di svegliare un bambino con febbre senza altri segni di malattia per somministrare antipiretico • TC al quale è 	<p>Complessivamente il 59.8% della popolazione dello studio ritiene la febbre come meccanismo di difesa dell'organismo, differenza significativa fra i 3 gruppi dello studio (medici 85.8% vs infermieri 63.9% e genitori 43,1%, p<0.001)</p> <p>Il 62,7% dei genitori ritiene necessario impiegare un antipiretico per TC <38 °C, in assenza di altri segni di malattia (medici nel 10.8% dei casi ed infermieri nel 30.2%; P<0.0001)</p> <p><u>Terapia antipiretica</u> :per il 92.3% dei medici e l'84% degli infermieri va iniziata per TC fra 38-40 °C, mentre il 38,8% dei genitori impiegherebbe antipiretici per TC fra 37-38 °C.</p> <p>Il 65.5% dei genitori ritiene necessario svegliare il proprio bambino per somministrare antipiretici vs 53% degli infermieri e 26.9% dei medici (P<0.0001)</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> possibile <i>bias</i> per presenza di risposte mancanti nel questionario. Tasso di risposta per i medici del 64.4%</p> <p>Nessuna assistenza è stata fornita ai genitori durante la compilazione del questionario</p> <p><u>Conclusioni:</u> Nel personale infermieristico è meno diffuso il concetto di febbre come forma di difesa dell'organismo rispetto alla popolazione medica arruolata nello studio. Inoltre spesso non viene proseguita a domicilio la campagna educativa per i genitori, iniziata durante il ricovero in ospedale del</p>

			<p>criteri di esclusione: genitori di bambini con meno di 3 mesi</p>	<p>necessario cominciare terapia con paracetamolo in bambini > 3 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rischi correlati al mancato trattamento della febbre: convulsioni, danni cerebrali, morte • Metodi impiegati per il calcolo della dose di paracetamolo da somministrare 	<p>Le convulsioni febbrili rappresentano un motivo all'impiego di antipiretici per l'8.7% dei medici, 20% dei genitori e 34.3% degli infermieri. Danni cerebrali indotti da febbre sono considerati possibili nel 7.2% dei medici vs 11.8 % degli infermieri e 24% dei genitori.</p> <p>Modalità di calcolo del dosaggio di antipiretici: in base al peso corporeo per il 71.4% dei medici e 58.8% degli infermieri vs il 30,1% dei genitori. Il 18.2% dei genitori calcola il dosaggio in base all'età del bambino ed il 31.5% in relazioni a quanto indicato nel foglietto illustrativo del farmaco</p>	<p>proprio bambino, sul ruolo "protettivo della febbre" e il corretto impiego della terapia antipiretica</p> <p>Necessaria implementazione dell'informazione da fornire ai genitori sul ruolo della febbre e sulla gestione del bambino febbrile a domicilio, anche per limitare l'accesso non corretto alle strutture sanitarie</p>
--	--	--	--	---	---	--

Quesito n° 2 “Come considerare la febbre misurata dalla madre?”					
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p Commenti
5) Walsh A. et al. J Adv Nurs 2006;217-227	Revisione narrativa	4	<p><u>Criteri di inclusione:</u> studi pubblicati dal 1980 al Novembre 2004, ricavati consultando Meline, CINHL, PsycINFO, PsycARTICLES and Web of Science <i>databases</i> secondo le parole chiave febbre, bambino, genitori, educazione, conoscenza e credenze comuni, antipiretici combinate fra loro.</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> studi non in lingua inglese, con campione dello studio limitato (<30 bambini), riguardanti febbre in corso di alcune particolari malattie infettive (esempio meningite o malaria)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Conoscenza da parte dei genitori del sintomo febbre • Gestione pratica del sintomo febbre • Fonti di informazione sulla febbre e <i>management</i> del bambino febbrile per i genitori • Interventi educazionali per la gestione del bambino con febbre 	<p><u>Conoscenza della febbre</u> Scarsa conoscenza della definizione di una TC normale nei genitori (range 35-37.2°C). La maggior parte dei genitori non si aspetta che la TC del proprio bambino possa aumentare in una giornata di caldo intenso.</p> <p>La TC più comunemente riportata come febbre è 38°C (range 37.0-39.0). Febbre elevata è generalmente definita una TC di 39°C sebbene qualche genitori definisca febbre elevata una TC fra 39-40°C. Nel 1980 il 48% dei genitori riteneva che una febbre non trattata potesse determinare valori di TC fino a 41.7-43.3°C.</p> <p>Relazione inversa fra età del bambino e livello di TC considerato come febbre (genitori di figli più piccoli considerano febbre per livelli di temperatura maggiori, rispetto a genitori di figli più grandi).</p> <p>Non differenze in termini di definizione della febbre in genitori di classi culturali diverse</p> <p><u>Antipiretici:</u> Il 65% dei genitori è a conoscenza di una concentrazione di paracetamolo differente fra supposte e sciroppo. Il 20% dei genitori ritiene il paracetamolo capace di prevenire convulsioni febbrili o nel 28% dei casi di evitare danni cerebrali indotti da febbre</p> <p>Il 62% dei genitori è a conoscenza che un sovradosaggio di paracetamolo può essere pericoloso per il proprio bambino, ma solo nel 26% dei casi conosce la possibilità di un danno epatico.</p>

				<p>Il 45% dei genitori si aspetta una riduzione della TC dopo impiego di paracetamolo a valori normali per una durata maggiore rispetto al normale periodo terapeutico farmacologico</p> <p>Sottodosaggio di antipiretici è più comune in bambini più piccoli e di basso peso. Nel 2001 il 47-49% dei bambini condotti al pronto soccorso aveva ricevuto dosaggi corretti di antipiretici a domicilio</p> <p>Nel 2004 la dose media di paracetamolo somministrata dai genitori è stata di 8.3 mg/Kg/dose, Più frequenti cause di errori nel dosaggio antipiretici: impiego di cucchiaino invece dei dosatori acclusi alla confezione, non adeguamento del dosaggio al peso corporeo del bambino, mancata conoscenza di concentrazioni farmacologiche diverse, dello stesso farmaco, nelle formulazioni in supposta o sciroppo. <u>Alternanza antipiretici</u>: nel 27% dei genitori se la febbre non risponde ad un antipiretico, dopo 1-2 ore ricorrono all'impiego di un secondo antipiretico <u>Fattori di rischio per non corretto dosaggio antipiretici</u>:basso livello socio culturale dei genitori, giovane età (15-30 anni)</p> <p><u>Misurazione della TC</u>: Il 38-44% dei genitori non ha un termometro in casa. Pratica comune di rilevazione della TC anche ogni ora, sebbene solo il 30-46% dei genitori sia capace di misurare e leggerla correttamente.</p> <p><u>Antipiretici</u>: il loro impiego nel <i>management</i> del bambino con febbre è salito dal 67% nel 1980 al 97% nel 2002. Nel 1980 il 67% dei genitori somministrava antipiretici anche in TC nel range della norma, tale percentuale è scesa al 23% nel 2001.</p> <p><u>Limitazioni</u>: Genitori selezionati in pronto soccorso e dati scarsamente generalizzabili Non sono disponibili dati su studi longitudinali. Gli <i>items</i> erano variabili nei diversi studi della <i>review</i>: solo 1 studio compara i propri risultati impiegando <i>items</i> di un precedente lavoro. Mancanza in genere di accuratezza nella modalità di raccolta dati, analisi statistica.</p>
--	--	--	--	--

				<p><u>Interventi educazionali:</u> Negli ultimi anni sono aumentati gli interventi educazionali che hanno ridotto in modo efficace l'accesso alle strutture sanitarie inappropriate..</p> <p><u>Conclusioni:</u> Nelle ultime 2 decadi si sono osservati solo scarsi cambiamenti da parte dei genitori in merito alla conoscenza e gestione del sintomo febbre. E' diffuso l'impiego di farmaci antifebbrili anche per temperature febbrili moderate. L'incidenza di sovradosaggio da antipiretici è quasi triplicata negli ultimi 20 anni, in particolare in seguito alla diffusione della pratica di alternanza non corretta di 2 antipiretici. Persiste nel tempo la <i>fever-phobia</i> da parte dei genitori. La decisione di accesso alle strutture sanitarie nel bambino febbrile è spesso determinata anche da un'accurata rilevazione della TC ed impiego di antipiretici sotto-dosati. Necessità di fornire maggiori informazioni ai genitori.</p>
--	--	--	--	---

Quesito n° 3 “E’ appropriato l’uso di mezzi di contenimento fisico per ridurre la temperatura corporea?”						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
1) Hunter J. et al. Archives of Disease in Childhood 1973;48:313-315	Trial randomizzato controllato	1	<p><u>Popolazione totale:</u> 67 bambini di età fra 6 mesi-5 anni</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> 5 gruppi corrispondenti a 5 diversi tipi di trattamento (somministrazione di una singola dose di farmaco)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gruppo 1:</u> Placebo (2,5-5 mL) • <u>Gruppo 2:</u> Acido acetilsalicilico (5-12 mg/Kg) • <u>Gruppo 3:</u> Paracetamolo (5-10 mg/Kg) • <u>Gruppo 4:</u> Paracetamolo+ spugnature tiepide (5-12 mg/Kg) • <u>Gruppo 5:</u> Spugnature tiepide (con acqua a 30 °C) <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini con febbre (TR >39.5 °C o TO ≥ 39 °C)</p>	Durante il <i>follow-up</i> registrazione ogni 30 minuti di TC (Temperatura Rettale), frequenza respiratorie (FR), frequenza cardiaca (FC), segni di <i>discomfort</i>	<p>Non significativa risposta positiva dopo impiego di paracetamolo in 6 pazienti, successiva randomizzazione dei restanti bambini in questo gruppo negli altri 4 gruppi</p> <p>I Gruppi 3,2 e 4 hanno mostrato una differenza significativa vs gruppo 1 (P=0.001;P=0.005;P=0.001)</p> <p>Spugnature tiepide isolate hanno mostrato effetti non statisticamente significativi rispetto al placebo (P=0.05)</p> <p>Non differenze significative fra Paracetamolo e Paracetamolo+spugnature tiepide in termini di riduzione della TC</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> Campione dello studio limitato,</p> <p><u>Conclusioni:</u> L’impiego di mezzi di contenimento fisico della temperatura (spugnature tiepide) non ha effetti antipiretici superiori all’impiego di farmaci specifici, inoltre la combinazione di farmaci antipiretici con le spugnature tiepide non determina benefici aggiuntivi</p>

			<p><u>Criteria di esclusione:</u> bambini con gastroenterite, disidratazione, antibioticoterapia necessaria al momento dell'arruolamento allo studio, mancato osservazione per almeno 4 ore del paziente, convulsioni febbrili</p>			
--	--	--	--	--	--	--

TR:
temperatur
a rettale;
TO:
temperatur
a orale; TC:
temperatur
a corporea

Quesito n° 3 “E’ appropriato l’uso di mezzi di contenimento fisico per ridurre la temperatura corporea?”

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
2) Kinmonth A. <i>et al.</i> BMJ 1992; 305: 1134- 1136	Trial randomi zzato controlla to	2	<p>Popolazione totale: 52 bambini di età fra 3mesi-5 anni</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> _4 gruppi di trattamento della febbre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Gruppo 1:</u> spogliare il proprio bambino e farlo soggiornare in stanza tiepida solo con pannolino o veste leggera (ad una temperatura gradevole per 	<p>Riduzione della TC dopo 4 ore</p> <p>Tolleranza al trattamento secondo i genitori e i bambini (misurata tramite la scala Likert)</p>	<p>Durata media delle spugnature tiepide nel gruppo 2 di 9 minuti (1- 82 min) con acqua a temperatura media iniziale di 37.1 °C (32-41.9°C) e finale di 34.7°C (32.2-39.2°C)</p> <p>Il tempo medio di permanenza della TC<37.2°C è maggiore per il Gruppo 3 e Gruppo 4 (Paracetamolo durata maggiore dell'effetto antipiretico di 1 ora e 30 minuti rispetto al Gruppo 1)</p> <p>Tempo necessario a raggiungere TC 37.2°C: 70 min per il Gruppo 1; Gruppo 1+ Gruppo 2 25 minuti; Gruppo 3 63 minuti.</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> campione dello studio limitato Follow-up breve</p> <p><u>Conclusioni:</u> L'impiego di paracetamolo ha efficacia antipiretica superiore rispetto all'impiego di mezzi di contenimento fisico della TC. Paracetamolo è stato il trattamento preferito da genitori e bambini. Le spugnature tiepide sono state associate più</p>

			<p>un adulto tale di soggiornarvi nudo). Far bere frequentemente liquidi freddi al bambino</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gruppo 2</u> : spugnature tiepide per 10-20 minuti, o fino a raggiungiment o di benessere del bambino • <u>Gruppo3:</u> <u>paracetamolo</u> 5ml per os per 1-2 volte • <u>Gruppo4:</u> <u>Paracetamolo</u> <u>+spugnature tiepide</u> <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini con febbre (temperatura ascellare 37.8-40 °C)</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> Temperatura ascellare >40 °C, malattie concomitanti gravi, convulsioni</p>			frequentemente ad <i>discomfort</i>
--	--	--	---	--	--	-------------------------------------

			febbrili, assunzione di antipiretici nelle 4 ore precedenti l'arruolamento allo studio, controindicazioni all'impiego di paracetamolo <u>Durata dello studio:</u> follow-up di 4 ore sotto osservazione infermieristica a domicilio			
--	--	--	---	--	--	--

TC:
temperatur
a corporea

Quesito n° 3 “E’ appropriato l’uso di mezzi di contenimento fisico per ridurre la temperatura corporea?”

Autore	Tipo di studio	Qualit à dello studio	Commenti	Conclusioni	Commenti
3) Purssell E. <i>at al.</i> Arch Dis Child 2000; 82: 238-239	Review narrativa	1	Efficacia delle spugnature tiepide+ paracetamolo vs paracetamolo singolo è variabile: 2 studi non hanno osservato benefici nell'impiego aggiuntivo di spugnature tiepide, mentre 3 studi hanno mostrato un effetto benefico (tuttavia clinicamente non rilevante (con differenza media di TC di 0.4 °C , range 0.1-0.8 °C rispetto al solo impiego di paracetamolo)	La combinazione di spugnature tiepide all'impiego del paracetamolo aggiunge solo minimi benefici antipiretici	<u>Limiti dello studio:</u> non indicati i metodi di estrazione degli studi e il periodo della ricerca bibliografica. <u>Conclusioni:</u> Spogliare i bambini ha minore efficacia di contenimento della TC rispetto all' impiego dell'antipiretico. Non vi è accordo sui segni di discomfort del bambino ed il pianto non è sempre considerato

					come un segno di malessere generale. Tuttavia il paracetamolo appare essere un intervento terapeutico meglio tollerato rispetto ai mezzi di contenimento fisico della TC
--	--	--	--	--	--

Quesito n° 3 “E’ appropriato l’uso di mezzi di contenimento fisico per ridurre la temperatura corporea?”						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
4) Newman J. Can med assoc j 1985;132:641-642	Trial randomizzato controllato	2	<p><u>Popolazione totale:</u> 130 bambini di età 0.25 -2 anni</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> <u>Gruppi 1: (73 bambini)</u> antipiretico + spugnature tiepide per 20 minuti <u>Gruppo2: (57 bambini)</u> antipiretico. I bambini sono stati spogliati dei loro vestiti</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini con TC\geq 39°C, visitati al PS (TR con termometro a mercurio)</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> assunzione di antibiotici prima dell’arruolamento</p>	<p>Misurazione della TC dopo 30 min dall’inizio delle spugnature tiepide e 50 min dopo iniziale lettura della TC nel gruppo 1 e 2 .</p> <p>Somministrazione di acetaminophene o acido acetilsalicilico dopo la prima misurazione della TC (5-10 mg/Kg)</p>	<p>Non differenze significative in termini di riduzione della TC fra i 2 gruppi di trattamento.</p> <p>Arruolati 137 bambini, in 7 bambini interruzione della spugnature tiepide con esclusione dallo studio.</p> <p>Decremento della TC maggiore di 0.16°C nel gruppo 1 rispetto al controllo con solo impiego di antipiretico. Differenza non statisticamente significativa fra i 2 gruppi in termini di gradi di variazione della TC ed intervalli di misurazione della TC (variazione della TC gruppo 1 -1.06\pm0.61 vs gruppo 2 -0.92\pm0.57)</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> scarsa numerosità, non in doppio cieco, utilizzo acido acetil-salicilico , oggi controindicato nel bambino febbrile</p> <p><u>Conclusioni:</u> Impiego delle spugnature non consigliato di routine.</p>

			allo studio, malattia grave			
			<u>Durata dello studio:</u> Settembre-Ottobre 1980			

TC: temperatura corporea, TR : temperatura rettale.

Seconda sottocommissione

Quesito n° 1 “ E' indicato l'uso di antipiretici nel bambino febbrile? “							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Descrizione degli studi	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Meremikwm M. Cochrane database of systematic reviews 2002; 2:1-25	Revisione sistematica	2	<p><u>Criteria di Inclusione:</u> Studi randomizzati o quasi-randomizzati condotti su bambini con febbre di origine infettiva nei quali si paragonasse:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) paracetamolo con placebo o nessun trattamento 2) paracetamolo con mezzi di contenimento fisico della TC <p>ricercati attraverso il metodo standard: <i>Cochrane Infectious Disease Group methods used in reviews</i></p> <p><u>Studi estrapolati:</u> 12</p> <p><u>Criteria di esclusione:</u> -tutti gli studi non randomizzati. - studi che avevano reclutato solamente</p>	<p><u>Outcome primario:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> a) tempo di <i>clearance</i> della febbre dal tempo di somministrazione e del farmaco (T0) a TC<37,5°C b) numero di bambini con convulsioni febbrili <p><u>Outcomes secondari:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. tasso di riduzione della TC fra 30 min-6 h dopo la somministrazione e del farmaco (°C/h) 2. proporzione di bambini apiretici dopo 1-2-6 ore dal trattamento 3. Proporzione di bambini con 	<p><u>Publicazioni rilevanti:</u> 91 <u>Totale studi estrapolati :</u> 12; numero complessivo bambini: 1509 <u>7 trials valutavano stretta fascia d'età:</u> bambini < 6 anni</p> <p><u>Rilevazione della temperatura:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> a) termometro elettronico (6 studi) b) termometro a mercurio (2 studi) c) metodo non menzionato per (4 studi) <p><u>Sito di rilevamento della TC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - orale (2 studi) - rettale (6 studi) - ascellare (2 studi) - non menzionato (2 studi) 	<p><u>1) PARACETAMOLO VS PLACEBO</u> <u>Outcome primario:</u> a).valutato solo in 1 studio (34,7 h gruppo paracetamolo vs 36,1 h gruppo placebo); differenza non statisticamente significativa b).no casi di convulsioni febbrili</p> <p><u>Outcomes secondari</u> 2. valutato in un solo studio 3. non valutato in nessuno studio 4. valutato da un solo studio</p> <p>Riportata significativa riduzione della febbre nel gruppo di trattamento con paracetamolo a 2 h dalla somministrazione del farmaco rispetto a</p>	<p>Esistono in letteratura pochi studi che comparino il paracetamolo vs placebo o mezzi di contenimento o fisico. Molti di questi lavori sono caratterizzati spesso da dati incompleti, carenza di informazioni che ne esplichino la metodologia impiegata. inoltre, gli <i>outcomes</i> analizzati</p>

