

IBUPROFENE

**Nureflex Bambini**  
Boots Healthcare

Sospensione per os 150 ml L. 11.200  
Classe C del PTN

## Ibuprofene in Pediatria

FEDERICO MARCHETTI

Divisione di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Civile di Matera

### Quadro generale di riferimento

Nella pratica ambulatoriale l'utilizzo dei FANS continua a essere oggetto di molte controversie e di atteggiamenti prescrittivi eterogenei e poco controllati<sup>1,2</sup>. Fatta eccezione per le relativamente rare patologie che ne richiedono un uso continuativo in cronico (vedi l'indicazione per la patologia osteoarticolare, tipo l'artrite reumatoide), l'uso dei FANS (tra cui consideriamo anche il paracetamolo) in età pediatrica è rivolto alla gestione sintomatica della febbre e degli stati dolorosi che di solito si accompagnano alle infezioni delle vie respiratorie (faringodinia, otite, cefalea). Un loro utilizzo "curativo" di fronte a queste condizioni (abbreviare la durata della sintomatologia) rappresenta di fatto una pratica sbagliata e, nel messaggio informativo per la famiglia, culturalmente rischiosa, in quanto non ne è stata dimostrata l'efficacia nei pochi studi clinici pubblicati in letteratura<sup>3,4</sup>.

L'Italia si caratterizza per essere uno dei Paesi con la maggiore disponibilità di molecole di FANS con possibilità di uso in età pediatrica<sup>5</sup>. Al contrario, in altre Nazioni, quali ad esempio l'Inghilterra, l'indicazione di uso riguarda solo due principi attivi: il paracetamolo e l'ibuprofene. Questa larga disponibilità di molecole pone molti interrogativi rispetto al profilo di sicurezza di questa classe di farmaci. I tre esempi che seguono sono a riguardo molto esemplificativi: a) è stato di recente controindicato l'uso della nimesulide al di sotto dei 12 anni, in quanto sono stati segnalati in Portogallo, a seguito del largo uso del farmaco come antipiretico, anche al di sotto dei 6 anni di età, alcuni casi di reazioni avverse, di cui 3, avvenute nei bambini, a esito fatale<sup>5,6</sup>; b) sono sempre più frequenti le segnalazioni di reazioni cutanee associate all'uso dell'acido niflumico<sup>7,8</sup>, presente sul mercato solo in alcuni Paesi; c) l'associazione tra la sindrome di Reye e l'uso dell'acido acetilsalicilico ha trovato una definitiva conferma in una importante sorveglianza prospettica condotta negli Stati Uniti<sup>9</sup>.

Alla luce di queste considerazioni, la disponibilità sul mercato italiano dell'ibuprofene con una specifica indicazione pediatrica deve essere guardata con attenzione rispetto non tanto al profilo di efficacia (dimostrabile, alle giuste dosi terapeutiche per tutti i FANS), ma soprattutto al profilo di sicurezza.

### Proprietà farmacologiche

L'ibuprofene appartiene come FANS alla classe dei derivati dell'acido propionico (come il naprossene, il chetoprofene, il flurbiprofene), e possiede proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie, esercitando un'azione di inibizione della sintesi delle prostaglandine, attraverso il blocco della ciclossigenasi.

L'assorbimento è rapido dopo somministrazione per via orale. Se assunto a stomaco vuoto, il picco di concentrazione plasmatica (Cmax) si registra dopo 45'-60', mentre a stomaco pieno vi può essere un assorbimento più lento e variabile nei tempi di assorbimento (da 1 ora e mezza a 3 ore). La Cmax può variare a seconda delle formulazioni utilizzate (granuli o sospensione orale), ma questo dato è abbastanza ininfluente ai fini della risposta terapeutica, e in ogni caso dimostratamente efficace per la formulazione in sospensione<sup>10</sup>. L'emivita plasmatica della molecola è di 2-4 ore e il legame alle proteine è molto elevato (90-99%). Il metabolismo avviene prevalentemente nel fegato a opera del citocromo P450; l'eliminazione si compie per via renale, risulta essere in funzione del dosaggio e di solito è completa dopo circa 24 ore dall'ultima assunzione.

