

# Il trattamento sintomatico della febbre e del dolore nella pratica ambulatoriale

FEDERICO MARCHETTI, JENNY BUA, MASSIMO MASCHIO, EGIDIO BARBI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

*Poche indicazioni farmacologiche sono più semplici (e più usate) di quelle per la terapia sintomatica della febbre e del dolore minore. Questo contributo integra le conoscenze correnti con i dati obiettivi delle sperimentazioni controllate di paracetamolo, ibuprofene e associazione paracetamolo + codeina in pediatria.*

## INQUADRAMENTO AL PROBLEMA

La terapia della febbre e del dolore (minore) utilizza puntualmente, almeno in prima battuta, la stessa classe di farmaci: i FANS. Il paracetamolo e l'ibuprofene (di cui parleremo poi più a lungo) sono le due molecole più usate in pediatria.

Trattare o non trattare la febbre è una controversia più filosofica che fattuale<sup>1</sup>. Tutti sanno che la febbre è un meccanismo ancestrale, nei suoi limiti efficace per ridurre la moltiplicazione virale e batterica; ma tutti trattano comunque la febbre, perché sanno anche che il bambino sfebbrato sta meglio del bambino febbrile. Il paracetamolo non abbrevia la durata dei sintomi dell'episodio infettivo<sup>2</sup> (e come potrebbe). Le spugnature sono efficaci nel ridurre la febbre<sup>3</sup> ma non fanno certamente star meglio il bambino. Né le spugnature né gli antifebbrili proteggono dalle convulsioni febbrili (CF)<sup>4,7</sup> e peraltro non c'è un rapporto epidemiologico tra febbre alta e CF<sup>8</sup>. Dunque, l'antipireisi è prescritta (e a ragione) solo per migliorare la cenestesi del bambino; e se

## SYMPTOMATIC TREATMENT OF FEVER AND PAIN IN PAEDIATRIC PRACTICE

(*Medico e Bambino* 2004;24:47-54)

### Key words

Pain, Fever, Acetaminophen, Ibuprofen

### Summary

Acetaminophen and ibuprofen are the first choice drugs (and in the UK the only authorized ones) for the treatment of fever and minor pain (earache, arthralgia, headache). There are several more NSAID molecules which are currently used in paediatric practice, but for none of them there is evidence of a better cost/benefit or safety and effectiveness profile than for acetaminophen and ibuprofen (10-15 mg/kg and 4-10 mg/kg pro dose respectively). These drugs have few side effects and a similar analgesic effect. Ibuprofen is slightly more effective on fever and is definitely better for headache. The association acetaminophen and codeine has an analgesic effect on severe pain such as post-surgical pain, which is double than for acetaminophen alone and several times greater than for codeine alone.

questa non migliora, c'è qualche buon motivo per essere preoccupati<sup>9</sup>. Del dolore, il pediatra sembra occuparsi di meno.

Vi sono ancora nella pratica quotidiana pregiudizi importanti contro l'uso degli antidolorifici. Specialmente nei neonati e nei lattanti, ma anche di fronte ad alcune situazioni algiche del bambino grandicello, si ritiene che il trattamento del dolore possa masche-

rare i segni e i sintomi clinici<sup>10,11</sup>. Inoltre, spesso, si ha paura che il trattamento farmacologico possa indurre effetti collaterali. Al contrario, si può affermare che ogni situazione dolorosa acuta meriti di essere trattata, con l'uso di presidi diversi a seconda della tipologia e soprattutto della rilevanza della sintomatologia dolorosa.

Sia per il trattamento della febbre che del dolore "minore" i farmaci di

primo impiego sono sicuramente gli antinfiammatori non steroidei (FANS) e tra questi, in primis, il paracetamolo<sup>12</sup>. Per dolore “minore” intendiamo quelle situazioni che sono viste nella pediatria ambulatoriale (faringodinia, cefalea, otalgia ecc.). Tuttavia è importante dire da subito che molte situazioni dolorose ambulatoriali possono avere un'intensità del sintomo importante, valutata per esempio con scale analogiche visive.

L'obiettivo di questo articolo è quello di: 1) razionalizzare il profilo di utilizzo dei FANS in queste specifiche situazioni (febbre e dolore “minore”); 2) indicare le molecole che hanno il profilo di beneficio/rischio più favorevole. Questo tenendo in considerazione delle: a) evidenze che si ricavano dagli studi clinici controllati; b) sorveglianze di post-marketing in relazione al profilo di sicurezza; c) raccomandazioni fornite dalle linee guida.

## RAZIONALE DI USO DEI FANS

I FANS costituiscono in Italia un gruppo di farmaci con un ampio impiego sia in età adulta sia pediatrica<sup>13-15</sup>. Le indicazioni di uso sono varie e rispondono fondamentalmente a tre obiettivi: il primo è quello del trattamento della febbre e dello stato di malessere che a volte a questo si associa; il secondo riguarda il trattamento sintomatico di condizioni dolorose acute, come ad esempio l'otalgia, la faringodinia, l'odontalgia, la cefalea, il traumatismo; il terzo riguarda gli stati infiammatori dolorosi di alcune malattie croniche, prime fra tutte in età pediatrica l'artrite reumatoide giovanile.

## USO PROPRIO E USO IMPROPRIO DEI FANS IN ETÀ PEDIATRICA

Se andiamo a valutare il razionale di uso corrente in ambito ambulatoriale ci accorgiamo che, almeno in Italia, in alcune situazioni i FANS sono sovrautilizzati, anche come autoprescrizione<sup>13</sup>.

Il sovrautilizzo riguarda alcune comuni patologie in cui l'uso dei FANS è rivolto, in modo del tutto irrazionale,

ad abbreviare la durata della sintomatologia (ad esempio in corso di infezioni delle alte vie respiratorie)<sup>16</sup>.