		<p>bambini con anamnesi positiva per convulsioni</p> <p>-fallimento nel soddisfare gli <i>outcomes</i> principali della <i>review</i></p> <p>-assenza di gruppo di controllo (placebo o mezzi fisici)</p> <p>-Studi con inclusione anche di partecipanti adulti</p> <p><u>Popolazione degli studi:</u> bambini 1 mese-15 anni, con febbre</p> <p><u>Definizione delle febbre:</u> TC\geq37,5°C con misurazione ascellare; TC \geq38°C (rettale)</p> <p><u>Tipi di trattamento valutati:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - intervento: Paracetamolo - controllo: placebo o mezzi di contenimento fisico della TC 	<p>sintomi associati (malessere, brividi, anoressia, vomito, irritabilità, cefalea, mialgia) risolti a 6 h dal trattamento</p> <p>4. numero di eventi avversi</p> <p>5. numero di genitori insoddisfatti del trattamento effettuato</p>	<p><u>Studi di confronto paracetamolo-placebo:</u> 7</p> <p><u>Studi comparazione paracetamolo-mezzi fisici:</u> 5</p> <p>Sono stati valutati sia studi con singola dose paracetamolo (n 9) che studi condotti con dosi multiple (n 3)</p> <p><u>Dosaggio Paracetamolo</u> compreso fra 8-15 mg/Kg/dose PO (solo 1 studio utilizza la via rettale)</p> <p><u>Mezzi di contenimento fisico della TC:</u> - le spugnature tiepide sono state le più frequentemente usate (ogni 20 min)</p>	<p>placebo (RR 21,54; 95% IC 1,39-334,01)</p> <p>Sebbene nessuno studio fornisse dati rilevanti sulla riduzione dei sintomi associati alla febbre, due studi hanno mostrato che il tempo di risoluzione dei sintomi non è stato statisticamente diverso far paracetamolo e placebo in 6 giorni di <i>follow-up</i></p> <p><u>Eventi avversi:</u> in una meta analisi con 254 partecipanti si è osservata una simile incidenza di eventi avversi fra paracetamolo (9/130) e placebo (4/124) RR=1,84; 95% IC 0,56-5,18</p> <p>2) <u>PARACETAMOLO VS MEZZI DI CONTENIMENTO FISICO</u></p> <p><u>Outcome primario</u> a) valutato da 1 studio: non differenze significative nella <i>clearance</i> della febbre b) 1 studio riporta 1 caso di convulsioni febbrili nel gruppo di</p>	<p>risultano ampliamenti e variabili da studio a studio. Non è quindi chiarimento emerso da questa review sistematica se il paracetamolo abbia efficacia superiore al placebo, o mezzi di contenimento fisico della TC, in termini di capacità antipiretica e riduzione del rischio di convulsioni febbrili</p>
--	--	---	--	---	---	---

						<p>impiego dei mezzi fisici e nessun caso nel gruppo con paracetamolo; differenza non significativa (RR=0,33; 95%IC 0,01-7,95)</p> <p><u>Outcomes secondari</u></p> <p><u>2.</u> criterio valutato in 2 studi: solamente in 1 studio si è riscontrato dopo 1 h dalla somministrazione del farmaco una differenza significativa a favore del gruppo con paracetamolo (RD=0,57; 95%IC 0,41-0,74)</p> <p><u>4.</u> in 2 studi si è valutata l'incidenza di eventi avversi che è risultata priva di differenze significative nei 2 gruppi. (RR 0,26; 95% IC 0,07-1,01)</p>
--	--	--	--	--	--	--

Quesito n° 4 “ Il grado di febbre è correlato alla gravità della patologia ? “						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
1) Trauner WB. <i>et al.</i> Pediatrics 2006;118:34-40	Osservazionale prospettico		<p><u>Popolazione totale:</u> 103 bambini con iperpiressia</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> tutti bambini giunti al PS pediatrico con TR>106°F (41.1 °C) con <18 anni</p> <p>Monitoraggio clinico di tutti i bambini per possibili segni di infezione virale: rinorrea, vomito, diarrea, congiuntivite. Al momento dell'arruolamento sono stati prelevati a tutti i bambini: esami ematici, emocoltura, coltura virale da tampone su nasofaringe (VRS; virus influenzale A,B, virus parainfluenzali, picornavirus, rinovirus, enterovirus,HSV-1 e HSV-2,VZV,CMV). Esame delle urine ed urinocoltura è stata richiesta in tutti i bambini con <2anni senza evidenti causa di febbre o con sintomatologia urinaria (disuria,, precedenti infezioni delle vie urinarie, poliuria) o malformazioni renali. In caso di sospetta</p>	Rischio di severa infezione batterica in relazione alla presenza di iperpiressia ed al quadro clinico	<p>Complessivamente 130 828 visite pediatriche al PS, di queste 103 bambini hanno iperpiressia, 20 dei quali con infezione batterica severa sottostante e 22 con esami di laboratorio compatibili per infezione virale .</p> <p>Conta GB media : 15.000 cell per mm³ (range 9.6-22.0).</p> <p><u>Diagnosi:</u> 20 bambini (18.4%) hanno presentato colture positive per infezione batterica severa, incluso 1 bambino con infezione batterica e virale contemporaneamente. Di questi, 11 hanno avuto batteriemia in particolare in 2 casi secondaria a infezione delle vie urinarie ed in altri 2 casi da infezione del CVC. 8 bambini hanno avuto una infezione delle vie urinarie, uno dei quali con 3 mesi di vita che ha sviluppato anche una meningite 1 bambino di 4 anni con distrofia muscolare con sindrome neutropenia ed apparente shock settico. 1 bambino con tampone nasofaringeo positivo per VRS ed emocoltura positiva per Streptococco alfa emolitico. 2 soggetti hanno RX positivo per polmonite e emocoltura positiva per Streptococco pneumoniae</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> Campione dello studio limitato. Studio eseguito precedentemente alla diffusione vaccino antipneumococco coniugato. Non è stato raccolto lo stato vaccinale dei bambini al momento dell'arruolamento</p> <p><u>Conclusioni:</u> I bambini con iperpiressia hanno identico rischio per infezione batterica severa o malattia virale sottostante</p> <p>La presentazione clinica non permette di distinguere se un bambino con iperpiressia abbia una malattia batterica grave o una infezione virale sottostante</p>

			<p>meningite è stata eseguita la puntura lombare. RX torace eseguito in caso di sintomatologia respiratoria, sospetto clinico di polmonite, ed in tutti i bambini con < 3 anni e leucocitosi (GB >20.000) senza altra evidente causa di febbre. In caso di diarrea è stata effettuata una coprocultura</p> <p>Età media dei bambini arruolati: 17 mesi (range 3 mesi-16.9 anni). Nessun bambino sotto i 3 mesi di vita è stato visitato per iperpiressia nei 2 anni dello studio</p> <p><u>Criteri di esclusione: non presenti criteri di esclusione</u></p> <p><u>Durata dello studio: 2 anni</u></p>	<p>22 bambini (21.4%) ha presentato esame colturale o test rapido per malattia virale positivo: 7 adenovirus, 1 picornavirus, 2 enterovirus, 6 VRS, % virus dell'influenza A, 1 CMV ed i parainfluenza 3.</p> <p>.</p> <p>.</p> <p><u>Fattori predittivi per infezione batterica severa in iperpiressia:</u> trend in aumentato rischio in malattia batterica per bambini >36 mesi (OR 3.13; 0.98-10.01) La presenza di malattie sottostanti è un fattore di rischio per infezione batterica (OR 3.19; 1.06-9.61). Incidenza di infezione batterica in malattia sottostante è 7/19 (36.8%) vs 13/84 (15.5%) in bambini senza malattia sottostante.</p> <p>Presenza di rinorrea o altri segni virali si associa a ridotto rischio di infezione batterica grave. Tuttavia non è stato trovato nessun elemento predittivo di malattia virale, sebbene la presenza di un segno virale ne rafforzi la presenza (OR 2.08;95%IC 0.56-7.76). Non è stato trovato nessun elemento predittivo di infezione batterica grave o malattia</p>		<p>TR: temperatura rettale; VRS : virus respiratorio sinciziale ; CMV: citomegalovirus, HSV : Herpes simplex virus</p>
--	--	--	---	--	--	--

Quesito n° 4 “ Il grado di febbre è correlato alla gravità della patologia ? “

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studi	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
---------------	-----------------------	----------------------------	--------------------	--------------------------	--	-----------------

		o				
2) Stanley R, <i>et al.</i> Pediatr Emerg care 2005; 21: 291-294	Osserva zionale retrospet tivo	?	<p><u>Popolazione totale:</u> 5279 bambini con < 3 mesi visitati per febbre, 98 con iperpiressia</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> bambini con < di 3 mesi e TC\geq40°C (TR misurata al triade)</p> <p>La prevalenza di infezione batterica grave in bambini con iperpiressia è stata paragonata con la prevalenza di infezione batterica grave in bambini con febbre < 40°C</p> <p>Sono stati eseguiti esami ematici, emocolture, urinocolture, e puntura lombare nel 100% dei pazienti con iperpiressia, inoltre coproculture (11% dei bambini) e radiografia del torace (34% dei bambini)</p>	Determinare la prevalenza di infezione batterica grave in bambini con meno di 3 mesi ed iperpiressia	<p>Dei 5279 bambini visitati per febbre al PS , 98 hanno iperpiressia (1.7%). Età media 58 giorni (range interquartile IQR 36-78 giorni). Temperatura media 40.2°C (IQR 40.0-40.4°C). Valore leucocitario ematico medio: 10.800 cell/μL (IQR 7.900-14.600)</p> <p>Il 38% dei bambini con iperpiressia ha una infezione batterica severa, nel 71% dei casi determinata da infezioni delle vie urinarie Leucociti ematici medi simili nel gruppo di pazienti con iperpiressia ed infezione batterica grave 14.000 vs 12.000 cell/mm³ il gruppo con iperpiressia senza infezione batterica. Età media simile nei due gruppi (54 vs 53 giorni)</p> <p>Prevalenza di infezione batterica grave in bambino con < 3 mesi ed iperpiressia è del 38% (95% IC 27-48%), comparata con quella in bambino con < 3 mesi e febbre <40°C di 8.8% (IC 95% 8.1-9.5%)</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> Campione limitato dello studio. Retrospektivo.</p> <p><u>Conclusioni:</u> Iperpiressia è rara nei bambini con < di 3 mesi. In 1/3 dei casi si associa ad infezione batterica grave sottostante. Possibile considerare nel management del lattante febbrile la presenza di iperpiressia come fattore di rischio per infezione batterica grave.</p>
Quesito n° 4 “ Il grado di febbre è correlato alla gravità della patologia ? “						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti

TC:
tem
pera
tura
corp
orea
,
TR:
tem
pera
tura
retta
le

3) Alpert G, et al. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 161-163	Studio caso controllo retrospettivo	?	<p><u>Popolazione totale:</u> 152 bambini</p> <p><u>Metodo dello studio:</u> iperpiressia se TC\geq41.1 °C <u>Gruppo 1:</u> 76 bambini con iperpiressia <u>Gruppo 2:</u> bambini con TC 39.1-40 °C</p>	testare la relazione fra iperpiressia e batteriemia o malattia batterica grave	<p>Un significativo maggior numero di indagini è stato effettuato nel gruppo di bambini con iperpiressia (RX torace, emocromo con formula leucocitaria, emocoltura, urinocoltura coprocultura; P<0.05)</p> <p>La frequenza di batteriemia ed infezione batterica severa non è stata statisticamente diversa nei 2 gruppi (P<0.05)</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u> <u>retrospettivo; casistica limitata; limiti diagnostici</u></p> <p><u>Conclusioni:</u> La presenza di iperpiressia non merita una attenzione medica maggiore rispetto a quella dedicata ad un bambino con febbre moderata</p>
---	-------------------------------------	---	---	--	---	---

Quesito n° 1 “ E' indicato l'uso di antipiretici nel bambino febbrile? “						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Metabolismo dell'acetaminofene e tossicità	Condizioni cliniche e situazioni che possono aumentare rischio di epatotossicità	Trattamento	Riassunto delle principali Raccomandazioni
American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs 2001;108: 1020-	Linea Guida Pratica	++	<p>La tossicità dell'acetaminofene è legata al suo metabolismo . A dosaggi terapeutici il farmaco è prevalentemente metabolizzato dopo processo di coniugazione con solfato e glucoronide</p> <p>Il 5-10% del farmaco subisce ossidazione dal complesso enzimatico CYPP450, in</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabete mellito 2. Obesità 3. Malnutrizione cronica 4. Digiuno prolungato 5. Storia familiare 	Se sospettato avvelenamento da acetaminofene o epatotossicità acuta da acetaminofene: trattamento precoce con N-AcetylcysteineC (NAC) entro 6-8 ore dall'ingestione + carbone attivo	<ol style="list-style-type: none"> 1) Fornire adeguate informazioni ai genitori sull' impiego del paracetamolo nella gestione del dolore e della febbre (dose, frequenza, durata della terapia) 2) Modalità di somministrazione rettale del farmaco solo dopo consulto medico o in circostanze particolare (vomito o condizioni che impediscano l'assunzione del farmaco per via orale)

1024			<p>metabolita tossico N-acetyl-p-benzochinoneimine (NAPQI). Questo metabolita è poi detossificato dal glutatione ed eliminato nella bile o nelle urine. Se il NADPQI non viene detossificato si può determinare danno epatico con necrosi cellulare.</p> <p>Generalmente l'acetaminofene è un farmaco sicuro per la piccola percentuale di NAPQI che si forma nell'organismo umano, ben controllata dalle riserve di glutatione disponibili</p> <p>Difficile stabilire un dosaggio limite per il rischio di insorgenza di tossicità epatica nei bambini: in letteratura sono presenti dati imprecisi sulla dose ingerita accidentalmente o volontariamente, o sul dosaggio complessivo utilizzato in casi di terapia prolungata.</p> <p><u>Dosaggio minimo odi acetaminofene associato ad epatotossicità:</u> dalla letteratura pediatrica si ricava un <i>range</i> compreso fra 120-150 mg/Kg/dose</p> <p>2 trial riportano <u>insorgenza di epatotossicità anche per dosaggi nel range terapeutico di acetaminofene</u> (Heubi JE J Pediatr 1998;132:22-27; Ueshima</p>	<p>positiva per reazione epatotossica all'acetaminofene</p> <p>6. Infezioni virale concomitante</p> <p>L'obesità, la malnutrizione ed il diabete scarsamente controllato si associano a incrementata attività del complesso enzimatico CYP450, con maggiore formazione del metabolita tossico NAPQI. Nella malnutrizione, inoltre ci sono ridotti livelli di glutatione sintetasi</p> <p>Fare attenzione alle eventuali interazioni farmacologiche e che alterino le vie di eliminazione del farmaco o</p>	<p>NAC in infusione endovenosa rapida (10 h) si associa ad alto rischio di reazioni allergiche ed anafilattiche: angioedema, ipotensione, broncospasmo</p> <p>Periodi di infusione prolungata del NAC (>48 H) si associano a maggiore tollerabilità</p> <p>In caso di tossicità subacuta da acetaminofene per sovradosaggio il trattamento è più complesso: consultare uno specialista tossicologo</p>	<p>2) In bambini con febbre refrattaria, o per quelli con aumentato rischio di epatotossicità, considerare la possibilità di impiego di altri antipiretici o l'uso di mezzi di contenimento fisico della temperatura (sebbene la loro efficacia sia controversa)</p> <p>3) sintomi iniziali di tossicità da acetaminofene sono aspecifici: indicazione ai medici pediatri di considerare in diagnosi differenziale molte malattie anche l'eventuale tossicità da acetaminofene. Anamnesi accurata per ricavare dosaggio complessivo di acetaminofene somministrato al bambino</p> <p>4) acetaminofene è un farmaco sicuro ed il rischio di tossicità è poco frequente, fare tuttavia particolare attenzione nei pazienti a maggior rischio di sviluppare effetti collaterali</p> <p>5) in caso di sospetta tossicità acuta da acetaminofene considerare trattamento precoce con NAC (bassa tossicità e benefici elevati).</p> <p>ALTERNANZA ACETAMINOFENE ED IBUPROFENE</p> <p>I due farmaci utilizzano vie metaboliche diverse ed indipendenti.</p> <p>Scarsa presenza in letteratura di studi sulla efficacia e sicurezza per l'impiego di ibuprofene e paracetamolo in</p>
------	--	--	--	--	---	--

		<p>Y et al. Alcohol Clin Exp Res 1996;20:25A-28A). <u>Esiste infatti una probabile finestra terapeutica stretta del farmaco se impiegato in condizioni particolari:</u> malnutrizione, alterazioni ereditarie nell'attività degli enzimi epatici, ingestione di etanolo,, concomitanti malattie croniche, o digiuno prolungato</p> <p>Ad esempio: Il deficit glutatione sintetasi (raro disordine ereditario) determina limitata capacità di detossificazione del NAPQI.</p> <p><u>Fisiopatologia dell' intossicazione da acetaminofene:</u> include 4 fasi A. anoressia, nausea, vomito, malessere B. dolore addominale, epatomegalia, e oliuguria, incremento della bilirubina ed alterazione degli enzimi della funzionalità epatica, tempo di protrombina prolungato C. ricomparsa di anoressia nausea e vomito, malessere, ipoglicemia, coagulopatia ed encefalopatia. Possibile insufficienza renale e cardiomiopatia. D., grave insufficienza epatica, grave compromissione dello stato generale fino alla morte Talvolta shock, ipotermia, acidosi metabolica possono essere la modalità di esordio di un avvelenamento da acetaminofene</p>	<p>il processo di detossificazione del NAPQI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - carbamazepina - Etanolo - Isoniazide - Fenobarbital - Rifampicina 	<p>alternanza Non consigliabile assunzione acetaminofene (ogni 5-6 ore) alternato ogni 4 ore ad ibuprofene (ogni 8 ore) Preferibile utilizzare a dosaggi alternati i 2 farmaci ogni 6 ore (così che ogni 3 ore è somministrato 1 farmaco e, a seguire, l'altro)</p>
--	--	---	---	---

			<p>Somministrazione rettale dell'acetaminofene: è necessario un maggior tempo per ottenere livelli ematici paragonabili a quelli ottenuti dopo la somministrazione orale del farmaco.</p> <p>La diffusa pratica di suddivisione delle supposte per tentativo di arrotondamento del dosaggio di acetaminofene (alle formulazioni disponibili) comporta un dosaggio <i>pro-Kilo</i> meno esatto rispetto alla somministrazione orale.</p> <p>Biodisponibilità diversa del farmaco a seconda delle diverse preparazione rettali con differente assorbimento</p>			
--	--	--	--	--	--	--

Quesito n° 2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Nabulsi MM <i>et al.</i> BMC Medicine 2006;Mar 4;4:4	Studio randomizzato o controllato (RCT) in doppio cieco con gruppo di controllo con placebo	5	<p><u>Popolazione totale:</u> 70 bambini</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u></p> <p>1) <u>dose singola alternata:</u> <u>37 bambini:</u> ibuprofene (10 mg/Kg) PO + dopo 4 ore acetaminofene (15 mg/Kg) PO</p> <p>2) <u>gruppo di controllo con dose singola ibuprofene (e placebo):</u> <u>33 bambini:</u> ibuprofene (10 mg/Kg) PO + dopo 4 ore placebo PO</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini (6 mesi-14 anni) con febbre (TR_≥ 38,8°C)</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u> vomito, condizioni mediche o chirurgiche precludenti la somministrazione orale di farmaci, epatopatia</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Calcolo della percentuale di bambini apiretici (TR 36,5-37,9°C) dopo 6 ore</p> <p><u>Outcomes secondari:</u></p> <p>1. percentuale di bambini apiretici a 7 e 8 ore dall'inizio del trattamento</p> <p>2. massima riduzione della TC</p> <p>3. tempo di recrudescenza della febbre</p> <p>4. TC media a 4,5,6 e 7 ore</p> <p>5. proporzione di bambini che hanno manifestato eventi avversi in entrambi i gruppi</p>	<p><u>Ipoterimia TR</u> <u>≤36,5°C</u> (11 bambini) si è presentata in modo simile nei 2 gruppi [5 bambini (13,9%) gruppo 1 vs 6 bambini (18,2%) gruppo 2; p=0,6]</p>	<p>Bambini usciti dallo studio durante il <i>follow-up</i>: (1/70; 1,42%)</p> <p>1 bambino del gruppo 1 è uscito a 4 ore dall'inizio dello studio per rifiuto dei genitori di monitorare la TC durante il follow-up</p> <p>2 bambini nel gruppo di controllo sono usciti dallo studio a 6 ore: dati relativi mancanti sulla TC a 7, 8 ore</p> <p>L'elevata percentuale di bambini con terapia antibiotica in atto o pregressa è stata equamente distribuita nei due gruppi [P=0,1; 22 bambini (59,5%) gruppo 1 vs 23 bambini (76,7%) gruppo 2]</p> <p><u>Outcome primario:</u> <u>Percentuale di bambini apiretici a 6 ore significativamente maggiore nel gruppo 1</u></p>	<p><u>Limiti:</u> elevata percentuale (67,2%) di bambini inclusi nello studio con antibioticoterapia in atto o pregressa; questo dato potrebbe rappresentare un fattore confondente</p> <p>Non riportata la patologia responsabile del processo febbrile al momento dell'arruolamento</p> <p>Campione limitato, soggetti selezionati erano tutti bambini ricoverati (verosimilmente con patologia più grave rispetto ai bambini curati a domicilio), impossibilità a generalizzare i risultati</p>