### Efficacia in studi clinici controllati

È stata valutata tenendo in considerazione, nella revisione della letteratura, solo gli studi clinici randomizzati in doppio cieco (RCT DB).

**Febbre.** L'attività antipiretica dell'ibuprofene è stata valutata in 9 RCT DB<sup>11-19</sup>, di cui 8 comparativi nei confronti del paracetamolo; in 3 RCT era previsto anche un

gruppo di controllo trattato con placebo<sup>11-13</sup>. In un RCT<sup>14</sup> l'efficacia antipiretica è stata testata solo contro placebo. I diversi studi hanno come unico obiettivo la valutazione comparativa sulla riduzione della temperatura, "misurata" utilizzando parametri molto diversi e poco comparabili. In un solo studio viene valutata anche l'efficacia su altri sintomi clinici associati alla febbre quali l'irritabilità<sup>18</sup>. Senza voler entrare nel dettaglio dei singoli studi (a riguardo può essere di interesse metodologico la lettura di un articolo pubblicato sulle pagine di questa rivista<sup>3</sup>), l'analisi complessiva dei risultati evidenzia che sia il paracetamolo (10-15 mg/kg/dose) che l'ibuprofene (5-10 mg/kg/dose) possiedono un'attività antipiretica che ha un inizio dopo circa 20'-30' e un effetto massimo raggiunto alla 3°-4° ora dopo la somministrazione. Per quanto riguarda il valore di decremento massimo della temperatura raggiunta, questo risulta essere mediamente di 1,50-1,60 °C con il paracetamolo, e di 1,65-1,80 °C con l'ibuprofene (con attesi ambiti di variabilità negli intervalli di confidenza). In altre parole, le percentuali maggiori di decremento della temperatura a favore dell'ibuprofene, enfatizzate da alcuni Autori<sup>16</sup>, sono clinicamente poco rilevanti (0,2-0,3 °C). L'efficacia maggiore nel decremento della temperatura evidenziata in alcuni casi con l'ibuprofene<sup>11</sup> può verificarsi in presenza di temperature iniziali elevate (> 39 °C), mentre in presenza di temperature più basse la riduzione della febbre è meno marcata. Riguardo alla durata dell'effetto antipiretico, la maggiore efficacia segnalata nel lavoro di Kauffman RE<sup>13</sup> non è stata confermata in un recente RCT<sup>19</sup> che evidenzia un'equivalenza nella durata dell'effetto antipiretico giudicato come clinicamente rilevante (temperatura al di sotto di 38,5 °C: 3,79 +/- 1,33 ore per ibuprofene e 3,84 +/- 1,22 ore per il paracetamolo).

Il profilo di beneficio comparativo su irritabilità e sintomi clinici associati alla febbre sembra essere equivalente tra il pa-

racetamolo e l'ibuprofene<sup>18</sup>. L'efficacia antipiretica dell'ibuprofene si manifesta già a un dosaggio di 5 mg/kg/dose, ma la dose di 7,5 mg/kg è più efficace<sup>13</sup>, mentre non sono state osservate sostanziali differenze con la posologia di 10 mg/kg. Al di sotto di 5 mg/kg l'effetto antipiretico si riduce fortemente.

**Prevenzione delle convulsioni febbrili.** In un RCT DB<sup>20</sup> è stata valutata l'efficacia dell'ibuprofene rispetto al placebo nella riduzione dell'insorgenza delle convulsioni febbrili in bambini da 1 a 4 anni con determinati fattori di rischio per ricorrenza. Così come dimostrato per il paracetamolo<sup>21,22</sup>, l'uso sistematico dell'ibuprofene ogni 6 ore in presenza di temperatura > 38,5 °C non è in grado di ridurre tale rischio, durante un periodo medio di osservazione di 1 anno (31/111, 32% per l'ibuprofene vs 36/119, 36% per il placebo, RR: 0,9; IC: 0,6-1,5).