Questa attitudine è documentata, ad esempio, in uno studio condotto su un campione di 35 pediatri<sup>13</sup>. Durante i 455 giorni considerati sono stati registrati 9917 contatti, con 8805 prescrizioni farmacologiche in 6417 bambini (numero medio di farmaci prescritti/bambino=1,4). Sui 20 farmaci più prescritti (83,4% del totale) è interessante notare che al quarto posto si trova l'acido niflumico, dopo paracetamolo, amoxicillina e beclometasone. La diagnosi più frequente è risultata la faringotonsillite acuta (1261 bambini).

Al contrario, ci sono alcune situazioni dolorose, come la cefalea, in cui l'impiego di questa classe di farmaci è tardivo e spesso inadeguato nei dosaggi e tempi di somministrazione<sup>17</sup>.

Un altro motivo di riflessione riguarda la presenza sul mercato italiano di un numero elevato di molecole di FANS (18, di cui 6 con indicazione pediatrica), molte delle quali non hanno sufficiente sperimentazione e formulazioni adatte per l'uso nei bambini<sup>18</sup>. Si ricorda che, ad esempio, in Inghilterra, il paracetamolo e l'ibuprofene sono gli unici FANS autorizzati per l'uso nel trattamento della febbre e della sintomatologia dolorosa “minore”<sup>19</sup>.

## QUALI FANS UTILIZZARE

L'ampia disponibilità di FANS sul mercato italiano deve porre nella pratica alcune riflessioni di buon senso, che possono essere così riassunte:

- l'efficacia dei vari FANS è sul piano clinico e concettuale quasi completamente sovrapponibile, per cui è opportuno diffidare dei messaggi di una “superiorità” di efficacia;
- la scelta deve cadere sulle molecole che hanno il profilo di beneficio/rischio più favorevole;
- alcuni FANS non sono autorizzati e, addirittura, controindicati per un uso in età pediatrica;
- molti FANS non hanno un'adeguata formulazione, adatta per l'uso nei bambini.

Esiste in letteratura un ampio con-

senso che indica il paracetamolo in prima istanza e l'ibuprofene come farmaco di secondo impiego per il trattamento delle condizioni cliniche di cui stiamo parlando<sup>12,16,20,21</sup>. Questa indicazione è stata adottata formalmente nella *Dear Doctor Letter* che il Ministero della Salute ha inviato a tutti i pediatri<sup>22</sup> e che riporta in modo chiaro i motivi di questa scelta (*vedi Box 1*).

Il paracetamolo e l'ibuprofene sono i FANS più largamente studiati in età pediatrica rispetto al profilo di efficacia e soprattutto di sicurezza. Inoltre sono disponibili con formulazioni adeguate che consentono un preciso impiego rispetto alla dose da utilizzare (mg/kg). Non abbiamo molto da aggiungere, se non approfondire alcuni aspetti che motivano questa scelta, con particolare riferimento ai dati sul profilo di sicurezza specifico di alcuni FANS, tra cui anche quello del paracetamolo e dell'ibuprofene.

## LE SORVEGLIANZE POST-MARKETING SUI FANS IN PEDIATRICA

Poche sono le valutazioni condotte, con l'eccezione della chiara dimostrazione dell'associazione tra sindrome di Reye e acido acetilsalicilico<sup>23</sup> e degli effetti collaterali dermatologici di alcuni FANS<sup>24</sup> (*vedi dopo*).

L'ibuprofene è a riguardo una eccezione in quanto è uno dei farmaci più studiati rispetto al profilo di sicurezza. In età pediatrica questo si ricava da una delle più vaste sorveglianze mai prodotte per la definizione del profilo di rischio di un farmaco<sup>25,26</sup>. Degli 84.192 bambini con età tra 6 mesi e i 12 anni, inclusi in uno studio randomizzato in doppio cieco comparativo tra paracetamolo e ibuprofene per il trattamento della febbre, solo l'1% è stato ospedalizzato, per problemi quasi esclusivamente legati all'infezione causa dello stato febbrile, e il rischio non era risultato essere differente tra il gruppo sperimentale e i controlli<sup>25</sup>. Quattro casi di sanguinamento gastrointestinale si sono verificati nei pazienti trattati con ibuprofene (3 di questi di età inferiore ai 2 anni) e il rischio calcolato era pari a 7.2 su 100.000 (95% IC: 2-18 su

### Box 1 - L'USO DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI PER LE INFEZIONI RESPIRATORIE ACUTE NEI BAMBINI (DEAR DOCTOR LETTER)

Caro Dottore,

Le scriviamo per invitarLa a porre la sua attenzione sull'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei nei bambini. La recente segnalazione di una serie di casi di reazioni cutanee in bambini italiani che avevano assunto acido niflumico<sup>1</sup> ripropone, infatti, la questione della tollerabilità di questo farmaco<sup>2-5</sup>, presente sul mercato solo di alcune nazioni. Più in generale è però in discussione l'uso razionale dei FANS nella popolazione pediatrica e in particolare quella extraospedaliera per la quale le evidenze di efficacia e sicurezza sono disponibili solo per alcuni principi attivi.

Dall'esame di 8805 prescrizioni (9917 contatti) effettuate da 35 Pediatri di Famiglia italiani è emerso che l'uso dei FANS è elevato (67 per 1000 contatti) e che nell'80% dei casi l'indicazione è rappresentata dalle infezioni acute delle vie respiratorie superiori (faringite, otite, rinite, sindromi influenzali)<sup>6</sup>.

Allo scopo di valutare l'appropriatezza dell'uso dei FANS in questo ambito, abbiamo perciò verificato se le linee guida internazionali riguardanti il trattamento di queste patologie fornissero indicazioni dell'impiego di tali farmaci. Attraverso una ricerca sistematica effettuata sui siti web di alcune Agenzie Governative e Società Scientifiche internazionali, abbiamo identificato dodici linee guida pertinenti, di cui sei riguardanti il trattamento della faringite acuta o della faringodinia; quattro il trattamento dell'otite media acuta e due della rinite.