		<p>acute o croniche, sindrome da malassorbimento, nefropatia acuta o cronica (ad eccezione di infezione delle vie urinarie, malattia metaboliche croniche, disordini della coagulazione, asma, malattie neurologiche croniche che potessero interferire con il meccanismo della termoregolazione, tumori, malattie immunosoppressive, sepsi, allergie note all'acetaminofene o ibuprofene), antipiretici assunti entro 8 ore dall'arruolamento</p> <p><u>Durata dello studio:</u> Novembre 2002- Aprile 2005</p> <p><u>Follow-up:</u> 8 ore</p>	<p>di trattamento (ipotermia, brivido, sanguinamento gastro-intestinale)</p>	<p>(P=0,018; 30 bambini; 83,3% gruppo 1 vs 19 bambini; 57,6% gruppo 2)</p> <p><u>Outcomes secondari:</u></p> <p><u>1.</u> <u>Persistenza di maggiore percentuale di bambini apiretici a 7 e 8 ore nel gruppo 1</u> [P<0,001 a 7 h; P<0,001 a 8 ore; 31 bambini (86,1%) gruppo 1 vs 14 (45,2%) bambini gruppo 2 a 7 ore; 29 (80,6%) bambini gruppo 1 vs 11(35,5%) bambini gruppo 2 a 8 ore]</p> <p>Nei bambini che non hanno assunto antibiotici, la TC a 4 ore è stata un indicatore significativo di risposta all'antipiretico (P<0,001)</p> <p><u>2.</u> non differenza significativa nel valore medio della TC raggiunta nei 2 gruppi (TC media ± 2 DS : 2,2\pm0,7 °C in gruppo 1 vs 2,1\pm1,2 °C gruppo 2; P=0,8)</p> <p><u>3-4</u> <u>Durata dell'effetto antipiretico significativamente più lunga nel gruppo 1</u></p>	<p>Non è stato valutato il profilo di tollerabilità: follow-up 8 ore limitato. È stata valutata una singola dose di antipiretici in alternanza, non dati su alternanza antipiretici per intervallo di tempo maggiore (alternanza in multi-dose)</p>
--	--	--	--	---	--

						[Tempo medio di ricorrenza febbre (DS) 7,4 (1,3) ore gruppo 1 vs 5,7 (2,3) ore gruppo 2 ; P<0,001]	
--	--	--	--	--	--	--	--

Quesito n° 2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Studi analizzati	Obiettivi dello studio	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Perrot DA <i>et al.</i> Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:5215-26	Meta-analisi di studi randomizzati controllati	5	<p><u>Metodi:</u> ricerca computerizzata su 20 <i>database</i> elettronici dalla loro data di creazione a Maggio del 2002</p> <p><u>Strategia di ricerca e parole chiave:</u> clinical trial, RCT, random, trial study, Brufen, ibuprofen, propionic acid, acetaminophen paracetamol”</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> -Studi randomizzati controllati (RCT) in doppio cieco condotti su popolazioni pediatriche (età <18 anni)</p>	Valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola dose di acetaminofene e di una singola dose di ibuprofene, nel trattamento pediatrico del dolore e della febbre	<p><u>Outcomes:</u> <u>A.</u> efficacia dell' acetaminofene e dell'ibuprofene per il controllo del dolore <u>B.</u> Efficacia dell' acetaminofene e dell' ibuprofene per il controllo della febbre <u>C.</u> Sicurezza acetaminofene vs ibuprofene <u>D.</u> Sicurezza acetaminofene ed ibuprofene vs placebo</p> <p><u>Definizione degli outcomes ed estrapolazione dei dati</u> <u>1. DOLORE</u> Valutazione del grado di riduzione del dolore in caso di trattamento con ibuprofene vs acetaminofene. , (RR è calcolato valutando la proporzione di partecipanti allo studio con almeno il 50% di</p>	<p><u>Totale studi selezionati:</u> 127 studi</p> <p><u>Totale studi estratti:</u> 17 studi in accordo con i criteri di inclusione: 3 hanno fornito dati sull'analisi di efficacia nel dolore, 10 hanno fornito dati per l'efficacia nella febbre e 17 hanno fornito dati per la sicurezza</p> <p>Dose: 10 mg/Kg per ogni farmaco</p> <p><u>1)DOLORE</u> - <u>a 2 h:</u> RR=1,14; 95%IC (0,82-1,58) - <u>a 4 h:</u> RR=1,11 95%IC (0,89-1,38) valore del RR sia a favore dell'ibuprofene, tuttavia la differenza di efficacia non è</p>	<p>Per il controllo del dolore acetaminofene ed ibuprofene hanno efficacia sovrapponibile</p> <p>Nel controllo della febbre ibuprofene è risultato di efficacia superiore, tuttavia tale differenza non è clinicamente rilevante -(pari a 0,2-0,3 °C)</p> <p>Non vi sono differenze in termini di eventi avversi Limiti: -non sono descritti i metodi di misurazione del dolore e della febbre; - l'eziologia del dolore è molto diversa nella popolazione - gli eventi avversi minori sono stati scarsi per poter trarre conclusioni definitive</p>

		<p>-con gruppi di trattamento attivo in singola dose impiegata per il controllo della febbre o del dolore</p> <p><u>Criteria di Esclusione:</u> 1)presenza di possibili fattori confondenti: concomitante o precedente assunzione di farmaci (lidocaina, codeina ..etc) 2) dati dello studio già inclusi in altro studio vagliato dalla meta-analisi 3) dati insufficienti per il calcolo degli <i>outcomes</i> della meta-analisi (3 studi per l'analisi dell'efficacia nel controllo del dolore; 1 studio per l'efficacia nel controllo della febbre; 1 studio per la sicurezza dei farmaci)</p>	<p>riduzione del dolore - ricavato valutando l'area sotto la curva sollievo dal dolore/tempo)</p> <p><u>2. FEBBRE</u> Circa la metà di questi studi misurano l'efficacia dell'antipiretico in termini di riduzione media della TC a 2, 4 e 6 h. L'altra metà degli studi valuta l'efficacia dell'antipiretico vs un altro farmaco in termini di riduzione media delle TC a 2,4 e 6 h. Utilizzando il metodo di Hedges, con correzione di piccoli <i>bias</i>, si sono potuti includere contemporaneamente 10 studi in una sola analisi</p> <p><u>3. SICUREZZA</u> <u>A. evento avverso minore</u> (perché non ha richiesto l'abbandono dello studio: nausea, rash...) verificatosi nei due bracci di trattamento</p> <p><u>B. evento avverso maggiore</u> che ha comportato l'uscita del paziente dallo studio (es: dolore addominale, ipotermia) verificatosi nei due bracci di trattamento</p>	<p>significativa (P<0,30)</p> <p><u>2) FEBBRE</u> Effect sizes (ES) =0 indica uguale efficacia per i 2 farmaci ES>0 indica efficacia superiore dell'ibuprofene <u>Risultato</u> ES a tutti i <i>time-points</i> >0, pertanto a favore dell'ibuprofene - <u>a 2 h:</u> ES=0,19 (IC 95% 0,05-0,33) - <u>a 4 h:</u> ES=0,31 (IC 95% 0.19-0.44) - <u>a 6 h</u> ES=0,33 (95% IC 0,19-0,47)</p> <p><u>3) SICUREZZA</u> 10 studi non hanno descritto la modalità di valutazione degli effetti collaterali 1 studio ha ricavato gli effetti collaterali attraverso la segnalazione spontanea dei partecipanti 3 studi hanno utilizzato diari o questionari consegnati ai</p>	
--	--	--	---	--	--

					<p><u>C: rischio eventi avversi maggiori e minori per ogni braccio di trattamento (paracetamolo o ibuprofene) vs placebo</u></p>	<p>genitori</p> <p><u>Risultati</u> <u>RR eventi avversi minori</u> =0,96 IC 95% (0,68-1,36); <u>RR eventi avversi maggiori</u> =1.00; IC 95% (0,55-1,82) (P>0,70)</p> <p><u>Dei 9 studi in doppio cieco con placebo</u> <u>RR eventi avversi minori:</u> acetaminofene vs placebo RR=0,79 (IC 95%0,42-1,48) e ibuprofene vs placebo RR=1,17 (IC 95% 0,68-2,03) <u>RR eventi avversi maggiori:</u> acetaminofene vs placebo RR=0,90 (IC 95% 0,25-3,29) ibuprofene vs placebo RR=1,51 (95% IC 0,45-5,05)- Differenza non statisticamente significativa se confrontiamo i farmaci con placebo: <u>Sicurezza sovrapponibile al placebo.</u></p>
--	--	--	--	--	--	---

Quesito n° 2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Autret-Leca et al. Current Medical Research and Opinion 2007;23(9): 2205-2211	Trial clinico randomizzato in doppio cieco multicentrico	5	<p>Popolazione totale: 301 bambini</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> somministrazione di 1 dose di farmaco attivo + una dose di placebo sostitutiva dell'altro farmaco in analisi</p> <p>1. (n 151 bambini) 10 mg/Kg PO ibuprofene + placebo</p> <p>2. (n 150 bambini) 15 mg/Kg acetaminofene + placebo PO</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini 3 mesi-12 anni, con febbre (TC>38,5°C rilevata con misurazione timpanica). Limite superiore della TC 40,5°C. Etiologia della febbre varia (influenza, infezione delle vie aeree superiori,...etc)</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u> ipersensibilità nota ai componenti dei</p>	<p><u>Outcome primario:</u> area sotto la curva di riduzione della temperatura (AUC 0-6) espressa come differenza assoluta fra la TC all'inizio dello studio (To) e a 6 ore (T2)</p> <p><u>Outcomes secondari:</u></p> <p>A. opinione dei genitori sul trattamento</p> <p>B. area sotto al curva di riduzione della TC da To a T1 (4 h) e da T0 a T3 (8 ore)</p> <p>C. valori di TC ad ogni <i>time-points</i> da T0 a T3</p> <p>D. Tempo di recidiva di TC>38,5c</p> <p>E. Tempo al quale si raggiunge TC<38°C</p> <p>F. Tempo al quale si raggiunge al</p>	<p>Non differenze significative e per incidenza di effetti collaterali nei 2 gruppi: 17 bambini (11,2%) nel gruppo 1 e 16 bambini (10,6%) nel gruppo 2</p> <p>Gli eventi avversi sono stati: infezioni, disordini gastrointestinali e disordini respiratori Il 90,5% degli eventi avversi non era determinat</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Nessuna differenza significativa nei 2 gruppi di trattamento (P=0,82)</p> <p>Sub-analisi effettuata su gruppi di trattamento suddivisi in base a classi di età/temperatura iniziale</p> <p>1. n 167 bambini < 3 anni: distribuiti equamente nei 2 gruppi di trattamento attivo; <i>trend</i> a favore dell'ibuprofene non statisticamente significativo (P=0,74; AUC 0-6h - 7,34±3,43°Cmin ibuprofene vs - 7,02±3,67 °C min paracetamolo)</p> <p>2. n 81 bambini</p>	<p>Percentuale bambini usciti dallo studio: 4,98%. 6 bambini per somministrazione seconda dose fuori dai termini dello studio, e 7 bambini per concomitante assunzione di altri farmaci in disaccordo con il protocollo dello studio</p> <p>Considerando che la TC tende a decrescere più velocemente nei soggetti più giovani, è stata fatta una sub-analisi dell'efficacia degli antipiretici in gruppi suddivisi per classe d'età e temperatura a To</p> <p><u>Limiti dello studio:</u> Misurazione delle TC attraverso termometro timpanico</p> <p>Non è stata riportata l'analisi stratificata per centri</p> <p>Possibile sottostima degli effetti collaterali per gli ampi criteri di esclusione dallo studio</p> <p>Fascia di popolazione stretta, risultati non estendibili ad altre fasce di età</p>

		<p>farmaci dello studio o al fruttosio, anamnesi positiva per qualsiasi condizione interferente con il metabolismo dei farmaci in analisi (assorbimento o distribuzione), anamnesi positiva per asma, angioedema, orticaria, broncospasmo, rinite da FANS, aspirina o paracetamolo. Anamnesi positiva per ulcera peptica o sanguinamenti gastrointestinali, ipertermia con disordini neurologici e/o emodinamici, insufficienza renale grave, insufficienza cardiaca, insufficienza epatica grave, otite media acuta bilaterale, LES, sospetto o certezza di varicella al momento dell'arruolamento. Bambini che avevano ricevuto un trattamento antipiretico entro 6 ore dall'arruolamento o antibioticoterapia nelle 12 ore precedenti all'arruolamento</p> <p><u>Follow-up</u> dello studio: 3 giorni</p>	<p>massima riduzione della TC e tempo al quale si ottiene apiressia (TC<37,4 °C)</p>	<p>o dai farmaci dello studio. Solo 1 caso di vomito era presumibilmente legato all'assunzione del farmaco (gruppo 1)</p>	<p>con TC al $T_{o>39^{\circ}C}$ (equamente distribuiti fra acetaminiofene ed ibuprofene): <i>trend</i> a favore dell'ibuprofene non statisticamente significativo (P=0,498; AUC - 7,06±3,2 °Cmin ibuprofene vs - 8,58±3,21 °Cmin acetaminofene)</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> L'opinione dei genitori è stata statisticamente a favore dell'ibuprofene (59,2% giudizi di efficacia farmaco gruppo 1 vs 37,2% gruppo 2; P<0,001). Ibuprofene è stato considerato dai genitori come farmaco più efficace, che somministrerebbero o nuovamente al proprio bambino in caso di necessità</p>	<p>Durata dello studio non indicata</p>
--	--	---	---	--	---	---

Quesito n° 2 “ Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità ”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Walson PD. et al. Clin Ther 2006;28:762-769	Trial clinico randomizzato controllato (RCT) con placebo in doppio cieco multicentrico	5	<p><u>Popolazione totale:</u> 41 bambini</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u></p> <p>1. (20 bambini) propacetamololo 30 mg/Kg EV (Acetaminofene 15 mg/Kg) in infusione per 15 minuti</p> <p>2. (n 21bambini) Placebo EV in infusione per 15 minuti</p> <p>NB: 1 g di propacetamololo è idrolizzato nel sangue dalla esterasi plasmatica e libera 0,5 g di acetaminofene + N,N-diethylglycina (farmacologicamente inattiva)</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini 3-12 anni, peso corporeo compreso fra 14-60 Kg, con febbre (TC: 38,5-41 °C) rilevata attraverso misurazione timpanica).</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Misurazione della TC in °C al tempo di inizio dello studio (T0), dopo 30 minuti (T 0,5), dopo 1-2-3-4-5-6-h (T1,T2,T3,T4,T5,T6).</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> numero di bambini che sono dovuti ricorrere a trattamento aggiuntivo (ibuprofene 10 mg/Kg PO) <u>B.</u> Tempo al quale si è reso necessario un seconda dose <u>C.</u> numero di bambini con TC < 38°C e tempo al quale si è raggiunta questa TC <u>D.</u> massima riduzione della TC <u>E.</u></p>	<p>Complessivamente 33 eventi avversi si sono manifestati in 16 bambini . Non c'è stata differenza significativa nei 2 gruppi (8 casi; 40,0% gruppo1 vs 8 casi;38,1% gruppo 2)</p> <p>Un solo evento avverso severo segnalato nel gruppo con placebo (cefalea)</p> <p>1 paziente nel gruppo di trattamento con paracetamololo è stato ospedalizzato o per</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Differenza significativa di riduzione della TC a favore del gruppo 1 (P <0,001) a tutti i <i>time points</i> (T0-T6).</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> numero inferiore di bambini che sono ricorsi a trattamento di aggiuntivo nel gruppo 1 (P=0,004; 2 bambini; 10% gruppo 1 vs 11 bambini;52,4% gruppo 2) <u>C.</u> Differenza significativa di antipiresi a favore del gruppo 1 (19 bambini; 90,0% nel gruppo 1 vs 5 bambini; 23,8% gruppo 2 P=0,001)</p>	<p>Percentuale bambini usciti precocemente dallo studio prima della somministrazione farmacologia è stata elevata (24/53; 45,28%) (es. impossibilità a reperire accesso venoso, mancanza di consenso da parte dei genitori o TC troppo bassa al momento del trattamento).</p> <p>Durante lo studio sono usciti 13/41 bambini (31,70%) per fallimento del trattamento. In questa percentuale sono stati inclusi anche quei bambini che sono dovuti ricorrere a trattamento aggiuntivo</p> <p>Per errori di diluizione nella preparazione del farmaco in realtà è stata somministrata una dose inferiore del 15% ai pazienti dello studio (dose reale di propacetamololo somministrata 25,5 mg/Kg ovvero 12,8 mg/Kg acetaminofene)</p> <p><u>Limiti dello studio:</u> Misurazione delle TC attraverso termometro timpanico</p>

			<p>Eziologia della febbre: origine infettiva, insorta entro 72 ore dall'arruolamento</p> <p><u>Crteri di Esclusione:</u> anamnesi positiva per controindicazioni all'impiego di acetaminofene, o citrato di sodio (presente nel prodotto diluente), allergia a FANS, anamnesi positiva per convulsioni, nefropatia, epatopatia, malattie croniche gravi, altre condizioni mediche o chirurgiche che potessero confondere il significato della febbre, TC superiore a 41 °C, presenza di sintomi neurologici dovuti alla febbre, alterazioni emodinamiche, anamnesi positiva di febbre continua o ricorrente, assunzione di acetaminofene o antipiretici nelle 4 ore precedenti l'arruolamento (criterio valutato retrospettivamente analizzando un campione ematico prelevato al momento</p>	<p>Variazione della TC a 4 e 6 h</p> <p><u>F.</u> valutazione della tollerabilità attraverso cambiamenti dei segni vitali dei bambini nelle 6 ore dopo la somministrazione del farmaco (segni vitali: FC, PA, FR registrati a T0, T3 e T6 ed immediatamente prima l'eventuale somministrazione di trattamento aggiuntivo)</p> <p><u>G.</u> Valutazione degli eventi avversi dopo 24 h dalla somministrazione del farmaco:</p> <p>- <u>intensità dell'evento avverso</u> (lieve, moderata, severa</p> <p>- <u>outcome dell'evento avverso:</u> risoluzione, miglioramenti, stabilità, esacerbazione, non nota</p> <p>- <u>relazione causale farmaco-evento</u></p>	<p>insorgenza di grave evento avverso, non considerato tuttavia in relazione con il farmaco dello studio (malattia di Kawasaki)</p> <p>Aventi avversi più comunement e osservati: dolore addominale, reazioni nel sito di infusione, cefalea, laringite e polmonite</p> <p>La somministrazione del propacetamolo non si è associata a variazioni della PA. Significative differenze rispetto al placebo si sono riscontrate per FR a T 3h (P<0,05; -</p>	<p><u>D</u> Gruppo di trattamento (1) con propacetamolo ha mostrato un massimo grado di riduzione della TC significativamente superiore rispetto al placebo (P<0,001; 2.0 [0,7]°C gruppo1 vs 0,6[0,6]°C gruppo 2)</p> <p><u>E.</u> complessivamente l'effetto antipiretico mostrato dal propacetamolo è stato maggiore: variazione delle TC in 6 ore (P<0,001; -7,9 [3,8]°C×h gruppo 1 vs 0,1[3,6]°C×h gruppo 2)</p> <p>In conclusione la temperatura si riduce di >1 °C×h nei bambini che hanno ricevuto propacetamolo</p> <p><u>G.</u> Differenza significativa a favore del propacetamolo (P=0,001; farmaco giudicato</p>	<p>Fascia di età della popolazione ristretta (3 anni-12 anni) perché al momento dello studio non erano ancora disponibili i recenti dati sulla completa maturità delle esterasi plasmatiche fin dalla nascita (capaci di idrolizzare il propacetamolo ad acetaminofene)</p> <p>10% bambini manifestano reazioni locali nel sito di infusione</p>
--	--	--	--	---	--	---	---