**Tonsillite.** La valutazione dell'efficacia dell'ibuprofene è stata valutata contro placebo e paracetamolo in due RCT DB<sup>23,24</sup> che, pur avendo in comune la valutazione "sintomatica" del trattamento sul controllo del dolore (faringodinia spontanea e da deglutizione) e sullo stato di benessere generale (nel giudizio del bambino, del genitore e del medico), differiscono tra loro per quanto riguarda i metodi di valutazione, i criteri di analisi utilizzati e i tempi di osservazione (da 6 ore<sup>24</sup> a 48 ore<sup>23</sup>). Nello studio di Bertin<sup>23</sup>, dopo 48 ore dall'inizio del trattamento il 55% (42/76) dei bambini trattati con placebo non presenta più faringodinia spontanea rispetto all'80% (61/77) e al 70% (55/78) di quelli trattati rispettivamente con l'ibuprofene e il paracetamolo. La differenza tra i due farmaci sintomatici esprime una sostanziale equivalenza di efficacia, sia per quanto riguarda la faringodinia spontanea e da deglutizione (*Tabella I*) che per lo stato di benessere generale. Infatti, tra i bambini trattati con il placebo il 39% riferisce una condizione generale ancora compromessa a distanza di due giorni dall'inizio della sintomatologia, mentre queste percentuali sono risultate essere del 16% e del 20% rispettivamente in quelli trattati con ibuprofene e paracetamolo rispettivamente. Alle stesse conclusioni giungono i risultati dello studio di Schachtel et al<sup>24</sup> che hanno adottato una scala visiva del dolore valutata prima e a distanza di 6 ore dalla somministrazione del farmaco.

**Otite media acuta.** Sempre Bertin e collaboratori<sup>25</sup> hanno condotto un RCT DB su 219 bambini con OMA (di età tra 1 e 6 anni), con l'obiettivo principale di valutare se il trattamento sistematico per 48 ore con ibuprofene (10 mg/kg/dose 3 volte/die), rispetto al paracetamolo e al placebo, potesse avere un effetto (improbabile) terapeutico antinfiammatorio, dimostrabile valutando l'aspetto della membrana timpanica (in una scala semiquantitativa da 1 a 6). Sono stati inoltre presi in considerazione altri parametri quali l'otalgia, la temperatura, il giudizio dei genitori sull'appetito, il sonno, il gioco. Dopo 48 ore non sono state osservate differenze significative tra i tre gruppi sul parametro ritenuto principale, vale a dire l'aspetto della membrana timpanica. Il trattamento con ibuprofene e paracetamolo non influenza altri parametri quali la temperatura rettale, la qualità di vita del bambino. L'unico sintomo che sembra essere influenzato dal trattamento è il dolore, ancora presente nel 25% dei bambini trattati con il placebo, nel 10% di quelli trattati con paracetamolo e nel 7% con ibuprofene (*Tabella I*). Ancora una volta lo studio di Bertin e collaboratori conferma due cose: a) l'alta percentuale di risoluzione spontanea dei sintomi in corso di otite (e faringite) a distanza di 48 ore; b) un effetto puramente analgesico, che non modifica il decorso dell'infezione acuta, sia del paracetamolo che dell'ibuprofene, con una sostanziale equivalenza di efficacia tra i due farmaci sul controllo del dolore.

