

# Gestione del bambino con bronchiolite: un approccio basato sull'evidenza

MARINA MACCHIAIOLO, ELISABETTA CASCIOLI, LUIGI VIOLA, PIERPAOLO MASTROIACOVO

Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Questo contributo è, nello stesso tempo, una revisione critica delle conoscenze sulla bronchiolite, e segnatamente sull'aspetto terapeutico, e il tentativo di elaborare un protocollo sulla base di evidenze soppesate.

Generalmente la bronchiolite è una patologia del primo anno di vita, che si manifesta inizialmente come una tipica infezione virale, con sintomi tipo corizza e febbre, e che progredisce quindi alle vie respiratorie del tratto inferiore con tosse irritativa, tachipnea, wheezing. Può essere associata a iperespansione del torace, rientramenti intercostali e soprasternali, alitamento delle pinne nasali. All'auscultazione toracica sono udibili wheezing, soprattutto espiratorio, e a volte rantoli fini. Il decorso clinico può essere complicato da difficoltà alimentari, cianosi e apnea.

## IL PROBLEMA SPINOSO DELLA DEFINIZIONE

In verità, l'affezione e i relativi reperti anatomopatologici erano conosciuti "da sempre" col nome di "catarro soffocante" (Laennec, 1832), di "bronchite soffocante" (Rillet e Berthelez, 1938) o "pneumopatia acuta dispneizzante", o di "bronchite capillare", termine considerato sinonimo di bronchiolite negli anni Cinquanta. È ragionevolmente certo che quello che oggi si usa chiamare bronchiolite è sostanzialmente altra cosa rispetto a quello che si chiamava con lo stesso nome cinquanta anni fa: si tratta più o meno della stessa differenza che c'è tra la gastroenterite come la si osserva oggi nei Paesi occidentali - una malattia sostanzialmente lieve e autolimitata - e la gastroenterite tossica o *cholera infantum* o tossicosi degli anni Cinquanta, una malattia potenzialmente mortale.

## CASE MANAGEMENT OF BRONCHIOLITIS: AN EVIDENCE-BASED APPROACH

(Medico e Bambino 18, 291-298, 1999)

### Key words

Bronchiolitis, Evidence-based medicine, Adrenaline, Bronchodilators, Steroids, Ribavirine

### Summary

The Authors discuss the major decision points in the case-management of bronchiolitis with an evidence-based approach. On this basis, they recommend that criteria for admissions should be restricted to at risk infants or infants with respiratory rate over 70 or difficult feeding; diagnostic examinations should be limited to cases where etiology is dubious or complications are possible, bronchodilators should not be used for their scarce efficacy or limited to a trial dose; there is some evidence indicating that inhaled adrenaline is more efficacious and should be preferred. Steroids should not be used and ribavirine has very limited indications and precise requisites for effective use. Clinical and instrumental (SatO<sub>2</sub>) monitoring, oxygen therapy when required, proper hydration and feeding remain the mainstems of management of bronchiolitis.

*Bisogna intendersi sulle parole. Il termine di bronchiolite è probabilmente obsoleto. Sotto questo nome vengono oggi in genere comprese le bronchiti asmatiformi del lattante. La localizzazione più propriamente bronchiolare e broncoalveolare con perdita del surfactant, che configura la bronchite capillare degli anni Cinquanta, riguarda quasi esclusivamente le forme del primo o al massimo del secondo semestre. Sono comunque queste le forme veramente bisognose di ricovero.*

È possibile, come suggerisce il titolo di un recente lavoro<sup>1</sup>, che il termine di bronchiolite sia veramente obsoleto e ingannevole. Certo è che il bronchiolo non può essere, per le sue dimensioni microscopiche e per la struttura della sua parete, un epitelio "nudo", sede di broncospasmo né di fischio (ma solo di ostruzione); e che quindi la componente di "wheezing", che costituisce (oggi) quasi un "hallmark" della bronchiolite, non è dovuta all'interessamento bronchiolare ma al cointeressamento bronchiale. È anche vero che nessuno può pensare seriamente a una malattia localizzata ai soli bronchioli e non "anche" al bronco e "anche" all'alveolo. In effetti, la bronchiolite di una volta (e anche la bronchiolite di oggi, se le parole mantengono

un significato) era una virosi discendente che dal bronco (sede del reperto ascoltatorio di "wheezing") raggiunge il bronchiolo e dal bronchiolo l'alveolo, dove il "virus respiratorio sinciziale" costruisce una membrana ialina non diversa da quella del distress respiratorio del neonato. Che sia ancora così è documentato non tanto dall'anatomia patologica (la mortalità è oggi davvero molto bassa) quanto dalla dimostrazione di un grave difetto della proteina A del surfactant (102 versus 14,4 mg/l) nella bronchiolite severa. È però certamente vero che oggi un diverso equilibrio virus-ospite fa sì che questa evenienza (l'interessamento del bronchiolo e dell'alveolo) risulti infrequente e che, dunque, per assonanza clinica e per cattiva memoria storica, si sia venuta concretizzando questa incoerenza tra il nome e la sostanza della malattia.

Il problema della definizione non è irrilevante ai fini della definizione di un protocollo terapeutico. È abbastanza ovvio che non è la stessa cosa trattare una bronchite asmatiche (tali sono certamente molte delle cosiddette "bronchioliti", quelle del secondo anno di vita) e una broncoalveolite (tali sono quasi tutte le "bronchioliti" del primo trimestre, specie le più gravi, in cui la polipnea e la desaturazione prevalgono sulla dispnea e in cui il quasi-silenzio respiratorio prevale sul fischio). Come si comprende, il criterio dell'età è fondamentale: è nel primo semestre - il periodo d'altronde in cui si verifica il 70% delle bronchioliti<sup>2</sup> - che le difese immunologiche, le dimensioni dei bronchioli e la fragile produzione di surfactant danno luogo a quadri più severi e più simili a quelli descritti come bronchiolite; è nelle età successive che la pneumopatia dispneizzante diventa sempre più bronchiale e sempre meno bronchiolare, sempre più bronchite asmatiche e sempre meno bronchiolite. In medicina niente, o quasi, è separabile rigidamente; di questo dobbiamo tener conto, anche nell'uso critico della letteratura, che l'uso improprio delle parole ha, a nostro avviso notevolmente confuso. Considereremo dunque, in maniera solo in parte arbitraria, come bronchioliti le pneumopatie altamente dispneizzanti del primo anno di vita, che siano caratterizzate da un quadro radiologico di intrappolamento d'aria e da un reperto ascoltatorio che può comprendere sia i fini rantoli subcrepitanti alveolari che il sibilo dell'interessamento bronchiale, ben sapendo che le forme più gravi, verosimilmente le sole che posso-

no richiedere il ricovero e un trattamento semi-intensivo, sono in realtà quelle del primo e al massimo del secondo trimestre.