Per quanto riguarda il trattamento della faringite, due linee guida si occupano solamente della terapia antibiotica e non prendono in considerazione l'eventuale terapia con i FANS; due citano l'ibuprofene e il paracetamolo tra i possibili rimedi analgesici-antipiretici ma senza riferimento a evidenze esistenti in letteratura a supporto di questa indicazione; una indica l'aspirina come possibile terapia analgesica e antipiretica, ma solo nell'adulto. Infine una linea guida consiglia l'uso dei FANS sulla base del possibile aumento dei rischi di effetti avversi associato all'impiego e classifica questa raccomandazione con il grado B ("sono disponibili studi clinici ben condotti, ma non studi clinici randomizzati").

Per quanto riguarda il trattamento dell'otite: due linee guida non contemplano eventuali terapie sintomatiche, mentre due linee guida indicano l'ibuprofene e il paracetamolo come agenti utili per ridurre la febbre e/o il dolore. Anche in questo caso non vengono riportate le evidenze su cui è basata questa affermazione. Infine, per quanto riguarda il trattamento della rinite le due linee guida identificate non considerano alcuna terapia con FANS.

Dall'esame di queste linee guida non sembrano emergere indicazioni in grado di giustificare l'impiego dei FANS nel corso di infezioni acute delle vie respiratorie superiori. È sicuramente da rimarcare come l'unica linea guida che fornisca le evidenze relative all'uso di analgesici e antipiretici, oltre a quelle riguardanti la terapia antibiotica, sconsigli l'uso dei FANS e consideri il paracetamolo come analgesico di scelta.

Già nel 1995 una revisione della letteratura riguardante l'uso dei FANS in pediatria per il trattamento delle infezioni respiratorie acute era giunta alla conclusione che l'efficacia dei FANS sembrava essere sintomatica e non curativa, ed era equivalente (per alcuni FANS) a quella del paracetamolo<sup>8</sup>. A distanza di alcuni anni queste considerazioni rimangono ancora valide<sup>9</sup>.

Anzi, una revisione del 1998, a cura della *Canadian Pediatric*

*Society*, sull'impiego del paracetamolo e ibuprofene nel trattamento della febbre e del dolore lieve-moderato nei bambini, indica addirittura l'ibuprofene come agente di seconda scelta, in quanto non sono disponibili dati sufficienti per escludere che la sindrome di Reye sia un possibile effetto collaterale anche per questo farmaco<sup>10</sup>.

In conclusione, non sono presenti a tutt'oggi evidenze che indichino una maggiore efficacia dei FANS rispetto al paracetamolo come terapia sintomatica nell'ambito delle infezioni acute delle vie respiratorie superiori del bambino, a fronte di documentabili rischi di reazioni avverse.

Pertanto, nel caso si dovesse rendere necessaria una terapia sintomatica nel corso di un'infezione respiratoria acuta del bambino, la preferenza dovrebbe essere data al paracetamolo e in alternativa all'ibuprofene. Questo è quanto emerge dalla letteratura scientifica e quanto è possibile fare nella pratica quotidiana extraospedaliera, fintanto che nuove evidenze saranno disponibili.

RingraziandoLa per l'attenzione (posta nella lettura della pubblicazione, ma ancor più all'uso dei FANS nei bambini), Le porgiamo cordiali saluti.

Marzo 2001

#### Bibliografia

1. Menniti-Ippolito F, Sogliocca L, Da Cas R, et al. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. *Arch Dis Child* 2001;84(5):430-1.
2. Andre JL, Hanessee B, Krier MJ, et al. Reversible acute renal failure after niflumic acid treatment of upper respiratory infections. *Arch Pediatr* 1995;2:699-700.
3. De Suremain N, Le Roux P, Smith-Xiberras F, et al. Cutaneous reaction after niflumic acid treatment. *Arch Pediatr* 1995;2:698.
4. Lantz B, Cochat P, Bouchet JL, et al. Short term niflumic-acid-induced acute renal failure in children. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1994;9:1234-9.
5. Matheu V, Sierra Z, Gracia MT, et al. Morniflumate-induced urticaria-angioedema. *Allergy* 1998;53:812-3.
6. Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, et al. Attitudini prescrittive nella Pediatria di Famiglia. *Giron Ital Farm Clin* 2001;15:21-5.
7. American Academy of Pediatrics, [www.aap.org](http://www.aap.org); Canadian Medical Association, [www.cma.ca/cpsg](http://www.cma.ca/cpsg); National guidance Clearinghouse, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov); New Zealand Guidelines Group, [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz); Scottish Intercollegiate Guideline Network, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
8. Giusti MP, Marchetti F, Tognoni G, et al. Uso dei FANS in Pediatria per il trattamento della febbre e delle infezioni respiratorie acute: una revisione critica della letteratura. *Medico e Bambino* 1995;6:285-91.
9. Tobias JD. Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. *Ped Clin North Am* 2000;47:527-43.
10. Canadian Pediatric Society. Acetaminophen and Ibuprofen in the management of Fever and Mild to Moderate Pain in Children. *Ped Child Health* 1998;3.

100.000). La differenza rispetto al paracetamolo non è risultata 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). L'analisi del sottogruppo di bambini con età inferiore ai 2 anni ha evidenziato che il rischio di effetti collaterali che hanno richiesto l'ospedalizzazione (compresi quelli relativamente minori quali l'asma, la bronchiolite, gastrite/vomito) è basso per un uso a breve termine<sup>26</sup>.

Sempre nell'ambito della sorveglianza post-marketing, Lesko SM et al<sup>27</sup> hanno documentato che l'utilizzo dell'ibuprofene nella pratica ambulatoriale non sembra essere associato a un aumento della morbilità da asma.