		<p>dell'arruolamento), assunzione di antibiotici entro 72 ore dall'arruolamento, bambini partecipanti ad un altro <i>trial</i> nei 30 giorni precedenti l'arruolamento</p> <p><u>Follow-up dello studio:</u> 24 ore, nelle prime 6 i bambini erano ospedalizzati</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 1 anno</p>	<p><u>avverso:</u> certa, probabile, possibile, improbabile, non certa</p>	<p>6,8[8,6] gruppo 1 vs - 0,5 [8,1] atti/min gruppo 2) e FC (P<0,05; - 10,2 [15,5] gruppo 1 vs 5,9 [20,1] gruppo 2 bpm)</p>	<p>buono/eccellente in 17/18; 94,4% gruppo 1 vs 1/16; 6,3% gruppo 2)</p>	
--	--	---	--	--	---	--

Quesito n° 2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Sarrel ME et al. ArchPediater Adolesc Med 2006;160:1 97-202	Trial Randomizzato controllato (RCT) in doppio cieco	4	<p><u>Popolazione totale:</u> 464 bambini con febbre valutati in 3 ambulatori pediatrici primari</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> <u>1.</u> (n 154 bambini) acetaminofene dose di carico: 25 mg/Kg e poi dose di mantenimento a 12,5 mg/Kg /dose ogni 6 ore <u>2.</u> (n 155 bambini) Ibuprofene dose di carico a 10 mg/Kg e poi dose di mantenimento a 5 mg/Kg/dose ogni 8 ore <u>3.</u> (n 155 bambini) alternanza di acetaminofene ed ibuprofene con dose di carico e successivamente a dosaggi di mantenimento con un intervallo di 4 ore fra la somministrazione dei 2 farmaci</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini 6 – 38 mesi, con febbre (TR>38,4°C) visitati in uno dei 3 ambulatori pediatrici</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u> assunzione di antipiretici o antibiotici nei 10 giorni precedenti lo studio, bambini con anamnesi positiva per</p>	<p><u>Outcome primario:</u> misurazione della temperatura corporea (TR a tutte le tappe del follow-up)</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> stres-score NCCPC <u>B.</u> quantità globale di antipiretici impiegata <u>C.</u> giorni lavorativi persi dai genitori <u>D.</u> ricorrenza del sintomo febbre entro 5 o 10 giorni <u>E.</u> numero di visite al dipartimento di emergenza verificatesi entro 10 giorni, <u>F.</u> funzionalità epatica <u>G.</u> funzionalità renale <u>H.</u> casi di</p>	<p>Nessun effetto collaterale grave.</p> <p>1,7% bambini hanno presentato lievi alterazioni degli enzimi della funzionalità epatica</p> <p>3% bambini hanno mostrato alterati livelli degli indici di funzionalità renale</p> <p>Nessuna alterazione e laboratorio renale o epatica</p>	<p>Percentuale bambini usciti dallo studio: 16/480 (3,33%) per mancata adesione al programma di follow-up che sono stati distribuiti equamente nei 3 gruppi (P=0,43)</p> <p><u>Outcome primario:</u> Nel gruppo di alternanza farmacologia (gruppo 3) è stata riscontrata una temperatura media significativamente più bassa (P<0,001) nei primi 3 gironi dello studio (al terzo giorno: 38,54 ± 0,7 4 °C gruppo 3 vs 39,64 ± 1,46 °C gruppo 2 vs 39,34 ± 1,19 °C gruppo 1) Sempre in questo gruppo anche gli <i>outcomes</i> secondari di rapidità di riduzione della temperatura, stress score (<u>A</u>) al terzo giorno: 4.18 ± 2,74 NCCPC gruppo 3 vs 7,96 ±2,71 NCCPC gruppo 2 vs 7,66 ± 2,96 NCCPC gruppo 1), quantità complessiva di antipiretici utilizzati (<u>B</u>:</p>	<p>È stato impiegato uno NCCPC stress-test (Noncommunicating children’s pain checklist) per valutare, nei neonati e piccoli bambini ancora incapaci alla comunicazione verbale, il quadro clinico generale in relazione alla febbre (sintomi associati)</p> <p><u>Limiti dello studio:</u> I risultati dello studio non possono essere estrapolati né per i neonati né per bambini più grandi: criteri di esclusione ristretti applicati all’arruolamento (bambini 6-36 mesi). Breve durata della</p>

		<p>epatopatia, nefropatia, sanguinamento gastrointestinale, allergia ad antipiretici, immunodeficit congenito o acquisito, Sindrome di Reye, asma, bronchiolite, tumori, bambini con genitori incapaci di compilare il questionario per la valutazione dello stress (NCCPC)</p> <p><u>Follow-up dello studio:</u> totale 12 settimane Tutti i bambini vengono valutati con un <i>follow-up</i> telefonico a 24 e 48 ore e visitati al 3°-5° e 10° giorno. Al 3° e 5° giorno sono stati poi prelevati campioni ematici per valutare la funzionalità epatica e renale, controllati successivamente ogni 15 giorni per un periodo complessivo di 12 settimane.</p>	<p>comparsa di sintomi gastrointestinali o sanguinamento gastrointestinale I. sindrome di Reye</p>	<p>è durata per un tempo > a 14 giorni.</p> <p>Nel gruppo 2 è stata rilevata una maggiore irritabilità gastrointestinale, presumibilmente legata all'azione infiammatoria del farmaco al livello intestinale</p>	<p>al terzo giorno $1,48 \pm 0,71$ dosi di farmaco gruppo 3 vs $2,84 \pm 0,46$ dosi gruppo 2 vs $2,90 \pm 0,73$ dosi gruppo 1), giorni lavorativi persi dal genitore (C) sono risultati statisticamente significativi rispetto agli altri gruppi ($P < 0,001$)</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> D. minore ricorrenza del sintomo febbre a 5 giorni statisticamente significativa nel gruppo 3 ($P = 0,02$; 15 casi gruppo 3 vs 27 casi gruppo 2 vs 33 casi gruppo 1) E. Nessuna differenza significativa nei 3 gruppi per il numero di visite al dipartimento di emergenza F e G. Le alterazioni della funzionalità epatica e renale non sono state statisticamente prevalenti in un gruppo ($P = 0,60$ per le anomalie della funzionalità epatica e $P = 0,93$ per le anomalie della funzionalità renale)</p>	<p>terapia (3 gironi) possibile sottostima degli effetti collaterali</p> <p>Non è stata riportata l'analisi stratificata per centri</p>
--	--	---	--	---	---	---

Quesito n° 2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Erlewin-Lejeunesse <i>et al.</i> Arch Dis Child 2006;91:41-416	Trial Randomizzato controllato (RCT)	3	Popolazione totale: 123 bambini eleggibili <u>Criteri di Inclusione:</u> bambini (6 mesi-10 anni) con febbre (TC<38 °C) <u>Criteri di Esclusione:</u> impiego di antipiretici nelle 6 ore precedenti l'arruolamento allo studio, immunosoppressione, controindicazioni note all'impeigo dei farmaci dello studio <u>Follow-up dello studio:</u> 2 ore	Confronto efficacia antipiretica far paracetamolo vs ibuprofene vs paracetamolo+ ibuprofene <u>Outcome primario</u> Valutazione della TC ad 1 ora dal trattamento <u>Outcomes secondari:</u> A. valutazione TC a 2 ore dal trattamento	<u>L'associazione fra paracetamolo + ibuprofene è più efficace nel ridurre TC rispetto a paracetamolo</u> (differenza media 0.35 °C, 95% IC 0.10-0.60; P=0.028) <u>Non differenze significative fra associazioni 2 antipiretici vs ibuprofene</u> (P=0,166) <u>Non differenza significativa di efficacia fra paracetamolo vs ibuprofene</u> (P=0,735)	<u>Limiti dello studio:</u> Non è chiarito nei criteri di Esclusione se bambini assumono altri farmaci (es: antibiotici). Non è possibile valutare se i risultati sono eventualmente sopra o sottostimati (in caso di non omogenea distribuzione far i gruppi di bambini che assumono altri farmaci) Maggior incidenza di ospedalizzazione nel gruppo in trattamento combinato Mancanza di dati sulla tollerabilità <u>Conclusioni:</u> I risultati non sono sufficientemente robusti per essere impiegati per una raccomandazione. Mancano inoltre dati sulla sicurezza nell'impiego degli antipiretici in associazione a lungo termine. I risultati in termini si riduzione della TC non sono clinicamente rilevanti perché inferiori a mezzo °C (0.35 °C)

Quesito n°2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Studi analizzati Obiettivo dello studio	Outcomes Misurati	Sicurezza	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Wahba H. Pharmacotherapy 2004;24:80-84	Revisione sistematica	+	<p><u>Totale studi analizzati:</u> 22 studi RCT</p> <p><u>Strategia di ricerca:</u> ricavati 4132 articoli per “ibuprofen or acetaminophen” Limiti: <i>humans and children, and cross-referencing with the Science Citation Index</i>. Selezionati 68 articoli</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> 22 Articoli selezionati perchè studi RCT pubblicati fra il 1196 ed il 2000 con validità dello studio, adeguatezza del disegno dello studio e metodologia di campionamento dei dati.</p> <p>10 studi sono stati inclusi anche nella metanalisi di Perrot</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Fornire evidenze sull'efficacia dell'acetaminofene vs ibuprofene nel trattamento della febbre in età pediatrica</p> <p><u>Ibuprofene 10 mg/Kg dose vs acetaminofene 10 mg/Kg/dose</u></p> <p>Valutazione della TR ai <i>time-points</i>: 30-60 minuti, 2-4-6- ore dopo il trattamento</p>	Acetaminofene ed ibuprofene hanno sicurezza sovrapponibile	<p><u>L'acetaminofene comporta maggiore riduzione della TC a 30 minuti (0.2°C).</u></p> <p>Questa differenza non è da considerarsi tuttavia clinicamente rilevante</p> <p><u>A 4 ore dal trattamento è invece l'ibuprofene a determinare maggiore effetto antipiretico (P<0.02)</u></p> <p>L'ibuprofene presenta durata dell'effetto antipiretico più lunga</p>	<u>Limiti dello studio:</u>

Quesito n°2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione dello studio	Outcomes Misurati	Sicurezza	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Wong A Clin PEDIATR 2001	Studio randomizzato controllato (RCT) in doppio cieco	4	<u>Popolazione totale:</u> 628 bambini <u>Criteri di inclusione:</u> bambini di età compresa fra i 6 mesi e 6 anni, con febbre	<u>Outcome primario:</u> efficacia antipiretica di acetaminofene vs ibuprofene vs dipirone	Sovrapponibile profilo di tollerabilità per i 3 antipiretici dello studio	Percentuale bambini usciti al follow-up: 11,7% (73/628 bambini) Il tasso di normalizzazione della TC era significativamente maggiore per i 2 gruppi in trattamento con ibuprofene e di pirone (78% e 82% rispettivamente) rispetto al tasso di riduzione della TC ottenuto nel gruppo di trattamento con paracetamolo (68%; P=0,004) Il gruppo in trattamento con dipirone ha mostrato durata dell'effetto antipiretico più lunga (a 4-6 ore dall'inizio del trattamento) rispetto a paracetamolo e ibuprofene	<u>Limiti dello studio:</u> Criteri ampi di esclusione: molti bambini con patologie concomitanti sono stati esclusi dallo studio, campione dello studio non rappresentativo della intera popolazione

Quesito n°2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Studi analizzati	Outcomes Misurati	Sicurezza	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Purssel E. Br J Community Nurs. 2002 Jun;7(6):31-6-20. □	Metanalisi	+,-	<p><u>Totale studi selezionati:</u> 8 Randomizzati e controllati (RCT)</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> Studi ricavati da i seguenti <i>database</i>: Medline, Embase, Cinahl e RCN.</p> <p><u>Popolazione degli studi:</u> bambini di 4 mesi-13 anni con febbre</p>	<u>Outcome primario:</u> valutare efficacia e sicurezza paracetamolo vs ibuprofene (TC a 1 ora e 6 ore dopo il trattamento)	Entrambi gli antipiretici sono ben tollerati. Nessun caso di evento avverso è stato registrato	<p><u>Metanalisi:</u> non rilevata differenza significativa di della TC ad 1 ora dal trattamento riduzione fra i 2 antipiretici</p> <p>A 6 ore dal trattamento è stata dimostrata maggiore riduzione della TC nell'impiego di ibuprofene (differenza di 0,5°C) [a 4h 0,63°C ibuprofene vs paracetamolo; p<0.0001) e 6h 0,58°C ibuprofene vs paracetamolo; P=0.005].</p>	<p>Paracetamolo e Ibuprofene sono entrambi farmaci sicuri, tuttavia ibuprofene conserva più a lungo nel tempo l'efficacia antipiretica Tale differenza è tuttavia clinicamente poco rilevante.</p> <p><u>Limiti:</u> Lo studio non fornisce dettagliate informazioni riguardo alle strategia di ricerca, include studi che impiegano differenti dosaggi dei farmaci ed esclude studi che hanno considerato tempi di misurazione della temperatura differenti.</p>

Quesito n°2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Studi analizzati	Outcomes Misurati	Effetti collaterali, sicurezza	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Goldman RD <i>et al.</i> Annals of Pharmacotherapy 2004;24:80-84	Metanalisi	+	<p><u>Totale studi selezionati: 22</u> Strategia di ricerca: studi ricavati da <i>database</i> EMBASE (1998-2003) e MEDLINE (1996-2003) con le seguenti parole chiave “ibuprofen and acetaminophen” Limiti: studi in lingua inglese</p> <p>10 trial sono stati inclusi anche nella metanalisi di Perrot</p> <p><u>Criteria di inclusione:</u> studi di comparazione fra impiego di acetaminofene e ibuprofene, condotti su bambini (0-18 anni) con febbre. IN ogni studio erano valutate l'efficacia e sicurezza di entrambi i trattamenti</p>	<p><u>Outcome primario:</u> valutare efficacia e sicurezza di ibuprofene vs paracetamolo nella popolazione pediatrica</p>	<p>Rischio di eventi avversi valutato come numero di ospedalizzazioni per sanguinamento gastrointestinale e, insufficienza renale, anafilassi, ipotermia, dolori addominali e vomito.</p> <p>Non sono state rilevate differenze significative fra i 2 antipiretici in termini di sicurezza. Rischio eventi avversi minimo ed indipendente dalla scelta del farmaco</p>	<p><u>Efficacia:</u> 14 studi hanno paragonato l'efficacia dei 2 trattamenti, 11 dei quali erano studi RCT</p> <p>Numerosi studi hanno confrontato dosaggi di ibuprofene diversi vs paracetamolo</p> <p><u>Singola dose ibuprofene vs paracetamolo</u> 4 studi RCT, dei quali 2 con gruppo di controllo con placebo hanno mostrato maggiore durata nel tempo ed efficacia dell'effetto antipiretico dell'ibuprofene (AUC di % di riduzione della TC) 5 studi, dei quali 3 randomizzati, non hanno rilevato differenze significative fra ibuprofene e paracetamolo in termini di variazione della TC nel tempo. 2 studi randomizzati non hanno rilevato differenze in termini di durata della riduzione della TC e 3 studi randomizzati in termini di ampiezza della riduzione della TC. Uno studio ibuprofene riduce la TC di >1,5°C nell'85% bambini rispetto a 77% bambini con</p>	<p>Ibuprofene ha efficacia superiore nella riduzione della TC, sia dopo una l'impiego di singola dose di trattamento che dopo impiego di dosaggi multipli. Questo dato è tuttavia stato ricavato solamente da pochi studi e rimane controverso</p> <p><u>Limiti:</u> non sono disponibili dati che paragonino efficacia e sicurezza dei 2 farmaci in caso di uso prolungato</p> <p>Numerosi studi sono stati condotti su un campione limitato</p> <p>Elevata percentuale di bambini persi al follow-up negli studi di comparazione fra ibuprofene e paracetamolo in multidosaggio</p> <p>Popolazioni degli studi con caratteristiche non omogenee fra loro (es:</p>

			<p><u>Popolazione degli studi:</u> 2 mesi-13 anni</p>		<p>paracetamolo (P = NS)</p> <p><u>Dose multipla ibuprofene vs paracetamolo</u> 2 studi RCT + 1 open-label trial comparative In uno studio si sono impiegati bassi dosaggi di entrambi gli antipiretici, non rilevate differenze significative di efficacia fra i 2 trattamenti. L'altro studio RCT ha paragonato dosaggi dei 2 farmaci all'interno dei range terapeutici: l'ibuprofene determina maggiore % di riduzione della TC a 6 ore dal trattamento (73,2% vs 65,9%) La AUC della % di riduzione della TC-tempo era a livelli <i>borderline</i> di significatività (P=0,03). Tale differenza significativa non è stata confermata a 12, 24 e 36 ore dal trattamento</p>	<p>bambini ospedalizzati e bambini arruolati dopo visita medica i sul territorio)</p> <p>Il dosaggio degli antipiretici è stato variabile nei diversi studi da 0,5 a10 mg/Kg per ibuprofene e da 8 a15 mg/Kg acetaminofene</p>
--	--	--	---	--	---	--

Quesito n°2 “Quali antipiretici possono essere impiegati e con quale modalità”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione dello studio	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Lal A. <i>et al.</i> Indian J Pediatr 2000 Dec;67(12): 865-70.	Studio randomizzato e controllato (RCT)	3	<p><u>Totale bambini:</u> 89</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> bambini con febbre (TC >38,5°C, misurazione ascellare della TC) ed infezione delle vie respiratorie</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> 1. nimesulide (1.5 mg/kg/dose) 2. paracetamolo (10.0 mg/kg/dose) 3. ibuprofen-paracetamolo combinazione (10.0 mg/kg/dose), 3 volte al giorno per 5 giorni</p>	<p><u>Outcome primario:</u> comparazione dell'efficacia dei 3 farmaci nel controllo della febbre</p>	<p>Il gruppo di trattamento con Nimesulide si è associato ad incremento delle transaminasi</p> <p>Non è stato segnalato nessun evento avverso grave durante il follow-up dello studio</p>	<p>Tutti e 3 i gruppi di trattamento sono stati caratterizzati da una riduzione significativa della TC (P < 0.001)</p> <p>La terapia di combinazione paracetamolo-ibuprofene ha mostrato efficacia antipiretica maggiore nell'intervallo di tempo fra 0,5 h e 2 h ma inferiore a 10h e 24 h. La differenza di temperatura rilevata era inoltre inferiore ad 1 °C. Entrambi gli</p>	<p><u>Limiti:</u> Questo studio ha scarsa potenza e le differenze riscontrate, sebbene statisticamente significative, non appaiono rilevanti dal punto di vista clinico.</p> <p>Non vi è inoltre adeguata evidenza per dimostrare la sicurezza del trattamento combinato.</p>

PO: via di somministrazione per os; ER: via di somministrazione endorettale; TR: temperatura rettale;

Quesito n° 3 “Le vie di somministrazione orale e rettale sono equivalenti?”

Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Nabulsi M <i>et al.</i> BMC Pediatr 2005;5:35:1471-2431;	Trial Randomizzato controllato (RCT) in doppio cieco	5	<p><u>Popolazione totale:</u> 51 bambini</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u></p> <p><u>1.</u> (n. 16 bambini) dose standard PO acetaminofene 15 mg/Kg + placebo ER</p> <p><u>2.</u> (n. 18 bambini) dose standard ER acetaminofene 15 mg/Kg + placebo PO</p> <p><u>3.</u> (n. 17 bambini) alto dosaggio ER acetaminofene 35 mg/Kg + placebo PO</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini (6 mesi-13 anni) con febbre (Temperatura rettale > 38,5°C)</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u> gastroenteriti acute o croniche, vomito, condizioni mediche o chirurgiche che non rendono possibile la somministrazione rettale</p>	<p><u>Outcome primario:</u> valutazione del tempo al quale si raggiunge la massima antipiresi dopo una singola dose di acetaminofene</p> <p><u>Outcomes secondari:</u></p> <p><u>A.</u> Valutazione del tempo al quale la temperatura si riduce di almeno 1 °C;</p> <p><u>B.</u> misurazione della Temperatura corporea (TC) a 1-2-3-4-5 e 6 ore dalla somministrazione del farmaco</p> <p><u>C.</u> effetti collaterali: Ipotermia se Temperatura rettale (TR) < 36°C</p>	<p>Si sono manifestati 11 casi di ipotermia (21,6 % bambini dello studio)</p> <p>L'intervallo di temperatura osservato durante gli episodi ipotermici è rimasto compreso fra 35,5°C e 36,4 °C (valore medio 36,1°C)</p> <p>È stata osservata una maggiore tendenza all'ipotermia, sebbene statisticamente non significativa (P=0,2), nel gruppo 3: 6 (35,3%) bambini</p>	<p><u>Non differenze significative nei 3 gruppi di studio per l'outcome primario</u> (P=0,5)</p> <p>Tempo medio di massima antipiresi (IC 95%): 3,3 h(2,4-4,2) gruppo 2 vs 3,6 h (2,8-4,3) gruppo 1 vs 3,9 h (3,3-4,6) gruppo 3</p> <p><u>Outcome secondario:</u></p> <p><u>A.</u> Il tempo medio al quale si ottiene riduzione della temperatura di almeno 1 °C è risultato simile nei 3 gruppi (media ed IC 95%): 2,4 h (1,8-3,1) gruppo 2 vs 3,5 h (2,6-4,4) gruppo 1 vs 2,8 h (2,1-3,6) gruppo 3</p> <p><u>B.</u> Non sono state rilevate differenze significative nei 3 gruppi per le variazioni di TC ad 1-2-3-4-5-6 ore (P=0,25)</p> <p><u>C.</u></p>	<p><u>Limiti dello studio</u></p> <p>la percentuale di studio con antibiotici elevata (68.6%). antibiotici possono rappresentare un'efficacia dell'antistato assunto che randomizzazione diluito questo popolazione i soggetti in corso</p> <p>Vi è stata una non somministrazione rettale alto dosaggio (43,3 mg/Kg); questa necessità di alto dosaggio pro-chi alla formulazione supposte</p> <p>Sono stati inclusi bambini che avevano antipiretici fino all'arruolamento</p>

		<p>del farmaco, sanguinamento rettale, sindrome da malassorbimento, nefropatie acute o croniche (ad eccezione di infezioni delle vie urinarie), malattie metaboliche, emopatie, malattie neurologiche croniche che possono alterare il meccanismo della termoregolazione, tumori, sepsi, sensibilità o allergia nota all'acetaminofene</p> <p>Le caratteristiche dei bambini (eta, peso corporeo, sesso, , temperatura iniziale al momento dell'arruolamento:To) non sono significativamente diverse nei 3 gruppi</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 2 anni</p> <p><u>Follow-up dello studio:</u> 6 ore</p>		<p>gruppo 3 vs 3 (18,8%) bambini gruppo 1 vs 1 (11,1%) bambini gruppo 2</p>	<p>Non sono state osservate differenze significative (P=0.2) per la manifestazione di effetti collaterali (ipotermia) nei gruppi di studio</p>	
--	--	---	--	---	--	--

Quesito n° 3 “Le vie di somministrazione orale e rettale sono equivalenti?”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Scolink D <i>et al</i> Pediatrics 2002;110:553-556	Trial Randomizzato Controllato. Non presente gruppo di controllo con placebo; non studio in doppio cieco	2	Popolazione totale: 70 bambini <u>Gruppi di trattamento:</u> <u>1.</u> (24 bambini) acetaminofene 15 mg/Kg ER <u>2.</u> (23 bambini) acetaminofene 30 mg/Kg ER <u>3.</u> (23 bambini) acetaminofene 15 mg/Kg PO <u>Criteri di Inclusione:</u> bambini (6 mesi-6 anni) con febbre (TR > 39 °C) <u>Criteri di Esclusione:</u> epilessia, alterazioni note della termoregolazione, allergia nota all'acetaminofene, controindicazioni all'uso di farmaci per via rettale (neutropenia febbrile), vomito, diarrea, assunzione acetaminofene nelle precedenti 4 ore all'arruolamento, oppure	<u>Outcome primario:</u> calcolo del massimo grado di riduzione della temperatura corporea (TC) <u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> proporzione di bambini con una riduzione della temperatura di almeno 1 °C e di almeno 2 °C <u>B.</u> Valutazione della temperatura media dopo 3 h <u>C.</u> Valutazione della riduzione della temperatura ad ogni <i>time-point</i> (10, 30, 60, 90, 120 e 180 minuti dopo la somministrazione del farmaco) <u>D.</u> Calcolo delle differenze dell'area sotto la curva	Non segnalati gravi effetti collaterali nel follow-up	Percentuale di bambini usciti dallo studio 24,05% (per incompletezza nel collezionamento dati sulla loro TC o per rifiuto dei genitori di rimanere durante le 3 ore di follow-up nel reparto di emergenza pediatrica) Non sono state rilevate differenze significative (P = 0.32) per l' <i>outcome</i> primario : TC °C (± DS) è stata di 1,6 (± 1) °C (gruppo 1 vs 2,0 (±0,7) °C gruppo 2 vs 1,7 (+0,7) °C gruppo 3 Non sono state rilevate differenze significative nella valutazione degli <i>outcomes</i> secondari: <u>A.</u> (P=0,45) numero e % di bambini con riduzione della TC	È stato valutato anche il soddisfacimento dei genitori in base alla modalità di somministrazione del farmaco in entrambe le vie di somministrazione senza che esse risultassero essere ugualmente efficaci. <u>Limiti dello studio:</u> Non è presente gruppo di controllo con placebo, lo studio non è un trial in doppio cieco L'uso di ibuprofene non è stato considerato come criterio di esclusione dallo studio, il che potrebbe rappresentare un bias confondente Questo studio ha un follow-up limitato (3 ore), è pertanto difficile che vi sia una sottostima dell'efficacia del farmaco. Non è infrequente escludere che dosaggi di acetaminofene, o che la somministrazione rettale o quella orale, potessero essere significativamente più efficaci all'interno di un follow-up

		<p>bambini che hanno vomitato la preparazione orale entro 20 minuti o che hanno evacuato poco dopo la somministrazione rettale del farmaco</p> <p>Le caratteristiche dei bambini (eta, peso corporeo, sesso, temperatura iniziale al momento dell'arruolamento:To) non sono significativamente diverse nei 3 gruppi</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 29 mesi</p> <p><u>Follow-up dello studio:</u> 3 ore</p>	temperatura/tempo nei 3 gruppi	<p>almeno 1 °C(IC 95%): N 18;75% (50,8%-89.7%) gruppo 1 vs N 20;87% (64,5%-96,1%) gruppo 2 vs 20;87% (64,5%-96,1%)gruppo 3 ; numero e % di bambini con riduzione di almeno 2 °C di TC (IC 95%) N 9 ;38% (13,8-70,2%) gruppo 1 vs N 13;43% (26,7-81,6) gruppo 2 vs N 10; 56% (20,1-69,3%) gruppo 3 (P=0,41);</p> <p><u>B.</u> Temperatura a 180 minuti dalla somministrazione del farmaco TC (\pmDS): 38.0 (\pm 1.0) gruppo 1 vs 37.7 (\pm0,6) gruppo 2 vs 38.0 (\pm 0.6) gruppo 3 (P=0,22)</p> <p><u>D</u> L'area sotto la curva della temperatura/tempo è stata calcolata singolarmente per ogni paziente nei 3 gruppi [curva di tempo in °C X min;(\pmDS)] e non ha mostrato differenze</p>	<p>Gli <i>outcomes</i> dello st comprendono i possit collaterali da acetamii</p>
--	--	--	--------------------------------	---	--

						significative (P = 0.18): 6820(±412) gruppo 1 vs 7005 (±196) gruppo 2 vs 6936 (±375) gruppo 3	
--	--	--	--	--	--	---	--

PO: via di somministrazione per os; ER: via di somministrazione endorettale; TR: temperatura rettale; TC : temperatura cutanea

Quesito n° 3 “Le vie di somministrazione orale e rettale sono equivalenti?”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Tréluyer JM <i>et al.</i> Pediatrics 2001;108:4e73	Trial Randomizzato (RT) in doppio cieco	4	<p>Popolazione totale: 120 bambini</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> <u>1.</u> n 62 bambini con acetaminofene 15 mg/Kg PO <u>2.</u> n 58 bambini con acetaminofene 30 mg/Kg PO</p> <p>Nei casi di mancata riduzione della temperatura corporea (TC) di almeno 0.5 °C a 4 ore dalla somministrazione di acetaminofene è stata impiegata un seconda dose di acetaminofene (15 mg/Kg)</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini (4 mesi-9 anni), peso corporeo compreso fra 4 e 26 Kg e febbre (TR 39-</p>	<p><u>Outcome primario:</u> valutazione del tempo al quale si ottiene una TR <38 °C</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> calcolo della massima riduzione della temperatura (R max) <u>B.</u> calcolo del tempo al quale si ottiene la temperatura corporea minore (T max) <u>C.</u> Intervallo di tempo durante il quale la TC si mantiene < a 38.5 °C <u>D.</u> Tasso di</p>	<p>Non si è verificato nessun caso di grave effetto collaterale da acetaminofene.</p> <p>Gli effetti collaterali osservati sono stati: vomito ed ipotermia. Anche la recidiva di febbre è stata considerata un evento avverso (7 casi).</p> <p>La percentuale di eventi avversi è stata complessivamente 9,16% (11/121). Tali effetti collaterali si sono manifestati equamente nei 2 gruppi</p>	<p>La percentuale di bambini usciti dallo studio durante il follow-up per vomito dopo somministrazione del farmaco (n totale 11/120; 9,17%) è equamente distribuiti nei 2 gruppi</p> <p>Complessivamente 16 bambini (13,3%) hanno effettuato antibiotico terapia dopo la somministrazione dell'antipiretico in analisi</p> <p>L'eziologia della febbre: infezione delle vie aeree superiori nell' 11% dei casi, otite e faringotonsillite acuta nel 75% dei</p>	<p>Nei casi in cui la TC è rimasta > a 39,5 °C dopo 1 ora dall'assunzione di acetaminofene sono stati impiegati mezzi di contenimento fisico della TC (bagno in acqua tiepida). Non è chiaro se ciò potrebbe rappresentare un fattore confondente in merito all'efficacia dell' antipiretico</p> <p>L'impiego di una dose di carico di acetaminofene orale (doppia rispetto a quella standard) comporta un più rapido raggiungimento</p>

		<p>40 °C)</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u> assunzione di farmaci in grado di alterare la TC, impiego di antibiotici (nelle 24 ore precedenti all'arruolamento o nelle 4 ore successive alla somministrazione del farmaco), anamnesi positiva per epatopatie, nefropatie, neuropatie, ipersensibilità all'acetaminofene, epilessia o vomito in atto al momento dell'arruolamento</p> <p>Le caratteristiche dei bambini (eta, peso corporeo, sesso, , temperatura iniziale al momento dell'arruolamento:To) non sono significativamente diverse nei 2 gruppi</p> <p><u>Follow-up dello studio:</u> 6 ore</p>	<p>riduzione della temperatura (R max/T max)</p> <p><u>E.</u> Calcolo del numero di bambini che hanno effettuato alternanza di terapia (alternanza farmacologica o farmacologica e mezzi di contenimento fisico della temperatura)</p>	<p>casi . Nel 15% dei casi invece non è stata identificata una causa di febbre</p> <p><u>Outcome primario</u> significativamente ridotto nel gruppo 2 (P<0,05): 110,7±94,3 minuti gruppo 2 vs 139,4±112,6 minuti gruppo 1 (IC 95%: -66.5;-8.9); la differenza media di efficacia del farmaco nei 2 gruppi è stata di 29 minuti</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> riduzione della temperatura (R max) significativamente maggiore nel gruppo 2 (P<0.05); 2,27 ±0.72 °C gruppo 2 vs 1,76±5.59 °C gruppo 1(IC 95%: 0,25- 0,75)</p> <p><u>C.</u> Intervallo di tempo durante il quale la TC si</p>	<p>di Temperature Cutanee inferiori (< 38 °C)</p> <p>L'effetto antipiretico ottenuto dopo una dose di carico iniziale dura più a lungo nel tempo (1 ora circa)</p> <p><u>Limiti:</u> Non è stata analizzata l'efficacia del farmaco nella modalità di somministrazione rettale</p> <p>Breve follw-up dello studio , non consente la valutazione nel tempo dei possibili effetti collaterali di una dose di carico iniziale di acetaminofene seguita da ripetute somministrazioni di acetaminofene</p>
--	--	---	--	---	---

					<p>mantiene < a 38.5°C è significativamente più lungo (P<0,05) nel gruppo 2 (255,23±87,86 minuti vs 200,76±117,62 minuti gruppo 1 (IC 95% 14,74-94,20) <u>B e D.</u> Non sono state rilevate differenze significative nei 2 gruppi sia per il tempo necessario ad ottenere la temperatura corporea minore (T max) che per il tasso di riduzione della temperatura (R max/T max) <u>E.</u> il numero di pazienti che sono ricorsi a trattamento alternativo è stato significativamente maggiore (P<0,05) nel gruppo 1 (16 bambini vs 6 bambini gruppo 2(IC 95%: 4,74%;32,73%)</p>	<p>a dosaggi standard</p> <p>Non sono stati collezionati dati che permettessero di valutare la presenza o assenza di epatotossicità legata all'assunzione del farmaco (tolleranza). Non è quindi possibile escludere con certezze che l'impiego di una singola dose iniziale di carico, sebbene si associ a un più rapido decremento della temperatura, non determini aumentato rischio di epatotossicità.</p> <p>Nei criteri di esclusione non è stata inserita la terapia antibiotica. Il 13,3% dei</p>
--	--	--	--	--	--	--

							<p>pazienti ha assunto antibiotici nel follow-up (dopo la somministrazione dell'antipiretico): questo potrebbe rappresentare un fattore confondente per l'efficacia dell'antipiretico in analisi</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

PO: via di somministrazione per os;; TR: temperatura rettale; TC : temperatura cutanea

Quesito n° 3 “Le vie di somministrazione orale e rettale sono equivalenti?”						
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Metabolismo dell'acetaminofene e tossicità	Condizioni cliniche e situazioni che possono aumentare rischio di epatotossicità	Trattamento	Riassunto delle principali Raccomandazioni
American Academy of Pediatrics , Committee on Drugs 2001;108: 1020-1024	Linea Guida Pratica	++	<p>La tossicità dell'acetaminofene è legata al suo metabolismo . A dosaggi terapeutici il farmaco è prevalentemente metabolizzato dopo processo di coniugazione con solfato e glucuronide</p> <p>Il 5-10% del farmaco subisce ossidazione dal complesso enzimatico CYPP450, in metabolita tossico N-acetyl-p-benzochinoneimine (NAPQI). Questo metabolita è poi detossificato dal glutatione ed eliminato nella bile o nelle urine. Se il NADPQI non viene detossificato si può determinare danno epatico con necrosi cellulare.</p> <p>Generalmente l'acetaminofene è un farmaco sicuro per la piccola percentuale di NAPQI che si forma nell'oragnismo umano, ben controllata dalle riserve di glutatione disponibili</p>	<p>1. Diabete mellito 2. Obesità 3. Malnutrizione cronica 4. Digiuno prolungato 5. Storia familiare positiva per reazione epatotossica all'acetaminofene 6. Infezioni virale concomitante</p> <p>L'obesità, la malnutrizione ed il diabete scarsamente controllato si associano a incrementata attività del complesso enzimatico CYPP450, con</p>	<p>Se sospettato avvelenamento da acetaminofene o epatotossicità acuta da acetaminofene: trattamento precoce con N-AcetylcysteineC (NAC) entro 6-8 ore dall'ingestione + carbone attivo</p> <p>NAC per via endovenosa in infuzione rapida (10 h) si associa ad alto rischio di reazioni allergiche ed anafilattiche: angioedema, ipotensione, broncospasmo Periodi di infusione prolunfigata del NAC</p>	<p>1) Fornire adeguate informazioni ai genitori sulla gestione del dolore e della febbre con paracetamolo (dose, frequenza, durata della trapia) Modalità di somministrazione rettale del farmaco solo dopo consulto medico</p> <p>2) In bambini con febbre refrattaria, o quello con aumentato rischio di epatotossicità, considerare la possibilità di impiego di differenti antipiretici o l'uso di mezzi di contenimento fisico della temperatura (sebbene l'ka loro efficacia sia controversa)</p> <p>3) sintomi iniziali di tossicità da acetaminofene sono aspecifici: indicazione ai medici pediatri di mettere in diagnosi differenziale anche l'eventuale tossicità farmacologica con molte malattie. Anamnesui accurata per ricavare dosaggio complessivo acetaminofene somministratola bambino</p> <p>4) acetaminofene è un farmaco sicuro,</p>

		<p>Difficile stabilire un dosaggio limite per il rischio di insorgenza di tossicità epatica nei bambini: in letteratura sono presenti dati imprecisi sulla dose ingerita accidentalmente o volontariamente, o sul dosaggio complessivo utilizzato in casi di terapia prolungata.</p> <p><u>Dosaggio minimo odi acetaminofene associato ad epatotossicità:</u> dalla letteratura pediatrica si ricava un <i>range</i> compreso fra 120-150 mg/Kg/dose</p> <p>2 trial riportano <u>insorgenza di epatotossicità anche per dosaggi nel <i>range</i> terapeutico di acetaminofene</u> (Heubi JE J <i>Pediatr</i> 1998;132:22-27; Ueshima Y et al. <i>Alcohol Clin Exp res</i> 1996;20:25A-28A). <u>Esiste infatti una probabile finestra terapeutica stretta del farmaco se impiegato in condizioni particolari:</u> malnutrizione, alterazioni ereditarie nell'attività degli enzimi epatici, ingestione di etanolo, , concomitanti malattie croniche, o digiuno prolungato</p> <p>Ad esempio: Il deficit glutatione sintetasi (</p>	<p>maggiore formazione del metabolita tossico NAPQI. Nella malnutrizione, inoltre ci sono ridotti livelli di glutatione sintetasi</p> <p>Fare attenzione alle eventuali interazioni farmacologiche che alterino le vie di eliminazione del farmaco o il processo di detossificazione del NAPQI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - carbamazepina - Etanolo - Isoniazide - Fenobarbital - Rifampicina <p>ALTERNANZA ACETAMINOFENE ED IBUPROFENE</p> <p>I due farmaci utilizzano vie metaboliche diverse ed indipendenti.</p>	<p>(>48 H) si associano a maggiore tollerabilità</p> <p>In caso di tossicità sub-acuta da acetaminofene per sovradosaggio il trattamento è più complesso: consultare uno specialista tossicologo</p>	<p>rischio di tossicità è poco frequente, fare tuttavia particolare attenzione nei pazienti a maggior rischio di sviluppare effetti collaterali</p> <p>5) in caso di sospetta tossicità acuta da acetaminofene considerare trattamento precoce con NAC (bassa tossicità e benefici elevati)</p>
--	--	---	--	---	--