In realtà, per quanto riguarda la definizione, non esiste un accordo unanime ben preciso. Il termine bronchiolite è stato utilizzato per la prima volta in letteratura nel 1940 da due autori inglesi<sup>3</sup> per descrivere i reperti istopatologici polmonari riscontrati in 5 bambini deceduti per grave infezione polmonare. Tale reperto non presentava le classiche caratteristiche della polmonite, ma era caratterizzato da un quadro infiammatorio e da un ispessimento dei bronchioli. Il corrispettivo clinico di questo dato istologico non è però mai stato definito con precisione. Nel Nord America, di solito, s'intende per bronchiolite ogni episodio di wheezing associato a segni d'infezione virale in bambini con età inferiore ai 18-24 mesi; più frequentemente, in studi pubblicati in Europa o in Australia, la bronchiolite è stata definita come una patologia del primo anno di vita, caratterizzata da segni d'infezione dei bronchioli (tipo rantoli inspiratori), associati a dispnea, tachipnea, rientramenti intercostali, crepitii e ronchi espiratori<sup>1</sup>.

Sulla base di una revisione critica della letteratura abbiamo redatto degli appunti per la gestione del bambino con bronchiolite, immaginando un percorso che parta dalla visita ambulatoriale, in cui è necessario identificare i criteri dell'eventuale ospedalizzazione, per arrivare alle modalità d'assistenza al bambino ricoverato. L'intento è stato quello di mettere insieme delle informazioni elaborate in base alle evidenze scientifiche, ove disponibili. Le indicazioni presenti nella *Figura 1* sono state ricavate sulla base delle considerazioni fornite nelle note. L'iter che presentiamo è stato immaginato come una sequenza di momenti decisionali, ciascuno dei quali è contrassegnato da una lettera.

#### A - CRITERI DI OSPEDALIZZAZIONE

Posta la diagnosi di bronchiolite, il primo quesito clinico riguarda la gravità della malattia e quindi la decisione di ricoverare o meno il bambino (*Tabella I*). In letteratura ci sono pochi studi sui segni clinici e di laboratorio predittivi di bronchiolite grave. Uno di questi<sup>4</sup>, condotto su 213 bambini, distinti in malati lievi e gravi sulla base dello stato di coscienza e della capacità ad assumere li-

quidi per os, individua, attraverso un'analisi multivariata, 6 parametri tra i 16 analizzati, in termini di fattori di rischio, segni clinici e di laboratorio.

I segni maggiormente predittivi di gravità in ordine di decrescente grado di potere predittivo sono: saturazione di ossigeno (SatO<sub>2</sub>) < 95%, atelectasia all'Rx torace, frequenza respiratoria (FR) > 70 atti/min, età gestazionale < 34 settimane, condizioni generali compromesse, età < 3 mesi.

In un altro studio<sup>5</sup>, in cui sono stati messi in relazione la FR e la SatO<sub>2</sub>, non è stata riscontrata alcuna correlazione tra i due parametri, mentre si è evidenziata associazione tra malattia grave intesa come SatO<sub>2</sub> < 90% e segni come la cianosi e i crepitii auscultatori. Da questi studi inoltre si ottiene che, mentre una FR > 70 atti/min si associa più frequentemente a una bronchiolite grave, una FR < 70 atti/min non è in grado di escluderla. Questo dato può essere spiegato sia sulla base della variabilità interindividuale di questo parametro, presente anche nel bambino sano<sup>6</sup>, sia dal fatto che un bambino affaticato dal punto di vista respiratorio può esaurire la sua capacità di compensare l'ipossiemia.

#### B - CATEGORIE A RISCHIO PER BRONCHIOLITE GRAVE

Bambini con patologie quali cardiopatie congenite complicate, broncodisplasia polmonare, fibrosi cistica e altre pneumopatie croniche, immunodeficienza congenita o acquisita, sono a rischio di sviluppare malattia grave; può quindi essere ragionevole il ricovero anche in presenza di forma lieve di bronchiolite<sup>7,8</sup>, cioè a dire di fronte a un quadro dispneizzante. In verità, tutte queste condizioni sono di per sé capaci di produrre delle crisi di insufficienza respiratoria, più o meno importante, che si presenta con gli stessi caratteri clinici (ascoltatori e in parte radiologici) della bronchiolite.

#### C - TERAPIA

*Tutte le ricerche controllate negano un'efficacia significativa sia dei broncodilatatori che dei corticosteroidi; e questo è in accordo con il substrato anatomico-istologico della bronchiolite, o almeno delle sue forme "classiche".*

