Supplemento al numero **3** - ANNO **XII** - 2017 - ISSN 1970-8165

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

LA GESTIONE DI FEBBRE E DOLORE IN ETÀ PEDIATRICA

Una guida pratica per l'ambulatorio del pediatra

Supplemento al numero **3**
ANNO **XII** - 2017
ISSN 1970-8165

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE
Giuseppe Di Mauro
VICE PRESIDENTI
Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello
CONSIGLIERI
Salvatore Barberi, Roberto Berni Canani, Elena Chiappini
SEGRETARIO
Maria Carmen Verga
TESORIERE
Emanuele Miraglia del Giudice
REVISORI DEI CONTI
Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza
RESPONSABILI RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI
Luca Bernardo, Franco Locatelli
RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE
Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli
JUNIOR MEMBERS
Lucia Diaferio, Pietro Falco

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE
ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ
DIRETTORE RESPONSABILE
Giuseppe Saggese
DIRETTORE
Giuseppe Di Mauro
COMITATO EDITORIALE
Salvatore Barberi, Luca Bernardo, Sergio Bernasconi, Roberto Berni Canani, Gianni Bona, Annamaria Castellazzi, Elena Chiappini, Giuseppe Di Mauro, Lucia Diaferio, Pietro Falco, Ruggiero Francavilla, Daniele Ghiglioni, Paola Giordano, Franco Locatelli, Claudio Maffeis, Lorenzo Mariniello, Gianluigi Marseglia, Vito Leonardo Miniello, Emanuele Miraglia del Giudice, Giuseppe Saggese, Giovanna Tezza, Giuseppe Varrasi, Leo Venturelli, Maria Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma – N. 7/2005
Sede SIPPS
Via Salvatore Di Giacomo, 14 - 81031 Aversa (CE)
Tel. 335.6351051
E-mail: presidenza@sipps.it

Editore
Sintesi InfoMedica S.r.l.
Redazione
redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it
Marketing e vendite
Marika Calò
m.calo@sintesiinfomedica.it
Stampa
Sincronia di Sainaghi Sandro
via C. Balbo, 28 - 20025 Legnano (MI) - Italia

© 2017 Sintesi InfoMedica S.r.l.

LA GESTIONE DI FEBBRE E DOLORE IN ETÀ PEDIATRICA

Una guida pratica per l'ambulatorio del pediatra

Barberi S, Bona G, Capecchi E, Chiappini E, De Angelis GL, De Martino M, Di Mauro G, Lavarazzo L, Marchisio P, Marseglia GL, Miraglia del Giudice M, Poddighe D

INDICE

Introduzione 7

CAPITOLO 1

De Martino M, Bona G, Di Mauro G, De Angelis GL

- **Infiammazione: dalle basi molecolari alla clinica** 8
  - Meccanismi molecolari dell'infiammazione 9
  - Intervento dell'epigenetica 9
  - Inflammasomi 10
  - Infiammazione cronica 10
  - Fibrosi cistica: la malattia causa infiammazione cronica che diventa parte della malattia 10
  - Otite media acuta: non è una malattia infiammatoria ma l'infezione crea infiammazione acuta che crea dolore 11
- **PFAPA: un possibile futuro nella terapia antinfiammatoria** 12
- **Osteocondrosi** 12
- **I dolori di crescita** 12
- **Dolore da intervento odontoiatrico o da tonsillectomia** 13
- **Conclusioni** 14

CAPITOLO 2

Chiappini E, Miraglia del Giudice M, Lavarazzo L

- **La gestione della febbre** 15
- **La febbre. Cosa è e a cosa serve** 16
- **Come misurare la temperatura corporea** 16
- **Come e quando trattare la febbre** 17
- **Assunzione a digiuno: un falso mito** 21
- **Conclusioni** 22

CAPITOLO 3

Marseglia GL, Marchisio P, Poddighe D, Capecchi E, Barberi S

- **Gestione del dolore in età pediatrica** 24
  - Introduzione 24
  - Aspetti farmacologici generali 25
- **Ruolo nella terapia del dolore acuto pediatrico** 29
  - Faringodinia 29
  - Otalgia 29
  - Odontalgia 30
  - Cefalea 30
  - Dolore muscolo-scheletrico post-traumatico 30
  - Dolore post-chirurgico 31
- **Conclusioni** 33