		<p>raro disordine ereditario) determina limitata capacità di detossificazione del NAPQI.</p> <p><u>Fisiopatologia dell'intossicazione da acetaminofene:</u> include 4 fasi</p> <p>A. anoressia, nausea, vomito, malessere</p> <p>B. dolore addominale, epatomegalia, e oliuguria, incremento della bilirubina ed alterazione degli enzimi della funzionalità epatica, tempo di protrombina prolungato</p> <p>C. ricomparsa di anoressia nausea e vomito, malessere, ipoglicemia, coagulopatia ed encefalopatia. Possibile insufficienza renale e cardiomiopatia.</p> <p>D., grave insufficienza epatica, grave compromissione dello stato generale fino alla morte Talvolta shock, ipotermia, acidosi metabolica possono essere la modalità di esordio di un avvelenamento da acetaminofene</p> <p>Somministrazione rettale dell'acetaminofene: è necessario un maggior tempo per ottenere livelli ematici paragonabili a quelli ottenuti dopo la somministrazione orale del farmaco.</p>	<p>Scarsa presenza i letteratura di studi sulla efficacia e sicurezza per l'impiego di ibuprofene e paracetamolo in alternanza</p> <p>Non consigliabile assunzione acetaminofene (ogni 5-6 ore) alternato ogni 4 ore ad ibuprofene (ogni 8 ore)</p> <p>Preferibile utilizzare a dosaggi alternati i 2 farmaci ogni 6 ore (così che ogni 3 ore è somministrato 1 farmaco e, a seguire, l'altro)</p>		
--	--	---	--	--	--

			La diffusa pratica di suddivisione delle supposte per tentativo di arrotondamento del dosaggio di acetaminofene (alle formulazioni disponibili) comporta un dosaggio <i>pro-Kilo</i> meno esatto rispetto alla somministrazione orale. Biodisponibilità diversa del farmaco a seconda delle diverse preparazione rettali con differente assorbimento			
--	--	--	--	--	--	--

Quesito n° 4“ Gli antipiretici sono farmaci sicuri e bene tollerati nel bambino?”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Studi analizzati	Obiettivi dello studio	Outcomes Misurati	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Perrot DA <i>et al.</i> Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:5 21526	Meta- analisi di studi randomi zzati controllati	5	<p><u>Metodi:</u> ricerca computerizzata su 20 <i>database</i> elettronici dalla loro data di creazione a Maggio del 2002</p> <p><u>Strategia di ricerca e parole chiave:</u> clinical trial, RCT, random, trial study, Brufen, ibuprofen, propionic acid, acetaminophen paracetamol”</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> -Studi randomizzati controllati (RCT) in doppio cieco condotti su popolazioni pediatriche (età <18 anni) -con gruppi di</p>	Valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola dose di acetaminofene e di una singola dose di ibuprofene, nel trattamento pediatrico del dolore e della febbre	<p><u>Outcomes:</u> <u>A.</u> efficacia dell' acetaminofene e dell'ibuprofene per il controllo del dolore <u>B.</u> Efficacia dell' acetaminofene e dell' ibuprofene per il controllo della febbre <u>C.</u> Sicurezza acetaminofene vs ibuprofene <u>D.</u> Sicurezza acetaminofene ed ibuprofene vs placebo</p> <p><u>Definizione degli outcomes ed estrapolazione dei dati</u> <u>1. DOLORE</u> Valutazione del grado di riduzione del dolore in caso di trattamento co ibuprofene vs acetaminofene. , (RR è calcolato valutando la proporzione di partecipanti allo studio con almeno il 50% di riduzione del dolore - ricavato valutando l'area sotto la curva sollievo dal dolore/tempo)</p> <p><u>2. FEBBRE</u></p>	<p><u>Totale studi selezionati:</u> 127 studi</p> <p><u>Totale studi estratti:</u> 17 studi in accordo con i criteri di inclusione: 3 hanno fornito dati sull'analisi di efficacia nel dolore, 10 hanno fornito dati per l'efficacia nella febbre e 17 hanno fornito dati per la sicurezza</p> <p>Dose: 10 mg/Kg per ogni farmaco</p> <p><u>1)DOLORE</u> - a 2 h: RR=1,14; 95%IC (0,82-1,58) - a 4 h: RR=1,11 95%IC (0,89-1,38) valore del RR sia a favore dell'ibuprofene, tuttavia la differenza di efficacia non è significativa (P<0,30)</p> <p><u>2) FEBBRE</u> Effect sizes (ES) =0</p>	<p>Per il controllo del dolore acetaminofene ed ibuprofene hanno efficacia sovrapponibile</p> <p>Nel controllo della febbre ibuprofene è risultato di efficacia superiore, tuttavia tale differenza non è clinicamente rilevante -(pa 0,2-0,3 °C)</p> <p>Non vi sono differenze in termini di eventi avversi Limiti: -non sono descritti i metoc misurazione del dolore e della febbre; - l'eziologia del dolore è molto diversa nella popolazione - gli eventi avversi minori sono stati scarsi per poter trarre conclusioni definitive</p>

		<p>trattamento attivo in singola dose impiegata per il controllo della febbre o del dolore</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u> 1) presenza di possibili fattori confondenti: concomitante o precedente assunzione di farmaci (lidocaina, codeina ..etc) 2) dati dello studio già inclusi in altro studio vagliato dalla meta-analisi 3) dati insufficienti per il calcolo degli <i>outcomes</i> della meta-analisi (3 studi per l'analisi dell'efficacia nel controllo del dolore; 1 studio per l'efficacia nel controllo della febbre; 1 studio per la sicurezza dei farmaci)</p>	<p>Circa la metà di questi studi misurano l'efficacia dell'antipiretico in termini di riduzione media della TC a 2, 4 e 6 h. L'altra metà degli studi valuta l'efficacia dell'antipiretico vs un altro farmaco in termini di riduzione media delle TC a 2,4 e 6 h. Utilizzando il metodo di Hedges, con correzione di piccoli <i>bias</i>, si sono potuti includere contemporaneamente 10 studi in una sola analisi</p> <p><u>3. SICUREZZA</u> <u>A. evento avverso minore</u> (perché non ha richiesto l'abbandono dello studio: nausea, rash...) verificatosi nei due bracci di trattamento</p> <p><u>B. evento avverso maggiore</u> che ha comportato l'uscita del paziente dallo studio (es: dolore addominale, ipotermia) verificatosi nei due bracci di trattamento</p> <p><u>C: rischio eventi avversi maggiori e minori per ogni braccio di trattamento (paracetamolo o ibuprofene) vs placebo</u></p>	<p>indica uguale efficacia per i 2 farmaci ES>0 indica efficacia superiore dell'ibuprofene <u>Risultato</u> ES a tutti i <i>time-points</i> >0, pertanto a favore dell'ibuprofene - a 2 h: ES=0,19 (IC 95% 0,05-0,33) - a 4 h: ES=0,31 (IC 95% 0.19-0.44) -a 6 h ES=0,33 (95% IC 0,19-0,47)</p> <p><u>3) SICUREZZA</u> 10 studi non hanno descritto la modalità di valutazione degli effetti collaterali 1 studio ha ricavato gli effetti collaterali attraverso la segnalazione spontanea dei partecipanti 3 studi hanno utilizzato diari o questionari consegnati ai genitori</p> <p><u>Risultati</u> RR eventi avversi minori =0,96 IC 95% (0,68-1,36); RR eventi avversi maggiori =1.00; IC</p>	
--	--	---	--	--	--

						<p>95% (0,55-1,82) (P>0,70)</p> <p><u>Dei 9 studi in doppio cieco con placebo</u> <u>RR eventi avversi minori:</u> acetaminofene vs placebo RR=0,79 (IC 95%0,42-1,48) e ibuprofene vs placebo RR=1,17 (IC 95% 0,68-2,03) <u>RR eventi avversi maggiori:</u> acetaminofene vs placebo RR=0,90 (IC 95% 0,25-3,29) ibuprofene vs placebo RR=1,51 (95% IC 0,45-5,05)- Differenza non statisticamente significativa se confrontiamo i farmaci con placebo: <u>Sicurezza sovrapponibile al placebo.</u></p>
--	--	--	--	--	--	---

RR: rischio relativo; ES: effect sizes; IC: intervallo di confidenza

Quesito n° 4 “Gli antipiretici sono farmaci sicuri e ben tollerati nel bambino?”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Prado J, <i>et al.</i> Sao Paulo Med J 2006; 124(3):135-140	Trial Randomizzato controllato (RCT) in singolo-cieco prospettico	3	<p><u>Popolazione totale:</u> 75 bambini</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> <u>1.</u> (n. 25 bambini) Ibuprofene 10 mg/Kg PO <u>2.</u> (n. 24 bambini) Dipyrone 15 mg/Kg PO <u>3.</u> (n. 26 bambini) Dipyrone 15 mg/Kg IM</p> <p>In caso di mancata riduzione della temperatura corporea a 120 minuti dalla somministrazione del farmaco, ed in caso di incremento di almeno 0,5°C della temperatura corporea agli intervalli di tempo stabiliti, è stata somministrata una seconda dose dello stesso farmaco</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini (6 mesi-6 anni) con febbre (TR 38,3-</p>	<p><u>Outcome primario:</u> valutazione della riduzione media della temperatura corporea a 30-45-60-90-120 minuti dalla somministrazione del farmaco</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> valutazione dei sintomi associati alla febbre (mediante intervista) <u>B.</u> valutazione degli effetti collaterali (o eventi avversi)</p>	<p>L'unico effetto collaterale riscontrato è stata anoressia (4% bambini) gruppo 1 vs nessun caso negli altri gruppi di trattamento .</p> <p>Si è verificato 1 caso di orticaria, in una bambina con anamnesi positiva per rinite allergica, risoltasi spontaneamente dopo circa</p>	<p>Percentuale bambini usciti dallo studio durante il <i>follow-up</i> (6/81; 7,40%) per vomito entro 20 minuti dalla somministrazione del farmaco</p> <p><u>Outcome primario:</u> Nessuna differenza significativa della temperatura media a 45-60-90-120 minuti nei 3 gruppi di trattamento. La febbre si riduce di 0,5°C a 45 minuti nei 3 gruppi. Nel gruppo 2 ,a 30 minuti dalla somministrazione farmacologica, sono stati riscontrati livelli più bassi di temperatura corporea rispetto agli altri 2 gruppi [differenza tuttavia</p>	<p><u>Limiti dello studio:</u></p> <p>Durante lo studio è stata somministrata una terapia concomitante (corticosteroidi, reidratazione orale, beta-adrenergici per nebulizzazione). Questo potrebbe rappresentare un fattore confondente l'efficacia dei farmaci testati</p> <p>L'utilizzo di mezzi di contenimento fisico è stato applicato a tutti i bambini dello studio perché comunemente usato nella gestione domiciliare della febbre. Questo fattore non è stato considerato influente sull'efficacia dell'antipiretico</p> <p>Lo studio esclude dal <i>follow-up</i> bambini con episodio di vomito dopo assunzione del farmaco per via orale. Questa scelta potrebbe tuttavia rendere meno affidabili i risultati di sovrapposibilità degli effetti avversi fra la somministrazione orale e IM del dipyrone. La tollerabilità del dipyrone per via</p>

		<p>39,8°C), rimasti in osservazione per almeno 2 ore dopo l'accesso al Pronto Soccorso Pediatrico</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u> assunzione di antipiretici nelle 4 ore precedenti l'arruolamento allo studio; anamnesi positiva per allergia ai farmaci impiegati nello studio o vomito nelle 2 ore precedenti allo studio, epilessia, epatopatie, nefropatie, emopatie, malattie spleniche, quadri di severa malnutrizione od immunosoppressive.</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 4 mesi (Febbraio-Giugno 2003)</p> <p><u>Follow-up dello studio:</u> 120 minuti</p>		<p>3 ore dall'assunzione di Ibuprofene</p>	<p>non statisticamente significativa: $P=0,132; (-0.50 \pm 0,51 \text{ } ^\circ\text{C}$ gruppo 1 vs $-0.33 \pm 0.36 \text{ } ^\circ\text{C}$ gruppo 2 vs $-0.35 \pm 0.34 \text{ } ^\circ\text{C}$ gruppo 3 (95% IC 0,32-0,47)]</p> <p>La riduzione media della temperatura a 120 minuti è stata sovrapponibile nei 3 gruppi e equivalente a circa $1 \text{ } ^\circ\text{C}$ ($P=0,107; 37,76 \pm 0,41 \text{ } ^\circ\text{C}$ gruppo 1 vs $37,69 \pm 0,37 \text{ } ^\circ\text{C}$ gruppo 2 vs $37,94 \pm 0,49 \text{ } ^\circ\text{C}$ gruppo 3; IC 95% 37,69-37,89 $^\circ\text{C}$).</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> A e B: gli effetti collaterali non differiscono significativamente nei 3 gruppi; i sintomi clinici associati alla febbre (irritabilità, brividi, ipoattività e</p>	<p>orale potrebbe essere pertanto sovrastimata, ed i vantaggi legati alla somministrazione IM sottostimati</p> <p>Non sono stati collezionati dati che permettessero di valutare il rischio di agranulocitosi o anemia aplastica, effetti collaterali descritti in letteratura ed associati al dipyrone</p> <p>Non è specificato se i genitori dei bambini sono in cieco, questo potrebbe aver influenzato gli <i>outcomes</i> secondari (sono i genitori a riportare i sintomi associati alla febbre e segnalare gli effetti collaterali)</p>
--	--	---	--	--	--	--

						Pianto) tendono a ridursi per frequenza con il decrescere della TC	
--	--	--	--	--	--	--	--

PO: modalità di somministrazione per via orale; IM: modalità di somministrazione per via intramuscolare; TC: temperatura corporea

Quesito n° 4 “Gli antipiretici sono farmaci sicuri e ben tollerati nel bambino?”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Autret-Leca et al. Current Medical Research and Opinion 2007;23(9): 2205-2211	Trial clinico randomizzato in doppio cieco multicentrico	5	<p>Popolazione totale: 301 bambini</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> somministrazione di 1 dose di farmaco attivo + una dose di placebo-sostitutiva dell'altro farmaco in analisi</p> <p>1. (n 151 bambini) 10 mg/Kg PO ibuprofene + placebo</p> <p>2. (n 150 bambini) 15 mg/Kg acetaminofene + placebo PO</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini 3 mesi-12 anni, con febbre (TC>38,5°C rilevata con misurazione timpanica). Limite superiore della TC 40,5°C. Eziologia della febbre varia (influenza, infezione delle vie aeree superiori,...etc)</p>	<p><u>Outcome primario:</u> area sotto la curva di riduzione della temperatura (AUC 0-6) espressa come differenza assoluta fra la TC all'inizio dello studio (To) e a 6 ore (T2)</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> opinione dei genitori sul trattamento <u>B.</u> area sotto al curva di riduzione della TC da To a T1 (4 h) e da T0 a T3 (8 ore) <u>C.</u> valori di TC ad ogni <i>time-points</i> da T0 a T3 <u>D.</u> Tempo di recidiva di TC>38,5c <u>E.</u> Tempo al quale si raggiunge TC<38°C <u>F.</u> Tempo al quale si raggiunge al</p>	<p>Non differenze significative e per incidenza di effetti collaterali nei 2 gruppi: 17 bambini (11,2%) nel gruppo 1 e 16 bambini (10,6%) nel gruppo 2</p> <p>Gli eventi avversi sono stati: infezioni, disordini gastrointestinali e disordini respiratori Il 90,5% degli eventi avversi</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Nessuna differenza significativa nei 2 gruppi di trattamento</p> <p>Sub-analisi effettuata su gruppi di trattamento suddivisi in base a classi di età/temperatura iniziale</p> <p>1. n 167 bambini < 3 anni: distribuiti equamente nei 2 gruppi di trattamento attivo; <i>trend</i> a favore dell'ibuprofene non statisticamente significativo (P=0,74; AUC 0-6h - 7,34±3,43°Cmin ibuprofene vs - 7,02±3,67 °C min paracetamolo)</p>	<p>Percentuale bambini usciti dallo studio: 4,98%. 6 bambini per somministrazione seconda dose fuori dai termini dello studio, e 7 bambini per concomitante assunzione di altri farmaci in disaccordo con il protocollo dello studio</p> <p>Considerando che la TC tende a decrescere più velocemente nei soggetti più giovani, è stata fatta una sub-analisi dell'efficacia degli antipiretici in gruppi suddivisi per classe d'età e temperatura a To</p> <p><u>Limiti dello studio:</u> Misurazione delle TC attraverso termometro timpanico</p> <p>Non è stata riportata l'analisi stratificata per centri</p> <p>Possibile sottostima degli effetti collaterali per gli ampi criteri di esclusione dallo studio</p> <p>Fascia di popolazione stretta,</p>

			<p><u>Criteria di Esclusione:</u> ipersensibilità nota ai componenti dei farmaci dello studio o al fruttosio, anamnesi positiva per qualsiasi condizione interferente con il metabolismo dei farmaci in analisi (assorbimento o distribuzione), anamnesi positiva per asma, angioedema, orticaria, broncospasmo, rinite da FANS, aspirina o paracetamolo. Anamnesi positiva per ulcera peptica o sanguinamenti gastrointestinali, ipertermia con disordini neurologici e/o emodinamici, insufficienza renale grave, insufficienza cardiaca, insufficienza epatica grave, otite media acuta bilaterale, LES, sospetto o certezza di varicella al momento dell'arruolamento.</p>	<p>massima riduzione della TC e tempo al quale si ottiene apiressia (TC<37,4 °C)</p>	<p>non era determinat o dai farmaci dello studio. Solo 1 caso di vomito era presumibil mente legato all'assunzi one del farmaco (gruppo 1)</p>	<p><u>2. n 81 bambini con TC al To>39°C</u> (equamente distribuiti fra acetaminiofene ed ibuprofene): <i>trend</i> a favore dell'ibuprofene non statisticamente significativo (P=0,498; AUC - 7,06±3,2 °Cmin ibuprofene vs - 8,58±3,21 °Cmin acetaminofene)</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> L'opinione dei genitori è stata statisticamente a favore dell'ibuprofene (59,2% giudizi di efficacia farmaco gruppo 1 vs 37,2% gruppo 2; P<0,001). Ibuprofene è stato considerato dai genitori come farmaco più efficace, che somministrerebber o nuovamente al</p>	<p>risultati non estendibili ad altre fasce di età</p> <p>Durata dello studio non indicata</p>
--	--	--	---	---	---	---	--

		Bambini che avevano ricevuto un trattamento antipiretico entro 6 ore dall'arruolamento o antibioticoterapia nelle 12 ore precedenti all'arruolamento <u>Follow-up dello studio: 3 giorni</u>			proprio bambino in caso di necessità	
--	--	---	--	--	--------------------------------------	--