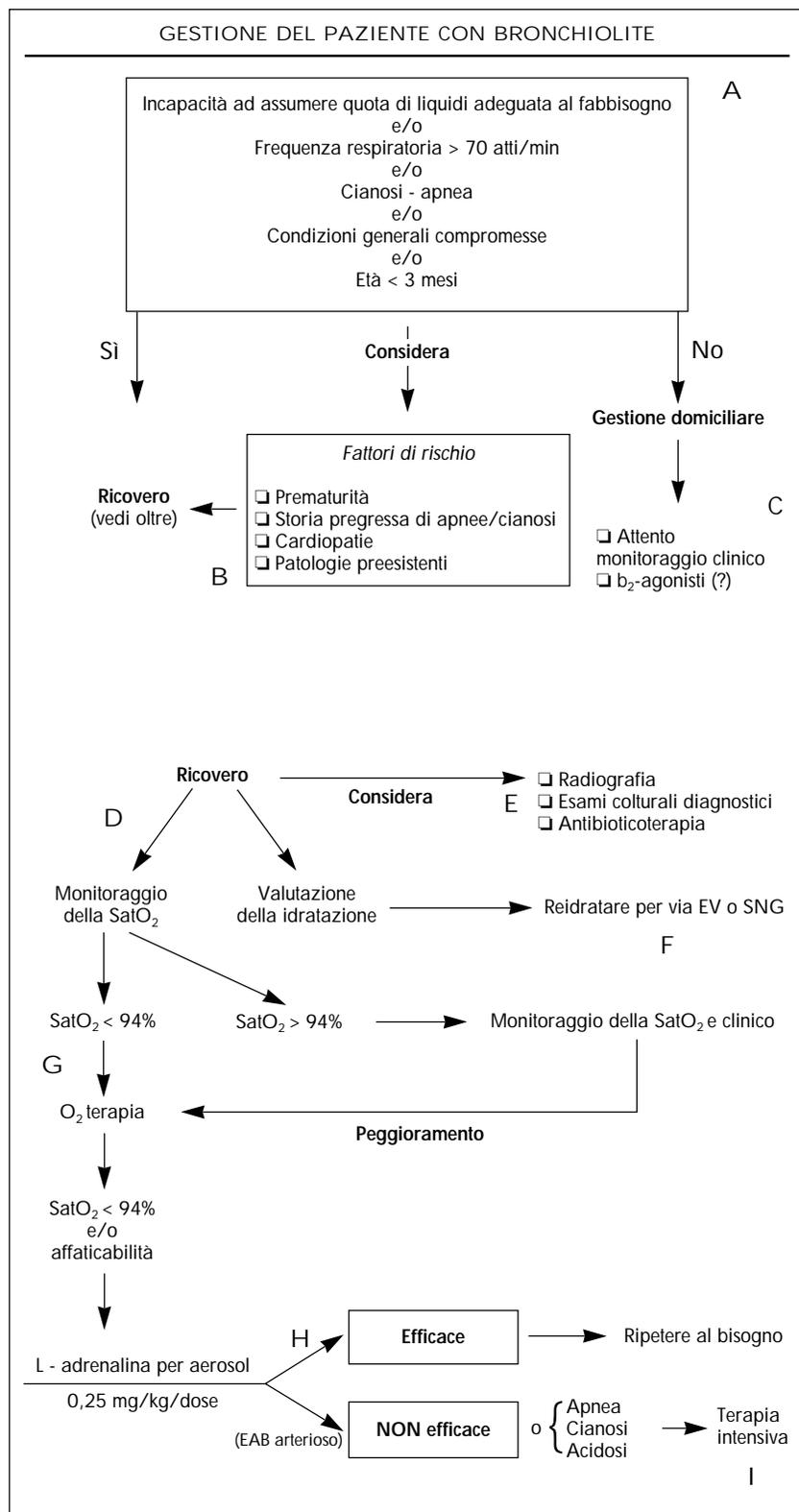


Figura 1

**Broncodilatatori**

L'uso dei broncodilatatori per via inalatoria è uno dei punti più dibattuti sul trattamento delle bronchioliti. Fino a oggi sono state pubblicate due meta-analisi al riguardo.

Nella prima Kellner<sup>10</sup> ha analizzato 20 trial clinici randomizzati (TCR) sull'uso dei broncodilatatori (salbutamolo - nella maggior parte degli studi - ipratropio bromuro, adrenalina, fenoterolo, metaproterenolo), somministrati per via inalatoria, orale e sottocutanea, vs placebo. Le conclusioni dello studio, tratte su bambini sia al primo che ai successivi episodi di bronchiolite, sono che questi farmaci, senza ridurre in modo statisticamente significativo il tasso di ospedalizzazione (-4.3%, IC 95% = -14.1, +5.5%), né la sua durata, né la SatO<sub>2</sub> (0.22%, IC 95% = -0.5, +0.9%), producono un modesto miglioramento del punteggio di gravità (-0.5 IC 95% = -0.8, -1.3) poco rilevante sul piano clinico (Tabella II).

Un'altra meta-analisi<sup>11</sup> ha analizzato 8 TCR che confrontavano l'efficacia dei b<sub>2</sub>-agonisti verso il placebo a breve termine. Per quanto riguarda i 3 TCR su pazienti ricoverati i dati sono discordanti e non è quindi possibile trarre conclusioni definitive. I 5 trial che analizzano bambini visti in pronto soccorso indicano che i b<sub>2</sub>-agonisti non sono efficaci nel ridurre la frequenza respiratoria, né la frequenza dei ricoveri, ma producono un miglioramento della saturazione pari a 1.2% (IC 95% = 0.8%, 1.6%). Di nuovo quest'ultimo risultato è statisticamente significativo ma è discutibile sul piano clinico, considerando che si ritiene clinicamente rilevante un miglioramento della saturazione pari al 2-3%<sup>12,13</sup>. I trial delle due meta-analisi valutano solo gli esiti a breve termine, mentre in un altro recente studio, pubblicato successivamente, sono stati valutati anche gli effetti a lungo termine (dopo 72 ore)<sup>13</sup>. In questo studio è stata confrontata l'efficacia del salbutamolo contro placebo in gruppi appaiati per età e gravità clinica, e anche in questo caso non è stata dimostrata nessuna efficacia in termini di SatO<sub>2</sub>, durata dell'ospedalizzazione e punteggio clinico.

Va inoltre segnalato che i b<sub>2</sub>-agonisti possono provocare, dopo 5-10 minuti, desaturazione anche clinicamente importante in bambini con un quadro già grave<sup>14,15</sup>.

Nelle revisioni narrative, pubblicate fino a oggi, sono vari gli autori che suggeriscono la somministrazione di un b<sub>2</sub>-agonista come il salbutamolo (0.15 mg/kg/dose) per via aerosolica come

CRITERI DI GRAVITÀ UTILIZZATI IN VARI STUDI

Taf <sup>6</sup>	Definisce la gravità della bronchiolite in base a un punteggio clinico che prevede un massimo di 12 punti: lieve 6, moderato 7-9, grave 10-11, gravissimo 12 (analizzati quattro parametri: frequenza respiratoria, wheezing, cianosi, uso dei muscoli accessori)
Dobson <sup>13</sup>	Definisce bronchiolite moderata-grave in base alla presenza di almeno uno dei seguenti segni: SatO <sub>2</sub> in aria <94%, uso dei muscoli accessori moderato-grave, wheezing moderato, grave
Shaw <sup>4</sup>	Definisce bronchiolite lieve in base alla reattività e vigilanza e alla capacità di alimentarsi e quindi di mantenere una buona idratazione
Mulholland <sup>5</sup>	Analizzando i vari parametri che correlano con la gravità, stabilisce come indice di gravità SatO <sub>2</sub> <90%

Tabella I

ESITI CONSIDERATI COME SUCCESSO DELLA TERAPIA, IN VARI STUDI

Dobson <sup>13</sup>	Aumento di almeno 2% di SatO <sub>2</sub>
Menon <sup>12</sup>	Aumento di almeno 3% di SatO <sub>2</sub>
Berger <sup>24</sup>	Riduzione di almeno 2 punti dello score (punteggio massimo 9; analizzati 3 parametri: uso dei muscoli accessori, wheezing, frequenza respiratoria)
Klassen <sup>53,54</sup> Rejjonen <sup>36</sup>	Riduzione di 3 punti del punteggio RDAI (punteggio massimo di 17; analizzati 4 parametri: wheezing, rientramenti sopraclavari, intercostali, sottocostali)
Gadomski <sup>53</sup>	Riduzione di almeno 3 punti dello score (punteggio massimo di 27; grunting, alitamento pinne nasali, rientramenti intercostali, ingresso d'aria, fame d'aria, wheezing, condizioni generali, rientramenti toracici, sovraclavari)
Rejjonen <sup>36</sup>	Riduzione di 3 punti nel punteggio RDAI
Van Woensele <sup>20</sup>	Riduzione di almeno 1 punto dello score (punteggio massimo 12; analizzati 4 parametri: frequenza respiratoria, wheezing, cianosi, uso dei muscoli accessori)