Per altri FANS (come ad esempio il flurbiprofene o il ketoprofene sale di lisina) non vi sono in letteratura sorveglianze prospettiche altrettanto ampie.

### GLI EFFETTI COLLATERALI DEI FANS

Sono riassunti nel *Box 2*<sup>12,23,28-47</sup>. La pretesa non è quella di essere esaustivi, ma di fornire alcuni elementi di giudizio che giustificano la scelta del paracetamolo o dell'ibuprofene nel trattamento della febbre e del dolore ambulatoriale. Molte delle informazioni riportate si riferiscono a studi su pazienti adulti (e per un uso protratto) in quanto mancano, con poche ma significative eccezioni, studi di sorveglianza su pazienti in età pediatrica, in particolare per un uso occasionale del farmaco. Alcune segnalazioni di effetti collaterali, basate su studi di coorte, caso-controllo o su case report, sono comunque relative a studi ad hoc su bambini. I registri sulle sorveglianze spontanee di eventi avversi da farmaci documentano che i FANS rappresentano in età pediatrica un'area critica che merita un attento monitoraggio. Nella banca dati del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF) ([www.grup-pogif.org](http://www.grup-pogif.org)) sono presenti 111 segnalazioni riferite a FANS in pediatria. Le reazioni segnalate includono reazioni

gravi quali: quattro insufficienze renali acute, due porpore e una epistassi per l'acido niflumico/morniflumato, sei angioedemi e un'ulcera gastrica emorragica per l'acido acetilsalicilico, quattro emorragie rettali e due angioedemi per il chetoprofene. Non avendo a disposizione i dati di consumo in pediatria e commentando dati che si riferiscono a periodi diversi in diverse regioni, non è possibile collegare il numero delle segnalazioni alla percentuale degli eventi avversi su precisi denominatori.

### PARACETAMOLO O IBUPROFENE NEL TRATTAMENTO DELLA FEBBRE E DEL DOLORE?

Una revisione sistematica si è posta l'obiettivo di valutare l'efficacia comparativa e la sicurezza di una dose singola di paracetamolo (7-15 mg/kg) o ibuprofene (4-10 mg/kg) nel trattamento della febbre e del dolore da lieve a moderato in età pediatrica<sup>48</sup>. Per identificare gli studi rilevanti sono state consultate le principali banche dati disponibili nonché la cosiddetta "letteratura grigia" (ad esempio, studi non pubblicati). Sono stati considerati solo i lavori randomizzati e in cieco.

Dei 127 RCT identificati, 17 rispondevano ai criteri di inclusione. Rispetto al dolore (3 RCT, 186 pazienti) l'ibuprofene e il paracetamolo hanno dimostrato efficacia comparabile (a 2 ore RR 1.14, IC 95% 0.82-1.58; a 4 ore RR 1.11, IC 95% 0.89-1.38). Nella riduzione della temperatura (10 RCT) l'ibuprofene sembra invece ottenere risultati migliori sia a 2, che a 4 e 6 ore (con RR rispettivamente di 0.19, IC 95% 0.05-0.33; 0.31, IC 95% 0.19-0.44; 0.33, IC 95% 0.10-0.47). Nei 17 RCT sulla sicurezza non sono state evidenziate differenze tra i due farmaci, e tra di essi e il placebo, nell'incidenza di effetti collaterali maggiori o minori. Gli Autori concludono quindi che ibuprofene (4-10 mg/kg) e paracetamolo (10-15 mg/kg) somministrati in singola dose hanno simile efficacia nel trattamento del dolore da lieve a moderato e simile sicurezza come analgesici e antipiretici in età pediatrica. Nel

trattamento del dolore di intensità grave la dose di paracetamolo può essere aumentata (*vedi* sezione farmacocinetica, dosi, attese cliniche). L'ibuprofene è stato più efficace come antifebbrile a 2, 4 e 6 ore.

Va comunque ricordato anche il problema dei costi, che sono maggiori per l'ibuprofene (doppi in caso di formulazione in sciroppo). Differenze nel prezzo esistono comunque anche tra i vari prodotti contenenti paracetamolo.

Inoltre, i risultati riportati nella metanalisi amplificano l'efficacia statistica dell'ibuprofene sulla febbre<sup>16,49</sup>, che non necessariamente equivale a una efficacia clinica "misurabile", dunque rilevante per il benessere del paziente. In pratica i risultati del confronto fra ibuprofene e paracetamolo vengono riportati come percentuale e non in termini assoluti. In uno studio incluso nella metanalisi<sup>50</sup>, per esempio, un decremento del 15% a favore dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo corrispondeva a una riduzione di temperatura di soli 0,3 °C.

### Informazioni da RCT non inclusi nella metanalisi

Altri studi che hanno valutato non in cieco l'efficacia comparativa dell'ibuprofene vs il paracetamolo nell'otalgia e nella faringodinia giungono a conclusioni simili a quelle della metanalisi sul dolore, dimostrando l'equivalenza analgesica dei due farmaci<sup>51,52</sup>.

Nel trattamento della crisi acuta emicranica lo studio di Hamalainen et al.<sup>53</sup> è uno dei pochi pubblicati in letteratura che ha valutato nei bambini l'efficacia comparativa di due farmaci analgesici (paracetamolo al dosaggio di 15 mg/kg e ibuprofene 10 mg/kg) rispetto a un gruppo trattato con placebo. 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

## Box 2 - EFFETTI COLLATERALI DEI FANS

**Sindrome di Reye.** È chiaramente dimostrata l'associazione tra l'uso dell'acido acetilsalicilico (in particolare in corso di epidemie di influenza e varicella) e la comparsa di sindrome di Reye. Negli Stati Uniti, a seguito della importante riduzione nell'utilizzo del farmaco in età pediatrica, si è assistito a un significativo calo dei casi di sindrome di Reye (da 500 casi/anno a 2 casi/anno)<sup>23</sup>. Per tale motivo l'uso dell'aspirina è controindicato sotto i 12 anni di età e recentemente la controindicazione viene estesa da alcuni Autori sotto i 16 anni.