**Emicrania.** Lo studio di Hamalainen e collaboratori<sup>26</sup> è uno dei pochi pubblicati in letteratura che ha valutato in modo comparativo, sui bambini con emicrania, l'efficacia di due farmaci analgesici (paracetamolo al dosaggio di 15 mg/kg e ibuprofene, 10 mg/kg) rispetto a un gruppo trattato con placebo. Come si può osservare nella *Tabella I*, sia il paracetamolo che l'ibuprofene, a distanza di 2 ore dalla somministrazione, sono 2 volte più efficaci del placebo nel ridurre il dolore di almeno due gradi (da grave a moderato). Se si va a misurare il successo terapeutico non secondo l'analisi "intention to treat" (intenzione a trattare, includendo i bambini inizialmente randomizzati) ma secondo l'analisi di efficacia, l'ibuprofene è circa 2 volte più efficace del paracetamolo nel bloccare l'emicrania in due ore (occorre trattare 5 pazienti per avere un successo terapeutico in più).

**Dolore post-operatorio.** Kokki e collaboratori<sup>27</sup> hanno valutato l'efficacia dell'ibuprofene nella prevenzione del dolore a seguito di interventi minori dell'apparato gastrointestinale (ernia) e urogenitale (ipospadia, circoncisione, idrocele, orchidopessi) e da puntura lombare. Ottantuno bambini di età compresa tra 1 e 4 anni sono stati randomizzati al trattamento con ibuprofene per via rettale vs placebo. La somministrazione è avvenuta durante le procedure di narcosi. L'ibuprofene ha fornito un sollievo al dolore superiore rispetto al placebo durante la prima ora successiva all'intervento (ma non in quelle successive) e ha ridotto in modo significativo il bisogno di morfina. Non vi sono state differenze nella comparsa di effetti collaterali tra i due gruppi.

Nel controllo del dolore, successivo a un intervento di adenotonsillectomia, l'ibuprofene è stato comparato con il paracetamolo+codeina in due RCT<sup>28,29</sup>. Questi risultano essere molto diversi tra loro, sia per quanto riguarda i metodi sperimentali adottati che per i risultati ottenuti. Harley e Dattolo<sup>28</sup> hanno condotto una valutazione in doppio cieco solo su 27 pazienti di età compresa tra 6 e 16 anni. L'associazione paracetamolo+codeina è risultata essere più efficace rispetto all'ibuprofene nel controllo del dolore sia al primo che al terzo giorno successivo all'intervento. Non vi sono state differenze riguardo al tempo intercorso per il ritorno a una dieta e a ritmi di sonno normali. Il gruppo trattato con ibuprofene ha richiesto per maggior tempo l'uso di farmaci. Il sanguinamento postoperatorio ha riguardato il 12,5% dei pazienti trattati con ibuprofene, mentre non si è verificato in nessun caso tra i pazienti che avevano assunto il paracetamolo+codeina.

Nello studio di St. Charles e collaboratori<sup>29</sup> la valutazione comparativa è stata condotta in aperto su 110 soggetti di età compresa tra 16 mesi e 14 anni. L'ibuprofene (5-10 mg/kg) è risultato essere parimenti efficace rispetto al paracetamolo+codeina (15+1 mg/kg) nel controllo del dolore successivo all'intervento. Tuttavia il 22% dei pazienti trattati con ibuprofene ha richiesto un trattamento aggiuntivo con paracetamolo (da solo o in associazione con la codeina) rispetto al 4% di quelli trattati con paracetamolo+codeina, che hanno dovuto utilizzare l'ibuprofene per il controllo della sintomatologia dolorosa. Nel postoperatorio non sono state segnalate differenze tra i due trattamenti per quanto riguarda il

## EFFICACIA IN STUDI CLINICI CONTROLLATI DELL'IBUPROFENE, PARACETAMOLO E PLACEBO SUL DOLORE IN DETERMINATE CONDIZIONI CLINICHE (FARINGITE, OTITE, EMICRANIA)