CAPITOLO 4

Marchisio P, Capecchi E

- **Introduzione** 35
- **Ibuprofene nell'otite media acuta** 35
  - Ibuprofene nel trattamento della febbre durante l'otite media acuta 37
  - Ibuprofene nella terapia dell'otite media acuta: la vigile attesa 37
- **Ibuprofene nella faringotonsillite** 38
- **Conclusioni** 39

Hanno collaborato alla realizzazione della guida

Salvatore Barberi
SC di Pediatria, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

Gianni Bona
Direttore Dipartimento Materno Infantile Interaziendale, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità Novara-ASL Vercelli

Ester Capecchi
UOSD Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Elena Chiappini
SODc Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Dipartimento di scienze della salute, Università di Firenze

Gian Luigi De Angelis
Professore di ruolo di Clinica Pediatrica dell'Università di Parma, Direttore Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Maurizio De Martino
Professore ordinario di pediatria e Direttore della scuola di specializzazione, Università di Firenze, Direttore della Clinica Pediatrica I, Direttore del Meyer Health Campus, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

Giuseppe Di Mauro
Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) - Segretario Nazionale FIMP alle Attività Scientifiche ed Etiche - Pediatra di Famiglia ASL Caserta, Regione Campania.

Laura Lavarazzo
Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Paola Marchisio
UOSD Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Gian Luigi Marseglia
Direttore Clinica Pediatrica Università di Pavia - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Michele Miraglia del Giudice
Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Dimitri Poddighe
Clinica pediatrica Università degli Studi di Pavia Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

LA GESTIONE DI FEBBRE E DOLORE IN ETÀ PEDIATRICA

Una guida pratica per l'ambulatorio del pediatra

Introduzione

La febbre rappresenta uno dei segni/sintomi di più comune osservazione nella pratica clinica del pediatra, responsabile di oltre il 30% delle richieste di visite mediche in età infantile.[1] Anche il dolore acuto costituisce un sintomo molto frequente nei bambini di ogni età, in particolare per l'elevata prevalenza di faringodinia, cefalea, otalgia e dolore osteo-articolare, oltre che di dolore postoperatorio generale, da tonsillectomia e da intervento odontoiatrico. Pur impattando notevolmente sulla qualità di vita del bambino, il dolore acuto risulta tutt'oggi grandemente sotto-diagnosticato, in parte per le difficoltà di interpretazione che caratterizzano il paziente pediatrico, in parte per scarso ricorso ad adeguati strumenti di valutazione.[2,3]

Se la gestione della febbre tende a essere caratterizzata da un eccesso di trattamento, spesso a causa dell'ansia e della *fever phobia* dei genitori, quella del dolore, al contrario, appare improntata al sotto-trattamento, in particolare per quanto riguarda le forme di dolore acuto e i bambini più piccoli.[4,5] Perciò le Linee Guida nazionali e internazionali sottolineano la necessità di una maggiore valutazione e di un adeguato trattamento del dolore in ambito pediatrico e, sulla base delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, indicano ibuprofene e paracetamolo come farmaci di scelta per il trattamento del dolore lieve, senza raccomandazioni di preferenza tra i due.[1,3,6-9]

Nonostante siano attualmente disponibili svariate Linee Guida sulla gestione della febbre e del dolore pediatrico,[1,3,6,7,10-12] la loro implementazione nella pratica clinica appare ancora parziale e molti studi hanno rilevato svariati ambiti di discrepanza tra comportamenti terapeutici della classe medica e raccomandazioni *evidence-based*.[2,4,13,14] In Italia l'applicazione delle Linee Guida è cresciuta nel tempo, ma permangono alcuni atteggiamenti che non rispecchiano le acquisizioni scientifiche più recenti e che è necessario scoraggiare, anche per la notevole influenza che possono esercitare sui comportamenti e sulle convinzioni dei genitori.[4,13] Con il presente volume gli Autori si propongono di contribuire a una più ampia disseminazione delle Linee Guida e a una più corretta applicazione delle attuali raccomandazioni nella pratica clinica pediatrica.