Tabella II

“prova” da proseguire solo sulla base di una eventuale risposta clinica. Le motivazioni che stanno dietro questo atteggiamento sono forse riconducibili al fatto che le due meta-analisi sono recenti, alla mancanza di dati definitivi per i bambini ospedalizzati, al diverso valore attribuito ad esiti deboli come i punteggi clinici e forse anche alla difficoltà di abbandonare una pratica clinica in uso da tempo. Inoltre, le difficoltà diagnostiche di cui si accennava all'inizio contribuiscono, soprattutto dopo l'anno di vita, a generare il dubbio diagnostico tra bronchiolite ed episodio asmatico scatenato da un agente virale; supponendo quindi una componente patogenetica broncospastica migliore, per verosimiglianza con il trattamento dell'asma, sembrerebbe logico

utilizzare i b<sub>2</sub>-agonisti. D'altro canto però la maggior parte degli studi analizzati comprende bambini con età fino ai due anni di vita e, nonostante ciò, i deboli risultati di efficacia non sembrano essere sufficienti a giustificarne l'uso. La mancanza di risposta ai b<sub>2</sub>-agonisti potrebbe essere legata alla scarsità di recettori adrenergici, alla ridotta quantità di muscolo liscio in grado di rispondere al broncodilatatore nelle vie aeree terminali e soprattutto alla natura dell'ostruzione in sé, prevalentemente infiammatoria, con produzione di muco ed edema della mucosa. La questione rimane aperta<sup>2</sup>.

**Adrenalina**

L'adrenalina, che ha una posizione privilegiata nell'armamentario farmaco-

logico, globalmente povero, della bronchiolite, è un broncodilatatore sui generis. In realtà, all'effetto beta, a cui deve il suo ruolo di farmaco antiasmatico per eccellenza (effetto che peraltro, come si deduce da quanto sopra, è di scarsa rilevanza clinica nella bronchiolite “vera”), aggiunge un effetto alfa-vasocostrittore, che è probabilmente il più rilevante. Ne parleremo diffusamente più avanti.

**Corticosteroidi**

Già nel 1970 l'Accademia Americana di Pediatria (AAP) affermava, sulla base degli studi pubblicati fino allora, che non c'erano dati che giustificassero l'uso dei corticosteroidi nel trattamento della bronchiolite<sup>16</sup>. Da allora sono stati condotti ulteriori studi che confermano la mancanza di efficacia dei corticosteroidi somministrati per via orale<sup>17,19</sup>.

Uno studio sull'efficacia del desametasone e b<sub>2</sub>-agonisti, condotto su 32 bambini con wheezing, alcuni dei quali (non viene precisato il numero dei pazienti) con bronchiolite, non dimostra nessun beneficio apportato dai due farmaci separatamente, mentre dimostrerebbe l'utilità della loro associazione. Il disegno dello studio metodologicamente discutibile e l'imprecisione sul tipo di patologia trattata non permettono di valutare con attendibilità tali risultati, peraltro al momento non replicati.

Uno studio pubblicato nel 1997<sup>20</sup> dimostra, nei pazienti trattati con prednisolone, una riduzione della durata della ventilazione meccanica, sebbene non statisticamente significativa, e una netta riduzione della durata della ospedalizzazione di tali bambini. Sempre in questo lavoro non si evidenzia nessuna efficacia clinicamente significativa del farmaco nei bambini con patologia più lieve. Non sono disponibili altri dati sull'efficacia dei corticosteroidi nei bambini con bronchiolite che necessitano di ventilazione artificiale. Uno studio retrospettivo non cieco<sup>21</sup> e un trial randomizzato aperto<sup>22</sup>, in cui il gruppo di controllo non riceveva placebo, hanno dimostrato una riduzione del wheezing post-bronchiolite con l'uso della budesonide per via aerosolica. Una recente studio randomizzato in doppio cieco<sup>23</sup> sull'uso della budesonide per via aerosolica vs il placebo non ha dimostrato alcuna efficacia del farmaco sulla riduzione della sintomatologia respiratoria acuta e sulla riduzione del wheezing post-bronchiolite.

Un'ulteriore conferma dell'inefficacia (o della non valutabile efficacia) degli steroidi sistemici ci viene fornita da uno

studio recente<sup>24</sup> effettuato su bambini con bronchioliti di grado lieve e moderato, in cui non solo non si riconosce alcuna differenza tra steroidi e placebo in acuzie, ma nemmeno nel prosieguo: infatti il 32% dei pazienti, avessero o non avessero ricevuto un trattamento cortisonico, hanno presentato ricorrenze di broncospasma.

#### Umidificazione ambientale

A tal proposito non ci sono studi disponibili. Adock e coll.<sup>25</sup> sostengono che la vaporizzazione non è efficace e aumenta il rischio di infezioni nosocomiali. Nella "consensus view" australiana<sup>26</sup> viene indicato che la vaporizzazione può indurre broncospasma. In nessuno dei due casi vengono fornite indicazioni bibliografiche.

#### D - ISOLAMENTO DEL BAMBINO E ACCURATA IGIENE DELLE MANI

La trasmissione del virus respiratorio sinciziale (VRS) avviene probabilmente attraverso le secrezioni dei pazienti infetti: l'isolamento e un attento e meticoloso lavaggio delle mani<sup>27</sup>, da parte del personale di assistenza, rappresentano una misura doverosa per evitare la comparsa di epidemie nosocomiali (fenomeno che peraltro il diradarsi delle presenze nei reparti pediatrici ha reso meno critico e meglio affrontabile rispetto a dieci-venti anni fa).

#### E - ESAMI DI LABORATORIO E ANTIBIOTICOTERAPIA

*Rx torace.* Generalmente non è necessario per porre diagnosi di bronchiolite, può essere indicato nel caso di diagnosi differenziale con polmonite.