## FARINGODINIA SPONTANEA (dopo 48 ore)

	%	Successi (n/totale)	Stima del beneficio	IAB	RR (95% IC)	NNT (IC)
Ibuprofene	80	(62/77)	Ibuprofene vs placebo:	25%	0.43 (0.26-0.72)	4 (3-9)
Paracetamolo	70	(55/78)	Paracetamolo vs placebo:	15%	0.66 (0.43-1.00)	7 (4 a infinito)
Placebo	55	(42/76)	Ibuprofene vs paracetamolo:	10%	0.66 (0.37-1.15)	10 (4 a infinito)

## FARINGODINIA DA DEGLUTIZIONE (dopo 48 ore)

	%	Successi (n/totale)	Stima del beneficio	IAB	RR (95% IC)	NNT (IC)
Ibuprofene	76	(59/77)	Ibuprofene vs placebo:	33%	0.41 (0.26-0.64)	3 (2-6)
Paracetamolo	67	(50/75)	Paracetamolo vs placebo:	23%	0.59 (0.40-0.85)	5 (3-14)
Placebo	43	(33/76)	Ibuprofene vs paracetamolo:	9%	0.70 (0.42-1.17)	11 (5 a infinito)

## OTALGIA (dopo 48 ore)

	%	Successi (n/totale)	Stima del beneficio	IAB	RR (95% IC)	NNT (IC)
Ibuprofene	93	(66/71)	Ibuprofene vs placebo:	18%	0.28 (0.11-0.67)	6 (4-16)
Paracetamolo	90	(66/73)	Paracetamolo vs placebo:	15%	0.38 (0.17-0.82)	7 (4-28)
Placebo	75	(56/75)	Ibuprofene vs paracetamolo:	3%	0.73 (0.25-2.09)	40 (8 a infinito)

## EMICRANIA (completa risoluzione del dolore dopo 2 ore dal trattamento)

## Analisi "intention to treat"

	%	Successi (n/totale)	Stima del beneficio	IAB	RR (95% IC)	NNT (IC)
Ibuprofene	56	(44/78)	Ibuprofene vs placebo:	20%	0.32 (0.09-0.50)	5 (3-21)
Paracetamolo	52	(42/80)	Paracetamolo vs placebo:	17%	0.74 (0.55-0.98)	7 (4-95)
Placebo	36	(28/78)	Ibuprofene vs paracetamolo:	4%	0.91 (0.65-1.29)	26 (6 a infinito)

## Analisi di efficacia

	%	Successi (n/totale)	Stima del beneficio	IAB	RR (95% IC)	NNT (IC)
Ibuprofene	60	(24/40)	Ibuprofene vs placebo:	32%	0.55 (0.35-0.82)	3 (2-10)
Paracetamolo	39	(16/41)	Paracetamolo vs placebo:	11%	0.84 (0.60-1.15)	9 (4 a infinito)
Placebo	28	(12/43)	Ibuprofene vs paracetamolo:	21%	0.66 (0.40-1.01)	5 (3 a infinito)

**IAB**= Incremento assoluto del beneficio: differenza aritmetica tra la frequenza degli esiti favorevoli osservati nel gruppo che ha eseguito il trattamento sperimentale (ad es. 80% di risoluzione della faringodinia spontanea nel gruppo trattato con ibuprofene) e quella osservata nel gruppo che ha eseguito trattamento di riferimento (ad es. 55% nel gruppo trattato con placebo): 80%-55%=25%.

**NNT**= Numero di pazienti che bisogna trattare per evitare un evento sfavorevole in più rispetto a quello ottenuto con un trattamento di riferimento. È l'inverso dello IAB; la formula specifica è:  $NNT = 1/IAB$ . Nel caso specifico:  $1/25=4$ . Bisogna trattare 4 bambini con l'ibuprofene invece che con il placebo per ottenere un successo in più attribuibile proprio all'ibuprofene.

Da voci bibliografiche 23, 25, 26.

sanguinamento, mentre l'incidenza di nausea e vomito è risultata essere inferiore nel gruppo trattato con ibuprofene.