**Effetti epatotossici.** Non sono frequenti in corso di terapia con i FANS e sembrano essere da mettere in relazione con l'utilizzo di determinate molecole. In particolare è da segnalare l'epatopatia da salicilati (diversa da quella della sindrome di Reye) che è relativamente frequente nei bambini e che si verifica dopo assunzione di oltre 50 mg/kg/die di acido acetilsalicilico per almeno una settimana. Di solito è asintomatica. La nimesulide non è autorizzata <12 anni per la segnalazione di casi molto gravi di epatopatia, a volte irreversibile<sup>28</sup>. Questa associazione è tuttavia, almeno nell'adulto, ancora controversa<sup>29,30</sup>.

Il rischio per il paracetamolo, dose-correlato, è quello della epatotossicità<sup>12,31,32</sup>. Si raccomanda di non superare 60 mg/kg/die nel bambino sotto i 3 mesi. Al di sopra dei 3 mesi la dose non deve superare gli 80-90 mg/kg/die (4 g nell'adulto)<sup>12</sup>. È segnalata raramente nel bambino la possibilità di intossicazione severa per sovradosaggi anche moderati, somministrati a dose terapeutica (in alcuni casi anche per dosi di 50-75 mg/kg/die)<sup>32</sup>. Vi sono a riguardo delle condizioni di rischio quali la malnutrizione e concomitanti malattie epatiche. Il rischio di sviluppare danni importanti da tossicità da paracetamolo è comunque minore nei bambini rispetto agli adulti per motivi ancora dibattuti (metabolismo differente, maggiore facilità al vomito post-intossicazione)<sup>33</sup>.

**Gastrointestinali.** Caratterizzati da disturbi dispeptici, epigastralgie, vomito, diarrea, anoressia. Questi si possono verificare per un uso prevalente in corso di terapie prolungate. I problemi relativi al riconoscimento riguardano essenzialmente il fatto che a volte non è stata riscontrata concordanza tra il sintomo clinico e il rilievo anatomico<sup>34,35</sup>.

Alcuni pazienti possono essere asintomatici e avere severi danni anatomo-patologici, e al contrario, ci sono pazienti con disturbi gastrointestinali senza evidenza di lesioni alla gastroscopia. I fattori di rischio per la gastropatia da FANS non sono tipici dell'età pediatrica, soprattutto per un uso occasionale sintomatico, e sono: età avanzata, storia di ulcera, uso concomitante di cortisonici e anti-coagulanti, malattie sistemiche severe, dosaggi elevati e/o l'associazione di un altro FANS, infezioni da *Helicobacter pylori*, fumo di sigaretta, alcol.

Sembra che i bambini siano meno soggetti, rispetto all'adulto, ad avere disturbi gastrointestinali e in particolare le complicanze maggiori, come il sanguinamento, ma a riguardo i dati clinici disponibili sono controversi<sup>36</sup>. È dimostrata nell'adulto una maggiore prevalenza in corso di trattamento di patologia gastroduodenale per alcuni FANS (come ad esempio il piroxicam e l'indometacina, il ketorolac) rispetto ad altri (in particolare l'ibuprofene)<sup>37</sup>. Il paracetamolo, per la sua prevalente azione a livello del SNC, presenta un basso rischio di disturbi di tipo gastrointestinale.

**Dermatologici.** Sono descritte reazioni come prurito, orticaria, rash, eritema multiforme e reazioni fototossiche, pseudoporfiria. Alcune di queste reazioni possono essere clinicamente rilevanti. I meccanismi che stanno alla base delle reazioni dermatologiche non sono ben conosciuti. Le segnalazioni riguardano quasi tutti i FANS e in particolare l'indometacina, il piroxicam, il naprossene (casi di pseudoporfiria, di cicatrici al volto) e l'acido niflumico/morniflumato. Una recente sorveglianza su bambini, di tipo caso-controllo, ha documentato che il rischio relativo di grave lesioni cutanee a seguito dell'uso dell'acido niflumico è pari a 4,9 (IC 95%: 1.9-12.8)<sup>24</sup>. Dei 79 bambini che presentavano lesioni mucocutanee il 19% aveva assunto acido niflumico. La casistica comprendeva 7 casi di vasculite, 3 di orticaria, 3 di porpora di Schoenlein-Henoch, 1 di eruzione esantematica e 1 caso di sindrome di Stevens-Johnson. Le indicazioni principali d'impiego erano faringite, tonsillite e otite.

Rispetto all'associazione fra fascite necrotizzante in corso di varicella e l'uso di FANS, sia case-report che studi retrospettivi suggeriscono che l'utilizzo dei FANS - per alleviare i sintomi iniziali della fascite - ne possono ritardare la diagnosi e la terapia. D'altra parte studi prospettici non confermano questa associazione<sup>38,39</sup>.

**Renali.** L'abuso e l'associazione di FANS possono indurre e favorire la comparsa di danni renali, corrispondenti a un vasto spettro di lesioni istopatologiche, dalla nefrite interstiziale alla necrosi papillare. Uno dei meccanismi della nefrotossicità da FANS è legato proprio al meccanismo di azione degli antiflogistici che inibiscono le ciclossigenasi anche a livello renale. Qui le prostaglandine controllano il flusso renale ematico agendo come vasodilatatori locali. Una alterazione del flusso ematico renale modifica l'emodinamica locale, interferendo con diverse funzioni fisiologiche (regolazione del flusso ematico e del filtrato glomerulare, modulazione della liberazione di renina, ricambio idrico, trasporto di ioni sodio e cloro).