*Esami culturali.* Il VRS è il patogeno più frequentemente implicato (50% dei casi), ma la bronchiolite può essere causata anche dal virus parainfluenzali (25%), dagli adenovirus (5%), dal *Mycoplasma* (5%), rinovirus (5%), virus influenzali (5%), enterovirus (2%), herpes simplex virus (2%)<sup>3</sup> e, nei lattanti di età < 3mesi, dalla *Chlamydia trachomatis*. Diagnosticare una bronchiolite da VRS può essere utile dal punto di vista epidemiologico, mentre dal punto di vista pratico lo è solo se si ha l'opportunità di effettuare la terapia con la ribavirina. In quest'ultimo caso è più utile la ricerca degli antigeni del VRS su tampone naso-faringeo, che permette di avere il risultato in poche

ore (con sensibilità che varia in diversi studi tra il 75 e il 91% e specificità variabile tra 83e 96%)<sup>28</sup> piuttosto che l'esame colturale per il quale occorrono dei giorni. Una ricerca risultata negativa per VRS non esclude comunque un'eziologia virale. Inoltre, nei lattanti di età < 3 mesi è utile eseguire anche il tampone nasale per *Chlamydia*.

*Antibioticoterapia.* Nella bronchiolite non c'è indicazione alla terapia antibiotica poiché il rischio di sovrainfezione batterica è < 2%<sup>29</sup>. Nei casi in cui ci sia il sospetto di una infezione da *Chlamydia* (età < 3 mesi, ipereosinofilia > 400 cellule/mm<sup>3</sup>) è indicato utilizzare un macrolide. In un recente studio su 42 bambini con bronchiolite<sup>30</sup> è stata osservata una incidenza di otite media acuta (OMA) del 62% con l'isolamento, in tutti i casi, nell'aspirato dell'orecchio medio di uno o più batteri patogeni. Sebbene tale percentuale di infezione batterica sembri piuttosto elevata e non ci siano ulteriori dati di conferma, l'osservazione va tenuta comunque in considerazione anche per l'eventuale necessità di un trattamento antibiotico.

#### F - REIDRATAZIONE

*La nutrizione-idratazione e l'ossigenoterapia costituiscono dei problemi gestionali difficili, e tuttavia centrali a una buona conduzione del paziente ospedalizzato.*

La disidratazione costituisce un problema incombente nella bronchiolite severa, in cui alla polipnea (con aumentata perspiratio) si aggiunge la non assunzione di liquidi per la fatica respiratoria. La disidratazione va prevenuta, ed eventualmente corretta, valutando i fabbisogni sulla misurazione degli ingestati, sul controllo del peso e sul dosaggio degli elettroliti. Lo schema generale prevede l'apporto di 1800 ml/m<sup>2</sup> di liquidi (nel lattante circa 150 ml/kg), a cui va aggiunto un 10% di soluzione salina ipotonica per l'aumentata perspiratio. Questa quota deve comprendere naturalmente anche l'apporto alimentare (il latte), non dimenticando che un apporto calorico è indispensabile in un bambino sottoposto a una severa fatica della muscolatura respiratoria e al sovraccarico dello stress. La via venosa può essere la più opportuna, per la quota idrica, se il bambino si alimenta almeno parzialmente. La som-

ministrazione goccia a goccia con sondino naso-gastrico potrebbe essere ideale se non aumentasse le resistenze respiratorie (nasali) in un bambino già in difficoltà e se non interferisse negativamente con l'ossigenoterapia per naso-cannula. Se l'alimentazione spontanea è molto difficile per la fatica respiratoria, la somministrazione, in aggiunta alla flebo, di una quota sufficiente di latte (almeno la metà del fabbisogno) mediante piccoli, cauti gavage, tenendo conto dell'aumento indotto dal catetere naso-gastrico sulle resistenze respiratorie, e degli effetti del riempimento gastrico sul lavoro diaframmatico.

#### G - OSSIGENO-TERAPIA

Se il bambino ha davvero bisogno di ricovero, necessariamente ha anche bisogno di ossigeno; ma la somministrazione di ossigeno in un lattante costituisce un problema di non facile soluzione.

Le modalità di somministrazione di ossigeno vengono discusse ampiamente in un documento dell'OMS a cui si rimanda per i dettagli<sup>32</sup>. In sostanza, la via preferita è quella per naso-cannula, meno invasiva del catetere naso-faringeo e che, a differenza di quest'ultimo, non provoca distensione gastrica e non ha bisogno della umidificazione (perché la corrente di ossigeno si umidifica all'interno del labirinto rino-sinusale). Molto difficile, per l'agitazione-opposizione del bambino, è l'ossigenazione in tenda a ossigeno, e sicuramente inadeguata quella in cappetta (o "scatola"), sia per l'accumulo di CO<sub>2</sub> sia per la disomogeneità della concentrazione di O<sub>2</sub> all'interno; richiede comunque un alto flusso di O<sub>2</sub> (almeno 2-3 l/min/kg). La maschera facciale è difficile da far tollerare al bambino; necessita di almeno 4 l/min.

#### H - ADRENALINA PER VIA INALATORIA

*L'uso dell'adrenalina per via aerosolica, riservato alle forme più severe, è l'unico trattamento farmacologico ad aver avuto un successo, almeno sulla carta. Questo successo va attribuito piuttosto alla funzione anti-edema che a quella broncodilatatrice.*

Degli studi fino a oggi disponibili in letteratura, quattro sono quelli che forniscono risultati in termini clinici e non su-

dati di funzionalità respiratoria. Si tratta di quattro studi randomizzati condotti su bambini con meno di 18 mesi affetti da bronchiolite<sup>12,34,36</sup>.

I vari studi valutano l'efficacia del farmaco analizzando esiti diversi, e pertanto non è possibile effettuare una meta-analisi dei risultati. In generale dimostrano un lieve miglioramento a breve termine della saturazione e dello score clinico, anche se non in maniera univoca.

In particolare, nello studio di Kristjansson<sup>34</sup>, l'uso dell'adrenalina racemica al 2% (dosi: circa 0.5 mg/kg, fino a un massimo di 5 mg) somministrata per aerosol determina nei 15 pazienti trattati un incremento significativo della pressione parziale di ossigeno, di circa 7,5 mmHg a distanza di 30', 45' e 60' ( $p < 0,05$ ), e della saturazione arteriosa di ossigeno, di circa il 3% ( $p < 0,05$ ) rispetto ai 14 pazienti trattati con soluzione fisiologica. L'unico effetto collaterale riferito è l'aumento statisticamente significativo della pressione arteriosa sistolica dopo 45' dall'aerosol con l'adrenalina (10 mmHg).