Quesito n° 4 “Gli antipiretici sono farmaci sicuri e bene tollerati nel bambino?”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Walson PD. et al. Clin Ther 2006;28:762-769	Trial clinico randomizzato controllato (RCT) con placebo in doppio cieco multicentrico	5	<p><u>Popolazione totale:</u> 41 bambini</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u></p> <p><u>1.</u> (20 bambini) propacetamololo 30 mg/Kg EV (Acetaminofene 15 mg/Kg) in infusione per 15 minuti</p> <p><u>2.</u> (n 21bambini) Placebo EV in infusione per 15 minuti</p> <p>NB: 1 g di propacetamololo è idrolizzato nel sangue dalla esterasi plasmatica e libera 0,5 g di acetaminofene + N,N-diethylglycina (farmacologicamente inattiva)</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> bambini 3-12 anni, peso corporeo compreso fra 14-60 Kg, con febbre (TC: 38,5-</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Misurazione della TC in °C al tempo di inizio dello studio (T0), dopo 30 minuti (T 0,5), dopo 1-2-3-4-5-6-h (T1,T2,T3,T4,T5,T6).</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> numero di bambini che sono dovuti ricorrere a trattamento aggiuntivo (ibuprofene 10 mg/Kg PO) <u>B.</u> Tempo al quale si è reso necessario un seconda dose <u>C.</u> numero di bambini con TC < 38°C e tempo al quale si è raggiunta questa TC <u>D.</u></p>	<p>Complessivamente 33 eventi avversi si sono manifestati in 16 bambini . Non c'è stata differenza significativa nei 2 gruppi (8 casi; 40,0% gruppo1 vs 8 casi;38,1% gruppo 2)</p> <p>Un solo evento avverso severo segnalato nel gruppo con placebo (cefalea)</p> <p>1 paziente nel gruppo di trattamento con paracetamol</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Differenza significativa di riduzione della TC a favore del gruppo 1 (P <0,001) a tutti i <i>time points</i> (T0-T6).</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>A.</u> numero inferiore di bambini che sono ricorsi a trattamento di aggiuntivo nel gruppo 1 (P=0,004; 2 bambini; 10% gruppo 1 vs 11 bambini;52,4% gruppo 2) <u>C.</u> Differenza significativa di antipiresi a favore del gruppo 1 (19 bambini; 90,0% nel gruppo 1 vs 5</p>	<p>Percentuale bambini usciti precocemente dallo studio prima della somministrazione farmacologia è stata elevata (24/53; 45,28%) (es. impossibilità a reperire accesso venoso, mancanza di consenso da parte dei genitori o TC troppo bassa al momento del trattamento).</p> <p>Durante lo studio sono usciti 13/41 bambini (31,70%) per fallimento del trattamento. In questa percentuale sono stai inclusi anche quei bambini che sono dovuti ricorrere a trattamento aggiuntivo</p> <p>Per errori di diluizione nella preparazione del farmaco in realtà e stata somministrata una dose inferiore del 15% ai pazienti dello studio (dose reale di propacetamololo somministrata 25,5 mg/Kg ovvero 12,8 mg/Kg acetaminofene)</p> <p><u>Limiti dello studio:</u></p>

		<p>41 °C) rilevata attraverso misurazione timpanica).</p> <p>Eziologia della febbre: origine infettiva, insorta entro 72 ore dall'arruolamento</p> <p><u>Criteri di Esclusione:</u> anamnesi positiva per controindicazioni all'impiego di acetaminofene, o citrato di sodio (presente nel prodotto diluente), allergia a FANS, anamnesi positiva per convulsioni, nefropatia, epatopatia, malattie croniche gravi, altre condizioni mediche o chirurgiche che potessero confondere il significato della febbre, TC superiore a 41 °C, presenza di sintomi neurologici dovuti alla febbre, alterazioni emodinamiche, anamnesi positiva di febbre continua o ricorrente, assunzione di acetaminofene o antipiretici nelle 4 ore precedenti l'arruolamento (criterio</p>	<p>massima riduzione della TC</p> <p><u>E.</u> variazione della TC a 4 e 6 h</p> <p><u>F.</u> valutazione della tollerabilità attraverso cambiamenti dei segni vitali dei bambini nelle 6 ore dopo la somministrazione del farmaco (segni vitali: FC, PA, FR registrati a T0, T3 e T6 ed immediatamente prima l'eventuale somministrazione di trattamento aggiuntivo)</p> <p><u>G</u> Valutazione degli eventi avversi dopo 24 h dalla somministrazione del farmaco:</p> <p>- <u>intensità dell'evento avverso</u> (lieve, moderata, severa</p> <p>- <u>outcome dell'evento avverso:</u> risoluzione, miglioramenti,</p>	<p>o è stato ospedalizzato o per insorgenza di grave evento avverso, non considerato tuttavia in relazione con il farmaco dello studio (malattia di Kawasaki)</p> <p>Avanti avversi più comunemente e osservati: dolore addominale, reazioni nel sito di infusione, cefalea, laringite e polmonite</p> <p>La somministrazione del propacetamolo non si è associata a variazioni della PA. Significative differenze rispetto al</p>	<p>bambini; 23,8% gruppo 2 P=0,001)</p> <p><u>D</u> Gruppo di trattamento (1) con propacetamolo ha mostrato un massimo grado di riduzione della TC significativamente superiore rispetto al placebo (P<0,001; 2.0 [0,7] °C gruppo 1 vs 0,6[0,6] °C gruppo 2)</p> <p><u>E.</u> complessivamente l'effetto antipiretico mostrato dal propacetamolo è stato maggiore: in variazione delle TC in 6 ore (P<0,001; -7,9 [3,8] °C xh gruppo 1 vs 0,1[3,6] °C xh gruppo 2)</p> <p>In conclusione la temperatura si riduce di >1 °C xh nei bambini che hanno ricevuto propacetamolo</p> <p><u>G</u> Differenza</p>	<p>Misurazione delle TC attraverso termometro timpanico</p> <p>Fascia di età della popolazione ristretta (3 anni-12 anni) perché al momento dello studio non erano ancora disponibili i recenti dati sulla completa maturità delle esterasi plasmatiche fin dalla nascita (capaci di idrolizzare il propacetamolo ad acetaminofene)</p> <p>10% bambini manifestano reazioni locali nel sito di infusione</p>
--	--	--	--	---	--	---

		<p>valutato retrospettivamente analizzando un campione ematico prelevato al momento dell'arruolamento), assunzione di antibiotici entro 72 ore dall'arruolamento, bambini partecipanti ad un altro <i>trial</i> nei 30 giorni precedenti l'arruolamento</p> <p><u>Follow-up dello studio:</u> 24 ore, nelle prime 6 i bambini erano ospedalizzati</p> <p><u>Durata dello studio:</u> 1 anno</p>	<p>stabilità, esacerbazione, non nota</p> <p>- <u>relazione causale farmaco-evento</u></p> <p><u>avverso:</u> certa, probabile, possibile, improbabile, non certa</p>	<p>placebo si sono riscontrate per FR a T 3h (P<0,05; - 6,8[8,6] gruppo 1 vs - 0,5 [8,1] atti/min gruppo 2) e FC (P<0,05; - 10,2 [15,5] gruppo 1 vs 5,9 [20,1] gruppo 2 bpm)</p>	<p>significativa a favore del propacetamolo (P=0,001; farmaco giudicato buono/eccellente in 17/18; 94,4% gruppo 1 vs 1/16; 6,3% gruppo 2)</p>	
--	--	---	---	--	---	--

EV: somministrazione per via endovenosa; FC: frequenza cardiaca; FR . frequenza respiratoria; bpm: numero battiti per minuto

Quesito n° 5 “Quali precauzioni devono essere prese per prevenire il sovradosaggio di antipiretici ?”								
Autore	Titolo	Tipo di studio	Valutazione della qualità dello studio	Quesito clinico	Descrizione della metodologia usata	Rigore della ricerca della letteratura	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Cranswick N, Coghlan D. Am J Ther 2000;7:135-41	Paracetamol efficacy and safety in children : the first 40 years.	Revisione narrativa	+,-	Esauriente: efficacia e sicurezza degli paracetamolo come antipiretico ed antidolorifico nel bambino	Non trattandosi di una revisione sistematica, non è presente una descrizione dettagliata della metodologia usata per identificare e valutare i singoli studi	Adeguata . Ricerca basata su Pub Med e non su altri archivi elettronici ,	Dalla revisione della letteratura, anche includente trias clinici randomizzati e controllati l'efficacia e la sicurezza del paracetamolo in età pediatrica sono evidenti. Overdose riportate per dosi superiori a 150 mg/kg/die, ma anche in alcuni casi per dosi inferiori. La disponibilità del normogramma di Rumack_Matthew è utile nel trattamento dell'overdose. Segnalazioni di casi intossicazione cronica da paracetamolo	Alcuni criteri sono stati soddisfatti. I vari studi citati risultano di difficile paragone fra loro. Essendo pubblicato nel 2000 conclude che le evidenze accumulate sull'uso dell'ibuprofene sono scarse.

Quesito n° 5 “Quali precauzioni devono essere prese per prevenire il sovradosaggio di antipiretici ?”								
Autore	Anno	Tipo di studio	Valutazione della qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Li St et al. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. Pediatr Emerg Care 2000;16:39 4-7	2000	Osservazionale Cross-sectional Non Controllato +	2	- 210 genitori di bambini Criteri di inclusione: -età dei bambini = 0 < 10 anni - bambini trattati con almeno una dose di paracetamolo o ibuprofene nelle 24 ore - bambini in osservazione al pronto soccorso pediatrico	<u>Outcome primario:</u> valutazione della quantità e frequenza di antipiretico somministrato dal genitore tramite questionario <u>Outcome secondario</u> Valutazione dei fattori che i genitori reputano più influenti nel determinare il dosaggio del farmaco (età, sesso, peso, entità della febbre e gravità della malattia)	Non raccolti dati a proposito	<u>Outcome primario:</u> - 51% dei genitori riferisce di aver somministrato dosi inadeguate - i bambini sotto un anno di età hanno rischio maggiore di ricevere dosi errate (RR1,40; IC95%:1,06-1,86) <u>Outcome secondario:</u> I genitori consapevoli che il dosaggio deve essere calcolato in base al peso, meno frequentemente somministravano dosi errate	È uno studio non controllato, basato sulle informazioni non controllate rilasciate dai genitori che possono non essere veritiere o corrette Non indicazioni sulle patologie di base dei bambini Possibile bias di selezione: i genitori che si recano al pronto soccorso possono non essere rappresentativi della intera popolazione dei genitori

							(RR:0,71; IC95%:0,52- 0,97)	
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------------	--

Quesito n° 5 “Quali precauzioni devono essere prese per prevenire il sovradosaggio di antipiretici ?”								
Autore	Anno	Tipo di studio	Valutazione della qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Wright AD et al. Clin Pediatr 2007;46:146-50	2007	Osservazionale Cross-sectional	1	256 genitori : -età = 0 < 14 anni	<p><u>Outcome primario:</u> valutazione della proporzione di genitori che utilizzano paracetamolo e ibuprofene alternati.</p> <p><u>Outcome secondario</u> Valutazione dei fattori associati alla somministrazione di ibuprofene e paracetamolo alternati</p> <p>Valutazione della proporzione di genitori che ricevono istruzioni scritte sull'uso di antipiretici da parte del curante</p>	Non raccolti dati a proposito	<p><u>Outcome primario:</u> - 67% dei genitori alterna ibuprofene e paracetamolo ogni 2h (9%); 4 h (43%); 6h (23%), o altro (23%).</p> <p><u>Outcome secondario:</u> Nell'81% dei casi i genitori seguivano le istruzioni del curante</p>	<p>E' uno studio osservazionale, basato sulle informazioni non controllate rilasciate dai genitori che possono non essere veritiere o corrette</p> <p>Non indicazioni sulle patologie di base dei bambini</p> <p>Possibile bias di selezione: i genitori che si rispondono al questionario possono non essere rappresentativi della intera popolazione dei genitori</p>

Quesito n° 5 “Quali precauzioni devono essere prese per prevenire il sovradosaggio di antipiretici ?”								
<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Qualità dello studio</i>	<i>Popolazione</i>	<i>Outcomes Misurati</i>	<i>Effetti collaterali</i>	<i>Risultati</i>	<i>Commenti</i>
Brok J, et al. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2006, Issue 2. Art. No.: CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub 2.	2006	Metanalisi di studi randomizzati, quasi randomizzati e non randomizzati, e studi osservazionali condotti su oltre 20 soggetti. Ottenuti da ricerche bibliografiche su PUBMED, EMBASE fino a dicembre 2006	++	Criteri di inclusione: Pazienti con overdose da paracetamolo di ogni età	<u>Outcome primario:</u> valutazione della letteratura sulle evidenze disponibili per la gestione del paziente con intossicazione acuta da paracetamolo	N-acetilcisteina: la somministrazione endovenosa può indurre reazioni anafilattoidi. La somministrazione orale può essere associata ad eruzioni cutanee, nausea, vomito e dolori addominali	Sono inclusi dati da 10 studi clinici randomizzati controllati, un trial quasi randomizzato, 30 studi osservazionali in pazienti con overdose da paracetamolo e 18 trials su volontari umani. La somministrazione di carbone attivo è 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 (linea 300),	Non sono effettuate distinzioni fra pazienti adulti e pediatrici. Si sottolinea che i trials clinici randomizzati e controllati disponibili in letteratura a questo proposito sono scarsi

						<p>probabile rischio (linea 200) e possibile rischio (linea 150) il trattamento con acetil-cisteina 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. Inoltre tra vari schemi terapeutici confrontati (1330 mg/kg per os. (72 h), 980 mg/kg endovena (48h), or 300 mg/kg endovena (24 h)) nessuno sembra avere maggior efficacia di altri .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.</p> <p>In casi selezionati, a prognosi particolarmente grave, è indicato il trapianto di fegato</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

Quesito n° 5 “Quali precauzioni devono essere prese per prevenire il sovradosaggio di antipiretici ?”								
<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Valutazione della qualità dello studio</i>	<i>Popolazione</i>	<i>Outcomes Misurati</i>	<i>Effetti collaterali</i>	<i>Risultati</i>	<i>Commenti</i>
American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs 2001;108:1 020-1024								Vedi quesito n 4 “ le vie di somministrazione orale e rettale sono equivalenti? ”: griglia numero 4

Quesito n° 1 “ E' indicato l'uso di antipiretici nel bambino febbrile? “					
<i>Autore</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Qualità dello studio</i>	<i>Valutazione degli studi</i>	<i>Evidenze</i>	<i>Raccomandazioni</i>
Richardson M <i>et al.</i> Nice clinical guideline. Feverish illness in children younger than 5 years. National	Riassunto pratico delle linee guida NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Assesment and initial menagmen	++	Adeguata: basata su revisioni sistematiche. Qualora mancassero dati al riguardo ci si è avvalsi di consenso tecnico per sviluppare le raccomandazioni La valutazione	<u>Valutazione e gestione del rischio di malattie gravi</u> 1. <u>identificare aspetti a rischio per la vita</u> : respirazione, circolo, impatto funzionale. Se uno di questi è presente rivolgersi immediatamente ai presidi medici di emergenza A) <u>basso rischio</u> : normale colore della pelle, normale attività del bambino, respiro nella norma, idratazione nella norma.	<u>Misurare e Registrare la TC in tutti i bambini con febbre</u> <u>Gestione della febbre dallo medico di base e dallo specialista importante per la valutazione del rischio di malattia grave</u> <u>Prendere in seria considerazione la percezione dei genitori della presenza della febbre</u>

<p>Institute for Health and Clinical Excellence. BMJ 2007, vol 334</p>	<p>t in children younger than 5 years</p>		<p>del rischio di malattie gravi è basata su studi prospettici di coorte e su sistemi di punteggio validati</p>	<p>B) <u>rischio intermedio</u>: pallore cutaneo, bambino con alterato stato di attività (non partecipa volentieri alle consuete attività, tende ad addormentarsi maggiormente, soporoso, raramente sorridente), respiro con tachipnea, alitamento delle pinne nasali, saturazione O₂ in a.a <95%, crepitii all'auscultazione trocaica. Segni di disidratazione (tempo di refill capillare >3 secondi, mucose asciutte, oliguria)</p> <p>C) <u>alto rischio</u>:colorito cutaneo bianco, grigio o bluastro. Sporosità. Tachipnea con FR >60 atti/min, rientramenti intercostali, ridotto turgore della pelle, TC >38 °C (0-3 mesi); TC >39 3-6 mesi), rash fisso, fontanella bombata, stato epilettico, rigidità nucale, segni neurologici focali, convulsioni, vomito biliare</p> <p><u>2. schema per la valutazione rischio malattie gravi</u> (vedi schema seguente)</p> <p><u>3. provare ad identificare l'origine dell'infezione o componenti ceh sinao indicative di una specifica condizioni</u> (vedi tabella seguente)</p> <p><u>4. indicare corretta misurazione della febbre</u></p>	<p><u>Misurazione della TC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - non misurare TC di routinariamente in sede orale o rettale - bambini < 4 settimane preferire termometro elettronico ascellare - Bambini 4 settimane-5 anni usare termometro elettronico ascellare, o termometro chemical dot ascellare o termometro timpanico infrarossi - Non usare abitudinarimente antipiretici in al solo scopo di abbassare la febbre in bambini che per il resto stanno bene - non somministrare abitudinarimente paracetamolo ed ibuprofene insieme o alternandoli (considerarli solo come scelta alternativa se il bambino non risponde al primo farmaco) .Gli antipiretici non prevengono le convulsioni febbrili - Non prescrivere antibiotici a bambini senza apparente causa <p><u>Limiti e Problemi:</u> alcune raccomandazioni non sono state puntualmente accettate e derivano da un consenso formale di tecnici piuttosto che da evidenze pubblicate. Tali raccomandazioni emergono solo quando non sono state disponibili pubblicazioni</p>
--	---	--	---	--	--

Quesito n°1: Quale è il comportamento da tenere nel bambino con patologia cronica ?							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Descrizione degli studi	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
5) Lands LC. Cochrane database of systematic reviews 2007; 4-CD001505	Revisione sistematica di studi controllati randomizzati o quasi randomizzati	5	<p><u>Criteri di Inclusione:</u> Studi randomizzati o quasi-randomizzati su pazienti con fibrosi cistica trattati con antiinfiammatori orali non steroidei vs. placebo ricercati attraverso il metodo standard: <i>Cochrane Infectious Disease Group methods used in reviews</i></p> <p><u>Studi estrapolati:</u> 6 di cui 4 elegibili</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> - studi non randomizzati. - impiego del farmaco per meno di 2 mesi</p> <p><u>Popolazione :</u> Soggetti da 5 anni 39 anni con fibrosi cistica</p> <p><u>Tipi di trattamento valutati:</u> - intervento: impiego di antinfiammatori non steroidei per os per</p>	<p><u>Outcome primario:</u> c) variazione dei parametri spirometrici in termini assoluti e percentuale rispetto al baseline</p> <p><u>Outcomes secondari:</u> <u>6.</u> riduzione dei giorni di infusione e.v. di antibiotici <u>7.</u> riduzione numero di ricoveri per riacutizzazione respiratorie <u>8.</u> numero dei giorni di ricovero per riacutizzazione respiratoria <u>9.</u> stato nutrizionale <u>10.</u> RX torace <u>11.</u> tasso di drop-out <u>12.</u> misura qualità di vita</p>	<p>studi 6; numero bambini: 287 <u>7 trials valutavano</u> bambini < 6 anni</p>	<p><u>Outcome primario:</u> <u>Significativa riduzione del decadimento polmonare</u></p> <p><u>Outcome secondari</u> <u>Non</u> riportati in tutti i trial; riportato minor numero di ospedalizzazioni e di giorni di ricovero con miglioramento stato nutrizionale e reperti Rx torace</p> <p>Effetti collaterali: anche a dosi elevate e per periodi protratti non incrementato rischio di eventi avversi con ibuprofene 4 soggetti hanno abbandonato il trial per eventi avversi minori</p>	Lo studio non è disegnato per valutare l'impiego dei farmaci come antipiretici ma come antinfiammatori

			almeno due mesi				
Quesito n°1: Quale è il comportamento da tenere nel bambino con patologia cronica ?							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Studi analizzati	Descrizione degli studi e gruppi di trattamento	Outcomes	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Kanabar D <i>et al.</i> Clinical therapeutic s 2007 ;29:27 16-2722	Metanalisi: di trials clinici randomizza ti controllati		<p><u>Totale studi:</u> 472 articoli</p> <p><u>Criteri di Inclusione:</u> studi in lingua inglese ricavati da 12 database elettronici</p> <p><u>Articoli rilevanti:</u> 3 (1 studio RCT)</p> <p><u>Popolazione della metanalisi:</u> 29.094 bambini da 2 mesi a 12 anni di età</p> <p><u>Obiettivo della metanalisi:</u> valutare sia il rischio di esacerbazione di attacco acuto in bambini affetti da asma nota sia il rischio di episodi di asma in bambini precedentemente sani</p>	<p>Studio n°1 (Lesko et al. 2002) <u>Popolazione:</u> 1.879 Bb (6 mesi-12 anni) con asma e febbre</p> <p><u>Periodo di studio:</u> 4 settimane</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> a) 636 bambini: Ibuprofene 5 mg/kg PO b) 611 bambini: Ibuprofene 10 mg/Kg PO -c) 632 bambini: paracetamolo 12 mg/Kg PO</p> <p>Studio n°2: sub-analisi di studio RCT (Lesko and Mitchell 1999)</p> <p><u>Popolazione:</u> 27.065 bambini (6 mesi-2 anni) con febbre</p> <p><u>Periodo dello studio:</u> 4</p>	<p>Studio n°1: Rischio di ospedalizzazione e per asma o richiesta di visita medica per asma</p> <p>Studio n°2: ospedalizzazion e per asma</p> <p>Studio n°3 Episodi di attacco d'asma acuto o wheezing</p>	<p>Articolo n° 1: RR di ospedalizzazione per asma in trattati con ibuprofene : 0.63 (95% IC 0,25-1,6) ; RR visite mediche per asma in bambni riceventi ibuprofene è 0.56 (95% IC: 0,37-0,93)</p> <p>Articolo n°2: RR ospedalizzazione per asma/bronchiolite gruppo iburpofene : 0.9 gruppo (95%IC 0,5- 1,4)</p> <p>Non eventi avversi severi di asma/bronchiolite, tali da richiedere ospedalizzazione in associazione all'impiego degli antipiretici. Questo</p>	<p>Articolo n°1 Sono stati esclusi bambini con sensibilità nota a paracetamolo o ai FANS</p> <p>Articolo n°2: Per la valutazione delle sicurezza degli antipiretici sono stati considerati sia i casi di ospedalizzazi one per asma che per bronchiolite, al fine di non sottostimare possibili eventi</p>