### Profilo di sicurezza

L'ibuprofene è uno dei farmaci più studiati in età pediatrica rispetto al profilo di sicurezza<sup>30</sup>. I possibili effetti collaterali, così come per gli altri FANS, sono da mettere in relazione con l'inibizione delle ciclossigenasi e la produzione delle prostaglandine. Tra questi potenziali effetti collaterali sono da segnalare la tossicità gastrointestinale (vomito, gastrite, ulcera, sanguinamenti gastrointestinali, colite), la tossicità renale ed epatica, l'asma e l'anafilassi. In studi condotti su pazienti adulti, l'ibuprofene è risultato essere uno dei FANS con la più bassa tossicità gastrointestinale. In età pediatrica il profilo di sicurezza si ricava da una delle più vaste sorveglianze mai prodotte per la definizione del profilo di rischio di un farmaco<sup>31-33</sup>. Lesko e Mitchell hanno condotto un RCT DB con l'obiettivo di valutare se vi era un aumento del pericolo di ospedalizzazione per effetti collaterali maggiori attribuibili all'uso dell'ibuprofene come antipiretico (al dosaggio di 5 o 10 mg/kg/ dose) rispetto al paracetamolo (12 mg/kg/dose)<sup>31</sup>. Degli 84.192 bambini inclusi nello studio, con età tra 6 mesi e 12 anni, solo l'1% (n=795) è stato ospedalizzato per problemi quasi esclusivamente legati all'infezione causa dello stato febbrile, e il rischio non era differente tra i gruppi. I 4 casi di sanguinamento gastrointestinale si sono verificati nei pazienti trattati con ibuprofene (3 di questi avevano un'età inferiore ai 2 anni) e il rischio calcolato è pari a 7,2 su 100.000 (95% IC: 2-18 su 100.000) rispetto al rischio zero per 100.000 (95% IC: 0-11 su 100.000) del paracetamolo<sup>31</sup>. La differenza tra i due farmaci non risulta essere statisticamente significativa. Nei 55.785 bambini randomizzati al trattamento con ibuprofene non si è verificato nessun caso di anafilassi, insufficienza renale e sindrome di Reye (rischio calcolato al 95% IC: 0-5.4 per 100.000)<sup>34</sup>. L'analisi del sottogruppo di bambini con età inferiore ai 2 anni (n=27.065) evidenzia che il rischio di effetti collaterali che hanno richiesto l'ospedalizzazione (compreso quelli relativamente minori quali l'asma, la bronchiolite, gastrite/vomito) è molto basso per entrambi i farmaci, per un uso a breve termine<sup>33</sup>.

Alcuni studi<sup>34,35</sup> hanno suggerito un'associazione tra l'insorgenza della fascite necrotizzante da streptococco di gruppo

A invasivo come complicanza della varicella e l'uso dell'ibuprofene. In uno studio retrospettivo<sup>36</sup> questa correlazione viene ritenuta come non sicura in quanto, sebbene l'uso dell'ibuprofene sia associato a un rischio 3 volte maggiore di fascite necrotizzante, gli intervalli di confidenza al 95% farebbero figurare l'associazione come non causale. Al contrario, un recente studio di tipo caso-controllo<sup>37</sup> ha dimostrato l'associazione tra la fascite e l'uso dell'ibuprofene come antifebbrile nella varicella (OR: 11,5; 95% IC: 1,4-96,9) e, nell'ambito della fascite, un'associazione tra la sindrome dello shock tossico e/o l'insufficienza renale (OR: 16,0; 95% IC: 1,0-825,0). È molto verosimile che, qualora confermato, il ruolo negativo svolto dall'ibuprofene in corso di varicella sia ipotizzabile per tutti gli altri FANS e pertanto è importante utilizzarli, per il trattamento della febbre in corso di varicella, solo in caso di stretta necessità. Il meccanismo patogenetico rimane sconosciuto, anche se è stato ipotizzato che i FANS possono inibire le funzioni dei neutrofilii e aumentare la produzione di citochine.