Sanchez e coll.<sup>35</sup> confrontano, in uno studio cross-over, gli effetti del salbutamolo (0,15 mg/kg diluiti a 2 ml con soluzione fisiologica) con quelli dell'adrenalina racemica (2,2 mg/kg diluiti a 2 ml con soluzione fisiologica) somministrati per via aerosolica, ottenendo una riduzione statisticamente significativa del punteggio clinico con l'adrenalina ma non con il salbutamolo ( $p < 0,001$ ) a 30' dall'erogazione, in particolare si riduce la frequenza respiratoria (valore medio pre-trattamento:  $46,5 \pm 1,4$  atti/min; valore medio post-trattamento:  $35,5 \pm 0,4$  atti/min), mentre non si rileva nessuna differenza per la SatO<sub>2</sub>.

Inoltre, con l'adrenalina, viene rilevata una riduzione significativa delle resistenze totali, inspiratorie ed espiratorie delle vie aeree ( $p < 0,001$ ).

Menon e coll.<sup>12</sup> hanno confrontato adrenalina levogira 1:1000 (dose fissa di 3 mg) contro salbutamolo (1,5 mg) somministrati per via aerosolica, evidenziando un incremento significativo della SatO<sub>2</sub>, ( $96 \pm 3\%$  verso  $94 \pm 4\%$ ;  $p = 0,02$ ) e una minore percentuale di ricoveri nel gruppo dei trattati con adrenalina rispetto al gruppo di controllo (35%, 7/20, verso 81%, 17/21;  $p = 0,003$ ) dopo un'osservazione di 6 ore in Pronto Soccorso.

Nello studio cross-over di Reijonen e coll.<sup>36</sup> in cui l'adrenalina racemica viene confrontata con salbutamolo e placebo, si evidenzia un miglioramento del punteggio clinico dopo adrenalina ma nes-

sa differenza significativa della SatO<sub>2</sub> e della frequenza respiratoria.

L'adrenalina racemica, non disponibile in Italia, è una miscela degli isomeri levogiro (L) e destrogiro (D). Sia l'adrenalina endogena che quella sintetica, usata per via parenterale, sono isomeri L. L'isomero D è farmacologicamente quasi inattivo (presenta un'attività 15-30 volte inferiore all'isomero L), e agisce bloccando i recettori  $\alpha 1$ -adrenergici cardiovascolari. In teoria, quindi, la miscela dovrebbe causare meno effetti collaterali sistemici. Tuttavia, sia nel trial di Menon e coll.<sup>12</sup> che in uno precedente condotto su bambini con croup<sup>37</sup> è stata utilizzata la forma levogira senza provocare effetti collaterali significativi.

La larga esperienza sinora raccolta, anche in Italia, nel trattamento del croup porta alla conclusione che l'adrenalina levogira è altrettanto efficace della racemica e sostanzialmente priva, a dosi ragionevoli (0,1-0,5 mg/kg)<sup>38</sup>, di effetti collaterali. Poiché la componente levogira è l'unica efficace, il trattamento dovrebbe essere fatto con metà dose rispetto alla racemica; ma anche per quest'ultima, come si è visto, sono stati utilizzati dosaggi abbastanza disparati, in funzione del buon indice terapeutico, dunque della buona tollerabilità del farmaco.

Il dosaggio di L-adrenalina per aerosol utilizzato nei diversi lavori è variabile, da un minimo di 0,2 mg/kg a un massimo di 1 mg/kg. Menon e coll.<sup>12</sup> usano 3 mg in tutti i bambini arruolati, di età compresa tra 6 settimane e 1 anno. Sulla base dell'esperienza di Menon e di altri<sup>38</sup> sembra ragionevole utilizzare una dose minima di L-adrenalina, pari a 0,25 mg/kg (massimo 5 mg).

L'erogazione dovrebbe essere effettuata mediante nebulizzatore con adeguata capacità di micronizzazione ( $< 5\mu$ )<sup>39</sup> e maschera facciale, usando come diluente una quantità di soluzione fisiologica sufficiente per ottenere una miscela totale di 3 ml.

L'adrenalina usata per via inalatoria è assorbita rapidamente dagli alveoli. Il suo effetto è di breve durata, al massimo di 2 ore.

I miglioramenti clinico-strumentali ottenuti nei vari studi sono a breve termine: gli effetti riferiti sono stati valutati ai primi 60' dal termine dell'aerosol. È necessario, quindi, considerare la necessità di erogazioni numerose nella giornata, eventualmente reiterate anche dopo i primi 60'.

Nella prassi corrente una somministrazione ogni 3 ore (8 sedute di aerosol

al di) può rappresentare una soluzione praticabile<sup>57</sup>.

Sono state segnalate<sup>34</sup> minime reazioni collaterali: un lieve e transitorio incremento della pressione arteriosa sistolica e un pallore periorale al termine dell'aerosol.

## I - GESTIONE DEL PAZIENTE IN TERAPIA INTENSIVA

Circa il 3% dei bambini ospedalizzati per bronchiolite sviluppa insufficienza respiratoria acuta tale da richiedere il ricovero in terapia intensiva per l'assistenza ventilatoria<sup>40,41</sup>.

Il trattamento del bambino in terapia intensiva è generalmente costituito dall'assistenza respiratoria meccanica adeguata al singolo paziente (pressione positiva continua o CPAP se il paziente presenta un respiro spontaneo efficace per la ventilazione; ventilazione con pressione positiva intermittente controllata e pressione di fine espirazione o PEEP nei casi più gravi), dall'idratazione parenterale attentamente bilanciata e da farmaci di supporto cardiocircolatorio (diuretici, digitale). L'uso delle xantine per via endovenosa nella bronchiolite grave è discutibile. La teofillina è stata utilizzata da più di 50 anni nel trattamento dell'asma grave per i suoi effetti broncodilatatorio, antinfiammatorio e immunomodulatore<sup>42</sup>. È stato dimostrato, inoltre, un miglioramento della contrattilità diaframmatica in adulti sani trattati con aminofillina per via endovenosa, prima e dopo affaticamento muscolare<sup>43</sup>.

Tuttavia l'unico TCR attualmente disponibile su pazienti con bronchiolite di media gravità (62 bambini al di sotto di 24 mesi di vita) non evidenzia nessuna differenza statisticamente significativa nella durata del ricovero e della sindrome respiratoria tra bambini trattati con aminofillina per os e controlli<sup>44</sup>.

La restante letteratura fornisce dati controversi di debole evidenza: un lavoro retrospettivo<sup>45</sup> non dimostra nessuna differenza statisticamente significativa tra pazienti con bronchiolite trattati con teofillina per via endovenosa e pazienti non trattati; un secondo studio retrospettivo<sup>46</sup> riferisce il miglioramento clinico in 8 su 12 pazienti sottoposti ad infusione di aminofillina in bolo; infine in uno studio prospettico né controllato né randomizzato viene sostenuta l'efficacia della xantina, in termini di normalizzazione emogasanaletica, dopo due ore dalla somministrazione endovenosa di aminofillina (5-9 mg/kg)<sup>47</sup>.