Bibliografia

1. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G et al. Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. J Pediatr. 2017;180:177-83.e1.
2. Raffaeli G, Orenti A, Gambino M et al. Fever and pain management in childhood: healthcare providers' and parents' adherence to current recommendations. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(5).
3. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva, World Health Organization, 2012.
4. Chiappini E, Parretti A, Becherucci P et al. Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. BMC Pediatr. 2012;12:97.
5. Fein JA, Zempsky WT, Cravero JP. Committee on Pediatric Emergency Medicine and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. American Academy of Pediatrics. Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. Pediatrics. 2012;130(5):e1391-405.
6. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria 2012. Disponibile su: http://www.snlg-iss.it/ cms/files/LG_SIP_febbre.pdf.
7. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Fever in under 5s: assessment and initial management 2013. Disponibile su: https://www.nice.org.uk/guidance/cg160.
8. Section on Clinical Pharmacology Therapeutics Committee on Drugs. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. Pediatrics. 2011;127(3):580-7.
9. Ministero della Salute. Il Dolore nel Bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia, 2010.
10. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. Otite Media Acuta: dalla diagnosi alla prevenzione 2010. Disponibile su: http://sip.it/wp-content/uploads/2012/11/linee-guida- otite.-pdf.
11. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics. 2004;113(5):1451-65.
12. Chiappini E, Principi N, Mansi N et al.; Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. Clin Ther. 2012;34(6):1442-58.e2.
13. Chiappini E, D'Elios S, Mazzantini R et al. Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey. BMC Pediatr. 2013;13:210.
14. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. Ann Pharmacother. 2010;44(3):489-506.

Capitolo 1

De Martino M, Bona G, Di Mauro G, De Angelis GL

Infiammazione: dalle basi molecolari alla clinica

L'infiammazione è un meccanismo difensivo altamente raffinato e complesso presente da milioni di anni in molte specie animali. Se un meccanismo biologico è presente da così tanto significa che esso è essenziale per la sopravvivenza. È infatti ben noto che in pazienti con patologia grave e che non producono interleuchine proinfiammatorie è più probabile che questa abbia un esito infausto. Inoltre è stato rilevato che la somministrazione di molecole antinfiammatorie prima di una vaccinazione comporta una ridotta risposta anticorpale agli antigeni vaccinali. Infine, il miglioramento della condizione clinica in pazienti con malattia granulomatosa cronica che si ottiene con il trattamento con interferone (IFN) γ non è dovuto a una - peraltro impossibile - ripresa della produzione di anione superossido, ma all'apertura di un percorso per l'innesco dell'infiammazione. L'anione superossido, non prodotto nella malattia granulomatosa cronica, è un fattore di innesco dell'infiammazione.

Da secoli l'uomo si è confrontato con le manifestazioni dell'infiammazione: *calor, rubor, dolor, tumor* e *functio laesa* descritti nel primo secolo da Cornelius Celsius nel suo trattato *De medicina*. Le basi fisiopatologiche furono poi individuate nel XIX secolo da Augustus Waller, Julius Cohneim, Rudolph Virchow, Elie Metchinikoff, Emil von Behring, Jules Bordet e Paul Ehrlich, che descrissero l'afflusso nei tessuti lesi delle componenti umorali e cellulari dell'immunità. Al termine del secolo Robert Koch e Louis Pasteur individuarono nei microrganismi il più importante meccanismo di innesco dell'infiammazione. Solo recentemente però la ricerca immunologica di base ha potuto mettere in evidenza i molteplici meccanismi molecolari che stanno alla base dell'inizio, del mantenimento, del controllo e della risoluzione dell'infiammazione.[1]

L'infiammazione è un meccanismo di risposta adattiva il cui scopo è restaurare l'omeostasi cellulare in risposta a situazioni di danno, che inevitabilmente si sviluppa con un danno della normale funzionalità dei tessuti circostanti. È questo un prezzo ragionevole per contrastare in acuto l'aggressione. Tale meccanismo deve avere strumenti per una sua chiusura, perché la persistenza dell'infiammazione perde il significato di difesa e acquista invece quello di strumento patogenetico.[2] In risposta a uno stimolo infettivo l'infiammazione si sviluppa nel giro di pochi minuti in ogni organismo che disponga di immunità innata (quindi anche ai livelli più bassi della scala zoologica). L'immunità innata è il principale fattore di innesco e sviluppo dell'infiammazione con i macrofagi, le cellule dendritiche, i neutrofili e il complemento. Entra poi in funzione l'immunità adattiva con linfociti e anticorpi, che innescano un *loop* positivo con l'immunità innata. Parallelamente intervengono anche cellule non immunitarie, come le cellule epiteliali, quelle endoteliali e i fibroblasti. In caso di aggressione batterica i sensori di cui dispongono le cellule sulla membrana avvertono la