### Conclusioni

La prima conclusione vuole essere di carattere generale, rispetto al razionale di uso dei FANS nella pratica. L'ibuprofene, così come gli altri FANS, possiede proprietà antipiretiche e antidolorifiche oltre che anti-infiammatorie. Il largo uso nella pratica dei farmaci antinfiammatori non steroidei per il trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie è al momento ingiustificato, in quanto il loro utilizzo dovrebbe essere rivolto unicamente al controllo della sintomatologia dolorosa (mal di gola, otalgia) che alcune volte può essere presente. Per tale obiettivo terapeutico esiste una sostanziale equivalenza di efficacia tra il paracetamolo e i vari FANS sperimentati (in particolare l'ibuprofene).

La stessa sostanziale equivalenza di efficacia è dimostrata per l'effetto antipiretico dell'ibuprofene (il FANS più largamente sperimentato in pediatria con questa specifica indicazione) rispetto al paracetamolo, con alcune segnalazioni di maggiore durata dell'effetto antipiretico, a favore dell'ibuprofene, clinicamente tuttavia non rilevanti.

Rispetto agli altri FANS, l'ibuprofene presenta inoltre la più affidabile documentazione sul profilo di sicurezza in età pediatrica e per questo può essere considerato come il farmaco di seconda scelta, dopo il paracetamolo, nel trattamento

sintomatico della febbre e della patologia dolorosa.

La speranza è che la sua disponibilità, anche sul mercato italiano, venga accolta ponendo ragionevole attenzione alle indicazioni di uso, che dovranno essere rivolte al trattamento unicamente sintomatico (e non curativo) di quelle situazioni in cui vi sia una vera necessità clinica, rivolta più al benessere del bambino che alla tranquillizzazione dei genitori. Per questo uso il dosaggio consigliato è di 5-10 mg/kg/dose. La sospensione disponibile contiene 20 mg in 1 ml di prodotto.

Resta da chiedersi quali siano le situazioni cliniche che richiedono un effettivo vantaggio dal ricorso a un farmaco alternativo al paracetamolo<sup>3</sup> o di una pratica, abbastanza diffusa, che prevede l'alternanza tra farmaci antipiretici<sup>1</sup>.

### Bibliografia

1. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000;105:1009-12.
2. Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M e il gruppo di lavoro dell'ACP Puglia-Basilicata. Attitudini prescrittive nella pediatria di famiglia. *Giorn Ital Farm Clin* 2001;15:21-5.
3. Giusti MP, Marchetti F, Tognoni G, Bonati M. Uso dei FANS in pediatria per il trattamento della febbre e delle infezioni respiratorie acute: una revisione della letteratura. *Medico e Bambino* 1995;6:285-91.
4. Tobias JD. Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. *Pediatr Clin North America* 2000;47:527-43.
5. Addis A, Bonati M. Use of nimesulide in children. *Lancet* 1999;354:1034.
6. Nimesulide: controindicata al di sotto dei 12 anni. *Bollettino d'informazione sui farmaci* 1999;3-4:42-3.
7. Matheu V, Sierra Z, Gracia MT, et al. Mor-niflumate-induced urticaria angioedema. *Allergy* 1998;53:812-3.
8. Menniti IF, Scagliocca L, De Cas R, et al. Niflumic acid cutaneous reactions in children. *Arch Dis Child* 2001;84 (in press).
9. Ermiás D, Belay, Joseph S, Breesee, Robert C, Holman, Ali S, Khan, Abtin Shahriari, Lawrence B, Schonberger. Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New Engl J Med* 1999;340:1377-82.
10. Troconiz IF, Armenteros S, Planelles MV, Benitez J, Calvo R, Dominguez R. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modelling of the antipyretic effect of two oral formulations of ibuprofen. *Clin Pharmacokinetics* 2000;38(6): 505-18.
11. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharm Ther* 1989;46:9-17.
12. Wilson JT, Don Brown R, Kearns GL, et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen an-