L'incidenza degli effetti nefrolesivi in età pediatrica è difficile da quantificare. Nell'adulto, per un trattamento in cronico, è stimabile intorno all'1%. In uno studio di coorte prospettico che ha reclutato per 4 anni 226 bambini con artrite idiopatica giovanile, in trattamento con FANS, nel 10% dei casi sono state riscontrate anomalie urinarie consistenti in proteinuria (0,5%) ed ematuria (1%)<sup>40</sup>. Tale incidenza non sembra essere diversa da quella osservata in una popolazione sana non in trattamento con FANS.

Tra i principali effetti collaterali a livello renale vanno segnalati: edemi, ritenzione idrica, ematuria, proteinuria, nefrite allergica, disturbi elettrolitici (iperkaliemia, iponatremia). Complessivamente l'insufficienza renale acuta conseguente alla somministrazione di FANS è una evenienza rara nel bambino<sup>41</sup>, ma possibile se concomitante è la presenza di disidratazione. Il rischio di insufficienza renale in caso di somministrazione di ibuprofene in bambini con grave disidratazione è stato segnalato in recenti case-report<sup>42,43</sup>. Segnalazioni simili di insufficienza renale acuta riguardano altri FANS e in particolare l'acido niflumico (3 casi segnalati)<sup>44</sup>.

È opportuno pertanto verificare lo stato di idratazione del bambino (o comunque il suo rischio di disidratazione) prima di prescrivere l'ibuprofene.

**Ematologici.** I danni ematologici da FANS (pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia emolitica o aplastica) sono complessivamente rari e riconoscono nel dipirone, fenilbutazone, ossifenilbutazone le molecole a rischio più elevato<sup>45</sup>. Anche per l'uso dell'indometacina sono segnalati casi di neutropenia e trombocitopenia.

Recentemente è stato rivalutato il rischio dell'uso dei FANS come analgesici dopo tonsillectomia, e si è dimostrato che per ogni 100 bambini tonsillectomizzati, 2 dovranno essere rioperati per sanguinamento<sup>46</sup>.

**Respiratori.** L'intolleranza ai FANS è frequente nei soggetti affetti da asma, orticaria e poliposi nasale, e può esprimersi con quadri

clinici di differente gravità. L'acido acetilsalicilico è la molecola maggiormente responsabile. Negli asmatici adulti l'incidenza dell'intolleranza all'aspirina con il test di provocazione orale ha una incidenza del 20% (IC 95%: 14-29%); nel bambino è più bassa ed è pari al 5% (IC 95%: 0-14%)<sup>47</sup>. La cross-reattività è presente in una percentuale molto elevata con gli altri FANS. In questi casi il paracetamolo è il farmaco di scelta.

**SNC.** Sono effetti complessivamente rari e di solito associati a un dosaggio eccessivo: cefalea, nausea, vertigini, tinniti, ipoacusie in caso di iperdosaggio. L'indometacina, in caso di uso prolungato, può dare cefalea frontale (sino al 20-50% dei casi), vertigine, confusione mentale, depressione.

in due ore (il numero di pazienti da trattare per avere un successo terapeutico in più, NNT, è pari a 5).

## ALCUNE INFORMAZIONI PRATICHE

### Farmacocinetica, dosi, attese cliniche

Il paracetamolo viene prevalentemente assorbito nel piccolo intestino e raggiunge la massima concentrazione dopo 30-60 minuti. L'emivita è di circa 2 ore e mezza. L'effetto antidolorifico e antipiretico inizia pertanto entro 30 minuti dalla somministrazione, con un effetto massimo che si registra dopo circa 1-2 ore. La durata dell'effetto è variabile, ma di solito per il trattamento del dolore è richiesta una frequenza di somministrazione ogni 4-6 ore<sup>16</sup>.

La dose comunemente raccomandata per il controllo sintomatico della febbre e del dolore di intensità lieve-media per via orale è di 10-15 mg/kg/dose e di 15-20 mg/kg/dose per via rettale. In caso di prevenzione-trattamento del dolore di intensità grave (il modello è quello del dolore post-operatorio) la dose di carico per via orale può arrivare a 20 mg/kg, seguita da una dose di 15 mg/kg; se si usa la via rettale, la dose di carico può arrivare a 30 mg/kg (seguita poi da 20 mg/kg).

Un recente RCT su 121 bambini ha dimostrato nel trattamento della febbre elevata (temperatura rettale fra 39-40 °C) che una singola dose di paracetamolo orale di 30 mg/kg ha una maggiore efficacia della dose rispetto ai 15 mg/kg, nel ridurre la temperatura (0,5 °C di decremento e periodo di latenza più breve e maggiore durata d'a-

zione), senza comportare alcuna differenza per quanto riguarda gli effetti collaterali<sup>54</sup>. Riteniamo che questo approccio non sia però consigliabile nella pratica corrente per le ancora non conclusive evidenze circa il profilo di beneficio e di sicurezza (possibile ipotermia, epatotossicità).

Dopo una dose di paracetamolo, il decremento massimo come valore medio della temperatura è di 1,5 °C, con intervalli variabili di confidenza. In pratica ci possiamo trovare di fronte a un effetto medio atteso di calo di temperatura che, ad esempio, da 39 °C scende a 37,5 °C; ma è anche possibile che il decremento della temperatura sia inferiore, e di questo i genitori devono essere adeguatamente informati<sup>16</sup>.

### Paracetamolo + ibuprofene?

Non ci sono ricerche che abbiano comparato l'associazione del paracetamolo e dell'ibuprofene rispetto all'effetto dei singoli farmaci<sup>55,56</sup>.

Esiste qualche rischio di tossicità, per cui quello di usare un solo farmaco (paracetamolo) rimane il suggerimento più semplice.