			<p>settimane</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> a) 9.159 bambini: Ibuprofene 5 mg/kg PO b) 8.779 bambini Ibuprofene 10 mg/Kg PO c) 9.127 bambini paracetamolo 12 mg/Kg PO</p> <p>Studio n°3 (McIntyre and Hull, 1996)</p> <p><u>Popolazione:</u> 150 Bambini (2mesi-2anni) con febbre</p> <p><u>Gruppi di trattamento:</u> a) 76 bambini Ibuprofene 20 mg/Kg PO b) 74 bambini paracetamolo 50 mg PO (ogni 6 ore <12 dosi)</p>		<p>dato non varia a seconda dell'antipiretico scelto</p> <p>Studio 3 Ibuprofene e paracetamolo sono ben tollerati- Non sono stati riportati casi di attacco acuto d'asma nei gruppi in trattamento con ibuprofene.</p> <p>2 bambini nel gruppo di trattamento con paracetamolo hanno manifestato moderato episodio di wheezing (uno dei quali aveva anamnesi positiva per wheezing) (2/150 bambini ;1,3%)</p>	<p>avversi.</p> <p>Studio 3 22%dei bambini (33/150) aveva anamnesi positiva per per asma e/o wheezing)</p>
--	--	--	--	--	--	---

Quesito n 2: Quale è il comportamento da tenere nel bambino di età inferiore a 28 giorni ?							
<i>Autore</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Qualità dello studio</i>	<i>Popolazione</i>	<i>Outcomes Misurati</i>	<i>Descrizione degli studi</i>	<i>Risultati ed Intervalli di confidenza / p</i>	<i>Commenti</i>
			-	<u>13.</u>			

Quesito n°3 “*Gli antipiretici devono essere impiegati per prevenire eventi avversi associati con le vaccinazioni ?*”

Autore	Anno	Tipo di studio	Valutazione della qualità dello studio	Metodo di ricerca	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
---------------	-------------	-----------------------	---	--------------------------	--------------------------	----------------------------	--	-----------------

<p>Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization. <i>Ann Pharmacother.</i> 2007;41:12-27-32.</p>	<p>2007</p>	<p>Review sistematica</p>	<p>4</p>	<p>- DATA SOURCES: Articoli identificati tramite EDLINE/PubMed/EMBASE (1966-March 2007)</p>	<p><u>Outcome primario:</u> valutazione della frequenza di effetti avversi associati alle vaccinazioni in bambini in relazione al trattamento profilattico con paracetamolo o ibuprofene</p>	<p>Non raccolti dati a proposito</p>	<p><u>Selezionati 5 studi</u></p> <p><u>Outcome primario:</u> In altri 3 studi randomizzati sulla somministrazione e di DTwP, sia il paracetamolo (10-15 mg/kg/dose) che ibuprofene (20 mg/kg/die) somministrati in tre dosi prima o al momento della vaccinazione e ogni 4-8 ore successivamente e per 12 o più ore, erano efficaci nel ridurre la febbre, dolore, e reazioni locali in bambini di 2-7 mesi rispetto al placebo. Simili risultati sono stati riscontrati in età successive.</p>	<p>Gli autori concludono che non vi sono evidenze per la raccomandazione routinaria di paracetamolo o ibuprofene per la prevenzione di eventi avversi a vaccini. Tuttavia gli studi randomizzati e controllati raccolti a questo proposito sono scarsi e solo in un studio riferiti a vaccinazioni ancora in uso. Sono quindi necessari altri studi per trarre definitive conclusioni in relazione anche a vari tipi di vaccini in uso</p>
---	-------------	---------------------------	----------	---	--	--------------------------------------	--	--

Quesito n°3 " Gli antipiretici devono essere impiegati per prevenire eventi avversi associati con le vaccinazioni ?

Autore	Anno	Tipo di studio	Valutazione della qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Jackson LA et al. Pediatrics 2006;17-620-5	2006	Studio randomizzato controllato in doppio cieco verso placebo	5	<p>372 bambini randomizzati in tre bracci a ricevere</p> <ul style="list-style-type: none"> - ibuprofene: 10 mg/kg (max 300 mg) - paracetamolo: 15 mg/kg (max 450 mg) - placebo <p>La prima dose somministrata entro due ore dalla vaccinazione con DTPa; alter due dosi ad intervalli di 6 ore.</p> <p>Criteri di inclusione: età 4-6 anni; aver ricevuto in precedenza 4 dosi di DTPa- certificate</p> <p>Criteri di esclusione: storia di ipersensibilità a ibuprofene o aspirina o altri agenti anti-infiammatori, patologie epatiche o renali in atto; storia di ulcera, sanguinamento o</p>	<p><u>Outcome primario:</u> proporzione di bambini con</p> <ul style="list-style-type: none"> - reazione locale con area di eritema o discolorazione > o =5 cm di diametro <p>misura la sera della vaccinazione o due giorni dopo;</p> <ul style="list-style-type: none"> - aumento di circonferenza nell'avambraccio > o = 2 cm - persistente reazione locale <p>.</p> <p><u>Outcome secondario</u> proporzione di bambini con reazioni locali di diametro 2,5 cm; di 10 cm; che perduravano al sesto giorno dopo la vaccinazione; dolore nei due giorni seguenti nella sede di</p>	Non raccolti dati a proposito	<p><u>Outcome primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reazioni locali con diametro > 0 = 5 cm 35% nel gruppo con placebo vs. 33% nel gruppo con paracetamolo e 37% nel gruppo con ibuprofene. (non significativa) <p>Non significativa differenza per nessun <i>outcome</i> primario o secondario</p> <p>In particolare la febbre si è verificata in 1/150 bambini trattati con paracetamolo vs 1/150 bambini trattati con ibuprofene vs 3/72 bambini trattati con</p>	La potenza dello studio era tale da poter identificare differenze del 50% nell' <i>outcome</i> principale fra bambini randomizzati a ricever uno dei due farmaci o il placebo. Non si può pertanto escludere differenze inferiori al 50%

			<p>perforazione gastrointestinale; difetti della coagulazione; difficoltà ad assumere sospensioni liquide ; attuale necessità di trattamento con paracetamolo o ibuprofene o altri farmaci antinfiammatori</p> <p>Follow-up : 6 giorni Durata dello studio: 13 mesi</p>	<p>iniezione; dolore severo nei due giorni seguenti nella sede di iniezione; presenza di febbre nei due giorni seguenti (definita come temperatura orale > 38 °C)</p>		<p>placebo</p>	
--	--	--	---	--	--	----------------	--

Quesito n° 4 : “Gli antipiretici devono essere impiegati per prevenire le convulsioni febbrili?”

Autore	Tipo di studio	Valutazione della qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Effetti collaterali	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
El-Radhi AS, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? Arch Dis Child. 2003;88:64 1-2.	Revisione narrativa	Basso	Ricerca tramite database Cochrane Library, DARE, Prodigy Evidence Based Clinical Guidance (“key word: “febbrile convulsions” PUBmed (1966-Jan 2003): key word “ antipyretics and febrile convulsions”	<p><i>Outcome</i> primario: frequenza di ricorrenza di convulsioni febbrili in relazione al trattamento profilattico con paracetamolo o ibuprofene</p> <p>Selezionati 4 trial clinici (numero totale bambini: 726)</p> <p>1. Schnaiderman D et 1993 Studio randomizzato controllato (livello 1b) Criteri di inclusione: bambini con un episodio di CF semplici. Trattamento: paracetamolo 15±20 mg/kg ogni 4 h hourly o quando TC >37.9 °C 104 bambini randomizzati a ricevere (a) paracetamolo ogni 4- h versus (b) paracetamolo al bisogno Outcome primario:</p>	Non raccolti dati a proposito	<p>1. Schnaiderman D et 1993 <i>Outcome</i> primario: non differenze significative l ricorrenza di convulsioni febbrili 4 casi (7,5%) nel braccio randomizzato a paracetamolo ogni 4 h vs. 5 casi (9,8%) nel braccio randomizzato a paracetamolo al bisogno (p=n.s.). Limite dello studio: follow-up limitato</p> <p>2. Uhari et al, 1995 <i>Outcome</i> primario:</p>	utilizzato metodi di ricerca inadeguati e difficili da replicare e non ha usato criteri di inclusione ed esclusione specifici ha identificato 4 trials clinici sull’uso di antipiretici nel prevenire convulsioni febbrili. In tali studi difficoltà nell’interpretazione dei risultati possono essere legate alla possibilità che siano stati inclusi nello studio bambini con convulsioni dovute ad infezioni virali del sistema nervoso centrale o all’azione di neurotossine batteriche. Inoltre vari autori hanno utilizzato diversi sistemi di definizione e misurazione della febbre Tuttavia in

			<p>ricorrenza di convulsione febbrile durante l'ospedalizzazione</p> <p>2. Uhari et al, 1995 Studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo (livello 1 b). Criteri di inclusione 180 bambini di età compresa tra 8 mesi e i 4,6 anni con un precedente episodio di convulsioni febbrili semplici. Sono stati confrontati 4 interventi: a) paracetamolo + placebo, b) paracetamolo + diazepam, c) diazepam + placebo d) solo placebo (-- 'intervento:una prima dose di diazepam per via endorettale (0,5 mg/kg) seguita da diazepam per via orale (0,2 mg/kg ogni 8 ore) e riscontro di T rettale > 38,5 °C per i primi due giorni di febbre, Paracetamolo 10 mg/kg ogni sei ore. Il placebo veniva somministrato con identica modalità). Ricorrenza di CF nei vari gruppi Durata del follow-up:2 anni</p>	<p>non differenze significative tra paracetamolo e placebo nella frequenza di crisi convulsive febbrili a 2 anni di follow up a)14 (25,4%) (b) 9 (16,4%) (c)14 (25,5%) (d)18 (32,7%)</p> <p>3. van Stuijvenberg M et al, 1998 <i>Outcome</i> primario: non differenze significative nella percentuale dei bambini con ulteriori crisi convulsive febbrili a un anno di follow up (31/111 (28%) per ibuprofene, vs 36/119 (30% on placebo); P =0.7. <i>Outcome</i> secondario: Ibuprofene riduce significativamente la TC vs. Placebo a 6 h (P < 0.001)</p> <p>4. Von Esche t al. 2000 Rischio di ricorrenza a) 6,3% nel gruppo di trattamento)</p>	<p>nessuno studio sono emerse evidenze a favore dell'uso degli antipiretici per la prevenzione delle convulsioni febbrili.</p>
--	--	--	--	--	--

				<p>3. van Stuijvenberg M et al, 1998 Studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo (livello 1b) Criteri di inclusione: 230 bambini con un precedente episodio di convulsioni febbrili semplici e fattori di rischio per ricorrenza di CF randomizzati a ricevere ibuprofene alla dose di 5 mg/kg ogni 6 ore or (n=111) o placebo (n=119), se TC oltre 38,5°C <i>Outcome</i> primario: valutazione della proporzione di bambini con ricorrenza di CF nei due gruppi <i>Outcome</i> secondario: valutazione dell'efficacia di ibuprofene nel ridurre la TC vs placebo a 6 h Follow-up mediano: 1.04 anno</p> <p>4. Von Esche t al. 2000 Trial controllato non randomizzato (livello 2a). Pazienti:a) 109 bambini trattati con ibuprofene o paracetamolo vs b) 104 bambini non trattati con</p>	<p>(b) 12,2% nel gruppo di controllo) RR = 5,9%; (IC95%: - 0,2- 12)</p>	
--	--	--	--	---	--	--

				antipiretici <i>Outcome</i> primario: numero di ricorrenza di CF			
Quesito n° 4 “ Gli antipiretici devono essere impiegati per prevenire le convulsioni febbrili?”							
Autore	Tipo di studio	Qualità dello studio	Popolazione	Outcomes Misurati	Descrizione degli studi	Risultati ed Intervalli di confidenza / p	Commenti
Meremikwm M. Cochrane database of systematic reviews 2002; 2:1-25	Revisione sistematica	5	<u>Criteri di Inclusione:</u> Studi randomizzati o quasi-randomizzati condotti su bambini con febbre di origine infettiva nei quali si paragonasse: 3) paracetamolo con placebo o nessun trattamento 4) paracetamolo con mezzi di contenimento fisico della TC ricercati attraverso il metodo standard: <i>Cochrane Infectious Disease Group methods used in reviews</i>	<u>Outcome primario:</u> d) tempo di <i>clearance</i> della febbre dal tempo di somministrazione del farmaco (T0) a TC<37,5°C e) numero di bambini con convulsioni febbrili <u>Outcomes secondari:</u> 14. tasso di riduzione	<u>Pubblicazioni rilevanti:</u> 91 <u>Totale studi estrapolati :</u> 12; numero complessivo bambini: 1509 <u>7 trials valutavano stretta fascia d'età:</u> bambini < 6 anni <u>Rilevazione della temperatura:</u> a) termometro elettronico (6 studi) b) termometro a mercurio (2 studi) c) metodo non menzionato per (4 studi) <u>Sito di rilevamento della TC:</u>	<u>1) PARACETAMOLO VS PLACEBO</u> <u>Outcome primario:</u> a).valutato solo in 1 studio (34,7 h gruppo paracetamolo vs 36,1 h gruppo placebo); differenza non statisticamente significativa b).no casi di convulsioni febbrili <u>Outcomes secondari</u> 2. valutato in un solo studio 3. non valutato in nessuno studio 4. valutato da un solo studio Riportata significativa riduzione della febbre nel gruppo di trattamento con paracetamolo a 2 h dalla somministrazione del	Esistono in letteratura pochi studi che comparino il paracetamolo vs placebo o mezzi di contenimento fisico. Molti di questi lavori sono caratterizzati spesso da dati incompleti, carenza di dettagli che ne

			<p><u>Studi estrapolati:</u> 12</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> -tutti gli studi non randomizzati. - studi che avevano reclutato solamente bambini con anamnesi positiva per convulsioni -fallimento nel soddisfare gli <i>outcomes</i> principali della <i>review</i> -assenza di gruppo di controllo (placebo o mezzi fisici) -Studi con inclusione anche di partecipanti adulti</p> <p><u>Popolazione degli studi:</u> bambini 1 mese-15 anni, con febbre</p> <p><u>Definizione delle febbre:</u> TC\geq37,5°C con misurazione ascellare; TC \geq38°C (rettale)</p> <p><u>Tipi di trattamento valutati:</u> - intervento: Paracetamolo - controllo: placebo o mezzi di contenimento fisico della TC</p>	<p>della TC fra 30 min-6 h dopo la somministrazione del farmaco (°C/h)</p> <p><u>15.</u> proporzioni e di bambini apiretici dopo 1-2-6 ore dal trattamento</p> <p><u>16.</u> Proporzioni e di bambini con sintomi associati (malessere, brividi, anoressia, vomito, irritabilità, cefalea, mialgia) risolti a 6 h dal trattamento</p> <p><u>17.</u> numero di eventi avversi</p> <p><u>18.</u> numero di genitori insoddisfatti del trattamento effettuato</p>	<p>- orale (2 studi) - rettale (6 studi) - ascellare (2 studi) - non menzionato (2 studi)</p> <p><u>Studi di confronto paracetamolo-placebo:</u> 7</p> <p><u>Studi comparazione paracetamolo-mezzi fisici:</u> 6</p> <p>Sono stati valutati sia studi con singola dose paracetamolo (n 9) che studi condotti con dosi multiple (n 3)</p> <p><u>Dosaggio Paracetamolo</u> compreso fra 8-15 mg/Kg/dose PO (solo 1 studio utilizza la via rettale)</p> <p><u>Mezzi di contenimento fisico della TC:</u> - le spugnature tiepide sono state le più frequentemente usate (ogni 20 min)</p>	<p>farmaco rispetto a placebo (RR 21,54; 95% IC 1,39-334,01)</p> <p>Sebbene nessuno studio fornisse dati rilevanti sulla riduzione dei sintomi associati alla febbre, due studi hanno mostrato che il tempo di risoluzione dei sintomi non è stato statisticamente diverso fra paracetamolo e placebo in 6 giorni di <i>follow-up</i></p> <p>Eventi avversi: in una meta analisi con 254 partecipanti si è osservata una simile incidenza di eventi avversi fra paracetamolo (9/130) e placebo (4/124) RR=1,84; 95% IC 0,56-5,18</p> <p><u>2) PARACETAMOLO VS MEZZI DI CONTENIMENTO FISICO</u></p> <p><u>Outcome primario</u> a) valutato da 1 studio: non differenze significative nella <i>clearance</i> della febbre b) 1 studio riporta 1 caso di convulsioni febbrili nel gruppo di impiego dei mezzi fisici e nessun caso nel gruppo con paracetamolo; differenza non significativa (RR=0,33; 95%IC 0,01-7,95)</p>	<p>esplichino la metodologia impiegata. inoltre, gli <i>outcomes</i> analizzati risultano ampiamenti e variabili da studio a studio. Non è quindi chiaramente emerso da questa <i>review</i> sistematica se il paracetamolo abbia efficacia superiore al placebo, o mezzi di contenimento fisico della TC, in termini di capacità antipiretica e riduzione del rischio di convulsioni febbrili</p>
--	--	--	--	---	--	---	--

						<p><u>Outcomes secondari</u></p> <p><u>2.</u> criterio valutato in 2 studi: solamente in 1 studio si è riscontrato dopo 1 h dalla somministrazione del farmaco una differenza significativa a favore del gruppo con paracetamolo (RD=0,57; 95%IC 0,41-0,74)</p> <p><u>4.</u> in 2 studi si è valutata l'incidenza di eventi avversi che è risultata priva di differenze significative nei 2 gruppi. (RR 0,26; 95% IC 0,07-1,01)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--