- tipyresis in children. *J Pediatr* 1991;119:803-11.
13. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992;146:622-5.
14. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, et al. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992;146:626-32.
15. Nahata MC, Powel DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta N. Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:94-6.
16. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lassale C, Goehrs JM. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:197-201.
17. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JD, Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(6):632-7.
18. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996;74(2):164-7.
19. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1999;131(5):683-7.
20. van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998; 102(5):e51.
21. Schnaidermann D, Lahat E, Sheefer T, Adjalem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993;152:747-9.
22. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:991-5.
23. Bertin L, Pons G, Athis P, et al. Randomised, double blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 811-4.
24. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharm Ther* 1993; 53:593-601.
25. Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. A randomised, double blind, multicentre, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for acute media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996;10: 387-92.
26. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children. A double blind, randomised, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48:103-7.
27. Kokki H, Hendolin H, Maunuksela EL, et al. Ibuprofen in the treatment of postoperative pain in small children. A randomised double blind placebo controlled parallel group study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:467-72.
28. Harley EH, Dattolo RA. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:492-6.
29. Sr Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:76-82.
30. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol. Realistic safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:345-76.
31. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. *JAMA* 1995;273:929-33.
32. Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short term use in infants and children. *Pediatrics* 1997;6:954-7.
33. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:39-44.
34. Wattad A, Feehan T, Shepard FM. A unique complication of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Pediatrics* 1994;93:693.
35. Peterson CL, Vugia DJ, Meyers HB, et al. Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:151-6.
36. Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol* 1997;7: 440-5.
37. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A Case-Control Study of Necrotizing Fasciitis During Primary Varicella. *Pediatrics* 1999; 103(4):783-790.



## CORSO DI FORMAZIONE PER OPERATORI CON RESPONSABILITÀ DIRIGENZIALI NELLE STRUTTURE TERRITORIALI E OSPEDALIERE PER LE CURE PERINATALI, DEL BAMBINO E DELL' ADOLESCENTE

**Trieste, novembre-dicembre 2001**

Il Centro per la Salute del Bambino ripropone il Corso già sperimentato nel 1999 e 2000. Rispetto alle prime due edizioni sono state apportate diverse modifiche tenendo conto delle valutazioni espresse dai corsisti. I moduli da 4 sono stati portati a 3 per facilitare la frequenza. Il primo modulo affronta il ciclo della programmazione dall'analisi dei bisogni alla identificazione delle priorità. Il secondo copre le aree tematiche di maggior rilievo, percorso nascita, salute del bambino, salute dell'adolescente, e affronta il tema delle linee-guida anche da un punto di vista metodologico. Il terzo modulo prevede invece gli aspetti relativi alla valutazione, alla promozione della qualità, alla formazione. Le metodologie di formazione sono essenzialmente interattive, con discussione in plenaria e in gruppo delle presentazioni e della documentazione fornita, che include tutte le linee-guida e raccomandazioni disponibili relative all'area materno-infantile e fa ovviamente riferimento ai piani nazionali, al progetto obiettivo materno-infantile e a concrete esperienze regionali e aziendali.

Il corpo docente è rimasto sostanzialmente quello consolidato dalle precedenti edizioni. Direttori del corso sono Giancarlo Biasini e Luca Ronfani, ai quali si affiancano esperti nei vari settori specifici. È prevista una valutazione finale.

**Primo modulo:** analisi dei bisogni, domanda e offerta di salute, indicatori, definizione di priorità, elementi di programmazione  
**5-8 novembre 2001 - 30 ore**

**Secondo modulo:** obiettivi e linee-guida (percorso nascita, interventi di prevenzione nell'infanzia, bambino con disabilità, maltrattamento e abuso, salute dell'adolescente) **26-29 novembre 2001 - 30 ore**

**Terzo modulo:** valutazione e promozione della qualità delle cure, formazione e valorizzazione delle risorse umane **17-20 dicembre 2001 - 30 ore**