Tuttavia, esistono delle situazioni cliniche in cui l'utilizzo in seconda istanza dell'ibuprofene trova un margine di possibile beneficio: ci riferiamo in particolare a quelle rare situazioni in cui dopo l'uso del paracetamolo a dosaggio corretto, a distanza di 1-2 ore dalla somministrazione, persiste una sintomatologia dolorosa importante (modello otite) oppure una febbre particolarmente elevata. Questo utilizzo "al bisogno" - è quindi molto diverso da quello che contempra l'alternanza come regola.

### Paracetamolo per via orale o rettale?

Un recente RCT ha dimostrato che per il trattamento della febbre elevata ( $\geq 39$  °C) non vi è differenza fra paracetamolo somministrato per via orale (alla dose di 15 mg/kg) e quello somministrato per via rettale sia alla stessa dose che a una dose doppia<sup>57</sup>. La via di somministrazione orale del paracetamolo è comunque da preferire, mentre quella rettale va riservata solo nelle situazioni in cui quella orale è difficile (perdita di coscienza o vomito). Inoltre la somministrazione rettale del paracetamolo è caratterizzata sia da un'ampia variabilità della biodisponibilità del farmaco a livello plasmatico che da un più lento assorbimento rispetto a quella orale<sup>58</sup>. L'abitudine di suddividere le supposte per ottenere dosaggi più bassi non è consigliabile, data la possibilità di una non omogenea distribuzione del farmaco nella supposta.

### Paracetamolo o associazione paracetamolo + codeina nel dolore?

La codeina fosfato ha una attività analgesica pari al 10% di quella della morfina, rispetto alla quale provoca minori effetti collaterali. L'inizio dell'azione avviene dopo 15-30 minuti dalla somministrazione e dura 4-6 ore<sup>59</sup>. La posologia della codeina, nella pratica corrente, va da 0,5 a 1 mg/kg/dose. L'associazione paracetamolo+codeina è stata valutata in RCT nell'adulto con una dimostrazione di efficacia nel dolore di intensità severa (modello post-operatorio) superiore a quella del solo paracetamolo<sup>59,60</sup>. Si può valutare questo effetto come NNT necessario a ridurre il dolore del 50% per 4-6 ore nei pazienti con dolore da moderato a se-

## Il trattamento sintomatico della febbre e del dolore nella pratica ambulatoriale

vero<sup>61,62</sup>. La codeina da sola (a un dosaggio di 60 mg) ha un NNT di 17; il paracetamolo, alla dose di 1000 mg, di 5; l'associazione di paracetamolo (1000 mg) e codeina ha un NNT di 2 con chiara dimostrazione di un effetto additivo che si ricava dalla combinazione delle due molecole<sup>61</sup>. Tuttavia in pediatria gli studi clinici comparativi che sono stati pubblicati sono molto pochi e riguardano gli stati dolorosi severi postoperatori. Non sono stati pubblicati RCT che hanno dimostrato in età pediatrica una maggiore efficacia del paracetamolo+codeina vs paracetamolo nei casi di faringodinia, otalgia, cefalea o traumatismo minore<sup>62</sup>. Le linee guida dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) sul trattamento dell'otite media acuta (OMA)<sup>63</sup> non prevedono l'uso dell'associazione paracetamolo+codei-

na, se non in casi di dolore particolarmente severo che non ha risposto agli altri presidi farmacologici (paracetamolo o ibuprofene). La codeina può dare effetti collaterali (sonnolenza, capogiri, stipsi). La dose consigliata nel bambino è di 0,5-1 mg/kg/dose. L'utilizzo del farmaco al di sotto del primo anno di età non è autorizzato.

*Nota:* l'associazione codeina+paracetamolo si ritrova nei seguenti farmaci del commercio in Italia: *Lonarid* compresse adulti (10 mg di codeina, 400 mg di paracetamolo); supposte adulti (20+400 mg); supposte bambini (5+200 mg); supposte lattanti (2,5+60 mg); *Tachidol* sciroppo (1 ml = 1,5 + 25 mg); bustine bipartite adulti (30+500 mg); *Co-Efferalgan* compresse adulti (30+500 mg) (non pediatrico).

### Le gocce otologiche nell'otalgia?

Sono disponibili alcuni RCT che hanno dimostrato l'efficacia delle gocce contenenti anestetici topici (il più noto è l'associazione fenazone+procaina) nei casi di otalgia. L'efficacia è dimostrata nei bambini con una età superiore ai 5 anni. L'effetto analgesico è di breve durata e non può sostituire l'uso del paracetamolo. Le linee guida dell'AAP per l'OMA prevedono il possibile uso delle gocce anestetiche nei bambini con età >5 anni solo nei casi che presentano ancora dolore nonostante l'utilizzo del paracetamolo, per evidenza di un loro effetto aggiuntivo<sup>63</sup>.

### Bibliografia

1. Narang AS. Fever: to treat or not to treat. *Contepoint. Clin Pediatr* 2002;41:9-16.
2. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):CD003676.
3. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD004264.
4. 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.
5. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of re-

6. 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.
7. El-Radhi AS, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Arch Dis Child* 2003;88(7):641-2.
8. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004;89(8):751-6.
9. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004;291(10):1203-12.
10. Tanne JH. Children are often undertreated for pain. *BMJ* 2003;327:1185.
11. Kharasch S, Saxe G, Zuckerman B. Pain treatment: opportunities an challenges. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1054-6.
12. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347(14):1094-103.
13. 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.
14. Rossi E, De Rosa M, Bonati M, et al. La prescrizione farmaceutica pediatrica nell'ambito delle cure primarie. Rapporto della banca dati ARNO. *Giorn Ital Farm Clin* 2001;15:26-9.
15. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, Poluzzi E, Bottoni A, De Ponti F, Montanaro N. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(10):731-8.
16. Giusti MP, Marchetti F, Tognoni G, Bonati M. Uso dei FANS in pediatria. Trattamento della febbre e delle infezioni respiratorie acute: una revisione della letteratura. *Medico e Bambino* 1995;14(6):285-91.
17. Grazi L, Peccarisi C, Bussone G. La cefalea del bambino e dell'adolescente. *Medico e Bambino* 2003;22(7):28-31.
18. Addis A, Bonati M. Use of nimesulide in children. *Lancet* 1999;354:1034.
19. Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. 1° edizione. Roma, 2003.
20. Russell FM, Shann F, Curtis N, Mullholand K. Evidence on the use of paracetamol in febrile children. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:367-72.
21. Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy* 2004;24(2):280-4.
22. Clavenna A, Bonati M. Una "Dear Doctor Letter" per razionalizzare l'uso dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) nei bambini? *Giorn Ital Farm Clin* 2001;15:36-7.
23. Belay ED, Breese JS, Holman RC, et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999;340:1377-82.
24. Menniti-Ippolito F, Sagliocca L, Da Cas R, et al. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. *Arch Dis Child* 2001;84(5):430-1.
25. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of