## Ribavirina

*L'uso della ribavirina non ha dato i risultati attesi; richiede attrezzature apposite e dunque prevede una numerosità di pazienti e una gravità di malattia quale non siamo più abituati a vedere.*

È opportuno considerare, tra i presidi terapeutici per il paziente con bronchiolite in terapia intensiva, la ribavirina, nucleoside sintetico ad azione antivirale approvato dalla FDA nel 1986 per il trattamento inalatorio di bambini ospedalizzati con infezione grave da VRS. L'AAP nel 1996 ha fornito le sue raccomandazioni sull'uso del farmaco<sup>6</sup>: la terapia aerosolica con ribavirina può essere considerata nei casi di bambini a rischio di decorso grave da VRS, ossia bambini con cardiopatie congenite complicate, broncodisplasia polmonare, fibrosi cistica e altre pneumopatie croniche, immunodeficienza congenita o acquisita, condizioni generali gravi (alterazione emogasanalitica importante), età < 6 settimane, prematurità.

Una recente meta-analisi<sup>19</sup> analizza 8 trial condotti su un totale di 250 bambini affetti da bronchiolite grave da VRS, di cui 128 trattati con ribavirina (36 ventilati meccanicamente). Nessuno dei risultati ottenuti è statisticamente significativo ma si evidenzia un trend di efficacia sebbene di dimensioni limitate (riduzione assoluta della mortalità = -3,9% (IC 95% = -4,5%, +12,3%); riduzione assoluta del rischio di peggioramento respiratorio = -11,2% (IC 95% = -23,5%, +1,2%); riduzione assoluta della ospedalizzazione = -2,47 giorni (IC 95% = -9,62%, +4,66%); riduzione assoluta della ventilazione meccanica = -4,02 giorni (IC 95% = -8,08, +0,03); riduzione assoluta dell'ossigeno-dipendenza = -3,77 giorni (IC 95% = -8,41, +0,85).

Negli studi la ribavirina è stata erogata per aerosol mediante generatori speciali di piccole particelle, in tenda o cappetta con ossigeno o nel tubo endotracheale, per 12-18 ore/giorno continuative, per 3-7 giorni; il farmaco viene somministrato in soluzione alla concentrazione di 20 mg/ml di acqua. Non vengono riportati effetti collaterali.

L'uso della ribavirina viene inoltre limitato dai seguenti fattori: il costo elevato, la tendenza a precipitare nei circuiti del ventilatore meccanico e nel tubo endotracheale con conseguente barotrauma polmonare e il potenziale effetto teratogeno nelle donne gravide esposte (effetto, tuttavia, dimostrato solo nei roditori), per cui viene consigliato il rispetto di alcune norme di sicurezza<sup>20</sup>, come il frequente ricambio d'aria nella stanza dell'erogazione (6 cambi/ora).

## Surfactant

*I presupposti concettuali della terapia con surfactant sono stati esposti nella parte riguardante la definizione della malattia. Si è detto che, nella sua espressione più classica e più severa (1°-2° trimestre), la bronchiolite è in realtà un'alveolite, e si accompagna alla formazione di membrane ialine e a un'importante diminuzione della produzione del surfactant. Questo trattamento va dunque ragionevolmente riservato alle forme più severe e a insorgenza più precoce.*

Si è detto a proposito della definizione che nelle forme più severe di bronchiolite c'è un difetto importante nella produzione del surfactant<sup>51</sup>. Recentemente è stato proposto l'uso di surfactant nei bambini che necessitano di assistenza respiratoria meccanica; i primi dati di uno studio randomizzato mostrerebbero un'efficacia riducendo la durata della ventilazione assistita e del ricovero in terapia intensiva<sup>52</sup>.

## Dimissione

Non ci sono studi che analizzano i tempi e le condizioni cliniche adeguate per la dimissione. Adock e coll.<sup>25</sup> propongono, partendo dal presupposto che la bronchiolite è una patologia ad andamento monofasico, la dimissione in caso di miglioramento clinico, SatO<sub>2</sub> maggiore di 94% in aria ambiente, capacità di assunzione di liquidi, assenza di apnee nelle precedenti 24 h se > 6 mesi e 48 h se < 6 mesi, e non considerano il wheezing una controindicazione alla dimissione.

## Bibliografia

1. Isaacs D: Is bronchiolitis an obsolete term? *Current Opinion Pediatrics* 10, 1-3, 1998.
2. Welliver R. Bronchiolitis and Infectious Asthma. In: Feign R, Cherry J (eds), *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, United States of America, WB Saunders Company, 249-260, 1998.
3. Engel St, Newsn GH: Proliferative mural bronchiolitis. *Arch Dis Child* 15, 219-229, 1940.
4. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH: Outpatient assessment of infant with bronchiolitis. *AJDC* 145, 151-59, 1991.
5. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA: Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 335, 1259-61, 1990.
6. Rusconi F, Castagneto M, Sideri S, et al: La

frequenza respiratoria: i valori normali. *Medico e Bambino* 5, 299-302, 1992.

7. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA: Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 82, 199-203, 1988.
8. McDonald NE, Hall CB, Suffin SC, et al: Respiratory syncytial virus infection in infants with congenital heart diseases. *N Engl J Med* 307, 397-400, 1982.
9. Navas L, Wang E, de Carvalho V, et al: Improved outcome of Respiratory syncytial virus infection in high risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr* 121, 348-54, 1992.
10. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomsky AM, et al: Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: a meta-analysis. *Arch Ped Adol Med* 150, 1166-72, 1996; pubblicata in versione aggiornata anche su *Cochrane Library*, 1998, issue 4.
11. Flores G, Horwitz RI: Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 100, 233-9, 1997.
12. Menon K, Sutcliffe T and Klassen TP: A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 126, 1004-7, 1995.
13. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, et al: The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 101, 361-368, 1998.
14. Schweich P, Hurt T, Walkley E: The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 8, 184-188, 1992.
15. Ho L, Collis G, Landau LI, et al: Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 66, 1061-64, 1991.
16. Yaffe SE, Weiss CF, Cann HM et al: Should steroids be used in treating bronchiolitis? *Pediatrics* 46, 640-2, 1970.
17. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, et al: Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonology* 9,181-185, 1990.
18. De Boeck K: Respiratory syncytial virus bronchiolitis. A double blind dexamethasone efficacy study. *Am J Respir Crit Care Med* 149, A345, 1994.
19. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, et al: Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Lancet* 348, 292-59, 1996.
20. Van Woensel JBM, Wolfs TFW, van Aalderen WMC, et al: Randomized double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 52, 634-37, 1997.
21. Goodwin A: An uncontrolled assessment of nebulized budesonide in the treatment of acute bronchiolitis. *Br J Clin Res* 6, 113-9, 1995.
22. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, et al: Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 150, 512-7, 1996.
23. Richter H, Seddn P: Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 132, 849-53, 1998.
24. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, et al: Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatric Pulmonology* 26, 162-166, 1998.

25. Adock P, Sanders C, Marshall G: Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 739-744, 1998.
26. Dawson K: Consensus view the management of acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 29, 335-337, 1993.
27. Hall CB: Control of nosocomial respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 62, 728-32, 1978.
28. Rusconi F, Sideri S, Leo G, et al: La bronchiolite da virus respiratorio sinciziale: diagnosi e terapia. *Medico e Bambino* 1, 20-27, 1994.
29. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, et al: Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory RSV infection. *J Pediatr* 113, 266-71, 1988.
30. Andrade MC, Hoberman A, Glustein J, et al: Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 101, 617-9, 1998.
31. Gozal D, Colin AA, Jaffe M, et al: Water, electrolyte and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Ped Res* 27, 204-9, 1990.
32. WHO: Oxygen therapy for acute respiratory infections in young children in developing countries. Programme for the Control of Acute Respiratory Infections. WHO, Geneva 1993.
33. Fan LL: Determination of inspired oxygen delivered by nasal cannula in infants with chronic lung disease. *J Pediatrics* 103, 923-5, 1983.
34. Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wernergren G, et al: Nebulized racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 69, 650, 1993.
35. Sanchez I, De Kostner J, Powell RE, et al: Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 122, 145-51, 1993.
36. Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S, et al: The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 149, 686-92, 1995.
37. Waisman Y, Klein BL, Boening DL, et al: Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis - croup. *Pediatrics* 89, 302-6, 1992.
38. Longo G, Bradaschia F: Adrenalina: tante vie per tante indicazioni. *Medico e Bambino* 1, 17-21, 1997.
39. Longo G: I glucocorticoidi per via inalatoria. *Medico e Bambino* 6, 27-33, 1998.
40. Simpson H, Matthew DJ, Habel AH, et al: Acute respiratory failure in bronchiolitis and pneumonia in infancy. *BMJ* 2, 632-36, 1974.
41. Wohl MEB, Chernick V: Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 118, 759-81, 1978.
42. Weinberger M, Hendeles L: Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 334, 1380-88, 1996.
43. Aubier M, De Troyer A, Sampson M, et al: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 305, 249-52, 1981.
44. Labbe A, Billet P, Paire M, et al: Traitement des bronchiolites aiguës du nourrisson par la theophylline suspension buvable. *Pediatrics* 40, 195-199, 1985.
45. Brooks LJ, Cropp GJA: Theophylline therapy in bronchiolitis. *Am J Dis Child* 135, 934-36, 1981.
46. Outwater KM, Crone RK: Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J Dis Child* 138, 1071-75, 1984.
47. Mezey AP: Prompt reversal of bronchiolitis associated respiratory failure with intravenous aminophylline. *Pediatr Res* 16, 357, 1982.
48. American Academy of Pediatrics. Committee on Infection Disease: Reassessment of indications for ribavirin therapy. *Pediatrics* 97, 137-40, 1996.
49. Randolph AG, Wang EE: Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection: a systematic overview. *Arch Pediatr Adolesc Med* 150, 942-47, 1996.
50. Ito S, Koren G: Exposure of pregnant women to ribavirin-contaminated air: risk assessment and recommendations. *Pediatr Infect Dis J* 12, 2-5, 1993.
51. Dargaville PA, South M, McDougall PN: Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 75, 133, 1996.
52. Lucchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, et al: Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 42, 805-10, 1998.
53. Gadomski A, Lichenstein R, Horton L, et al: Efficacy of albuterolo in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 93, 907-12, 1994.
54. Klassen T, Rowe P, Sutcliffe T: Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 118, 807-11, 1991.
55. Klassen T, Sutcliffe T, Lise K: Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 130, 191-6-11, 1997.
56. Tal A, Chanan B, Yohai D: Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 71, 13-8, 1983.
57. Longo G: Bronchiolite. In: *Pediatria Ospedaliera*, Pocecco M, Panizon F (eds), pag. 423, Carocci Editori, Roma, 1998.



## XII CONGRESSO NAZIONALE CONFRONTI IN PEDIATRIA

### IL DOLORE E LA SUA TERAPIA

Trieste, 3 e 4 dicembre 1999  
Centro Congressi Stazione Marittima

Venerdì 3 dicembre modera: Franco Panizon

- 9.15 FANS: quali, quando, perché  
Loredana Lepore, Daniele Cohen, Pierantonio Macchia
- 10.15 Il dolore nel neonato - Franca Benini, Umberto de Vonderweid
- 11.05 Mal d'orecchi - Sergio Renier, Elisabetta Zocconi
- 11.35 Mal di denti - Marino Andolina, Gabriella Clarich
- 12.30 Il grande dolore fisico - Paolo Tamaro, Paolo Busoni
- 14.45 Il prurito - Ernesto Bonifazi, Filippo Longo
- 15.15 La colica renale - Leopoldo Peratoner, Edoardo Guglia
- 15.45 Le terapie alternative del dolore (agopuntura, ipnosi)  
Nathan Levi, Piero Parietti
- 17.00 Mal di schiena, mal di gambe  
Giuseppe Tagliavoro, Giuseppe Maranzana
- 17.30 Mal di pancia (coliche del lattante, DAR, dolore chirurgico, dolore mestruale) - Antonio Messineo, Stefano Martellosi, Giuliano Torre, Vincenza Bruni

Sabato 4 dicembre modera: Franco Panizon

- 9.00 Gli antileucotrieni: un anno dopo  
Federico Marchetti, Fernando de Benedictis, Giorgio Longo
- 10.00 Il piccolo dolore (prelievi e altre procedure diagnostico-terapeutiche) - Fabio Arcangeli, Giulio Zanazzo
- 10.30 Novità verso il 2000: le letture che ci hanno cambiato  
Giorgio Bartolozzi, Giorgio Longo, Alessandro Ventura, Franco Panizon
- 12.30 Il bambino nel dramma (guerra, disastro sociale, lutto)  
Giorgio Tamburlini, Paola Di Blasio

#### Segreteria scientifica:

prof. Franco Panizon Trieste  
dott. Giorgio Longo Trieste  
prof. Alessandro Ventura Trieste

#### Segreteria organizzativa (e prenotazioni alberghiere):

QUICKLINE CONGRESSI s.a.s.  
via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE  
Tel. 040/773737-363586 Fax 040/7606590  
e-mail: quick@trieste.com