### MESSAGGI CHIAVE

- Il paracetamolo e l'ibuprofene sono i farmaci di scelta nel trattamento quotidiano della febbre e del piccolo dolore (otalgia, artralgia, cefalea). In Inghilterra sono gli unici autorizzati per il trattamento sintomatico della febbre e della sintomatologia dolorosa comune.
- In verità le molecole di FANS utilizzate in pediatria sono molto più numerose, ma nessuna ricerca ne giustifica la scelta in nome dei principi beneficio/rischio o beneficio/costo. Il paracetamolo e l'ibuprofene sono i meglio studiati e quelli per i quali il profilo terapeutico risulta più soddisfacente.
- Il paracetamolo (al dosaggio di 10-15 mg/kg) e l'ibuprofene (al dosaggio di 4-10 mg/kg) hanno una efficacia molto simile come analgesici, e differiscono per un'azione leggermente migliore dell'ibuprofene sulla temperatura febbrile e sull'emicrania.
- L'associazione paracetamolo+codeina ha un effetto antidolorifico (nel dolore severo, come quello postoperatorio) doppio rispetto al solo paracetamolo e molte volte superiore rispetto alla sola codeina.
- I FANS, ivi compresi paracetamolo e ibuprofene, razionalmente (ma anche sperimentalmente) non abbreviano la durata dell'episodio infettivo né preven- gono dalle recidive.

- the safety of pediatric ibuprofen. *JAMA* 1995; 273:929-33.
26. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104:39-44.
  27. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002;109: 1-4.
  28. Nimesulide: controindicata al di sotto dei 12 anni. Bollettino d'informazione sui farmaci 1999;3-4:42-3.
  29. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Minneti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18-22.
  30. Carvajal A, Macia MA, Garcia del Pozo J. Small risk ratios may have strong public health impact. *BMJ* 2003;327:1050-1.
  31. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998;132(1):22-7.
  32. Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2003;7(2): 351-67.
  33. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 2: painkillers. *Arch Dis Child* 2002; 87(5):397-9.
  34. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340(24):1888-99.
  35. Hermaszewski R, Hayllar J, Woo P. Gastrointestinal damage due to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Br J Rheumatol* 1993;32(1):69-72.
  36. Mulberg AE, Linz C, Bern E, Tucker L, Verhave M, Grand RJ. Identification of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993;122(4): 647-9.
  37. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54 (3):320-6.
  38. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A *Streptococcus*. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(4):225-35.
  39. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107(5):1108-15.
  40. Szer IS, Goldenstein-Schainberg C, Kurtin PS. Paucity of renal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children with chronic arthritis. *J Pediatr* 1991; 119(5):815-7.
  41. Cuzzolin L, Dal Cere M, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Saf* 2001;24(1):9-18.
  42. Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 2004;163(3):148-50.
  43. Moghal NE, Hegde S, Eastham KM. Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. *Arch Dis Child* 2004;89:276-7.
  44. Lantz B, Cochat P, Bouchet JL, Fischbach M. Short-term niflumic-acid-induced acute renal failure in children. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(9):1234-9.
  45. AA.VV. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986;256(13):1749-57.
  46. Desikan SR, Meena NG. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of bleeding after tonsillectomy? *Arch Dis Child* 2004;89(5):493-4.
  47. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
  48. Perrot DA, Piira T, Goodenough B, Champion D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain and fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158: 521-6.
  49. Cummings P. Meta-analysis based on standardized effects is unreliable. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(6):595-7.
  50. 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(3):197-201.
  51. Marchetti F. Ibuprofene in pediatria. *Medico e Bambino* 2001;20(6):387-91.
  52. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in pediatrics. *Int J Clin Pract (Suppl)* 2003;(135):9-12.
  53. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48(1):103-7.
  54. Treluyer JM, Tonnelier S, d'Athis P, Leclerc B, Jolivet-Landreau I, Pons G. Antipyretic efficacy of an initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15-mg/kg maintenance dose. *Pediatrics* 2001;108(4):E73.
  55. Calvani M, Pizzoli M. La gestione della febbre nel bambino: istruzioni per l'uso. *Area Pediatrica* 2004(5):III-XVI.
  56. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000;105:1009-12.
  57. Scolnik D, Kozer E, Jacobson S, Diamond S, Young NL. Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children. *Pediatrics* 2002;110(3):553-6.
  58. American Academy of Pediatrics. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001; 108:1020-4.
  59. Williams DG, Hatch DG, Howard RF. Codeine phosphate in pediatric medicine. *Br J Anaesth* 2001;86(3):413-21.
  60. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001547.
  61. McQuay H, Moore A. Acute pain: introduction. In: McQuay H, Moore A (eds). *An Evidence-based resource for pain relief*. Oxford: Oxford University Press 1998;53-7.
  62. Cunliffe M. Codeine phosphate in children: time for re-evaluation? *Br J Anaesth* 2001;86(3):329-31.
  63. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113(5):1451-65.



**M&B è on line (free entrance):**  
<http://www.medicoebambino.com>