condizione di rischio e innescano una cascata di mediatori intermedi che conducono l'NFkB ad agire sul DNA del nucleo slatentizzando i geni che codificano per chemochine e per le citochine proinfiammatorie [essenzialmente interleuchina 1 (IL-1), IL-6 e *Tumour Necrosis Factor* (TNF)]. Se l'aggressione è virale intervengono sensori intracitoplasmatici e vengono slatentizzati in maniera prevalente i geni che codificano per gli IFN di tipo 1. Infine, se i responsabili dell'aggressione sono parassiti o allergeni viene dato l'innesco per la sintesi di IL-4, IL-5 e IL-13.

Meccanismi molecolari dell'infiammazione

Le cellule riconoscono lo stimolo infiammatorio tramite recettori specifici transmembranari o intracitoplasmatici chiamati *Pattern-Recognition Receptors* (PRR), presenti sia sulle cellule dell'immunità innata sia su quelle dell'immunità adattiva. Questi recettori riconoscono porzioni altissimamente conservate dei microrganismi noti come *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP) o molecole di derivazione endogena che si sviluppano per un danno tissutale definite *Damage Associated Molecular Patterns* (DAMP).[3] Fra i PRR i più estesamente conosciuti sono i *Toll-Like Receptors* (TLR), i recettori *C-Type Lectin* (CLR), *RIG-1-like* (RLR) e *NOD-like* (NLR). Il legame fra questi recettori e le molecole di competenza innesca una via metabolica che conduce all'attivazione selettiva di geni, con meccanismo sia trascrizionale sia post-trascrizionale, che codificano per molecole proinfiammatorie. Le cinque molecole della famiglia NFkB (p50, p52, c-Rel, RelA, c-RelB) dei mammiferi, che hanno nell'N terminale notevoli omologie con l'oncoproteina v-Rel dei *Retrovirus* e quindi grandi capacità di supportare la formazione di omo- ed eterodimeri, sono il passo finale di questa cascata di eventi. In assenza di stimolazione le molecole di NFkB stazionano nel citoplasma. Sotto stimolazione dimeri di questa molecola vengono formati dalla fosforilazione dall'IkB oppure tramite clivaggio proteolitico del *Domain Ankyrin-Repeat*.[2]

Questa descrizione del meccanismo di innesco dell'infiammazione può sembrare complessa, invece è molto sommaria, perché nella realtà sono molteplici le vie metaboliche interessate e non vi è un percorso lineare fra stimolo e gene. I geni che codificano per ciascuna molecola proinfiammatoria sono molti e altrettanti sono, nell'ambito di ciascun gene, i siti di aggancio, senza però che possa avvenire simultaneamente un legame multiplo. I legami sono invece sequenziali e dinamici e sono le modificazioni steriche sul sito causate da un primo legame a consentire poi la disponibilità a un successivo aggancio.[1]

Intervento dell'epigenetica

All'innesco e al mantenimento dell'infiammazione partecipano anche meccanismi di epigenetica che agiscono con l'acetilazione degli istoni modificando le strutture della cromatina e quindi facilitando la trascrizione.[4] L'acetilazione dell'istone H3 nel promoter dei geni che codificano per molecole infiammatorie favorisce l'aggancio dell'NFkB al promoter e, di conseguenza, attiva ulteriormente questi geni. L'attività della deacetilasi dell'istone ha invece un ruolo determinante nella repressione di questi geni ed è quindi fondamentale per la chiusura del processo infiammatorio quando questo non è più necessario. La metilazione degli istoni può determinare attivazione o repressione dell'attività genica sulla base del tipo di metilazione. Questi meccanismi sono alla base dell'infiammazione causata da peptidoglicani nella fibrosi cistica tramite l'ipometilazione del promoter del gene per la codifica del TLR2. Analogo meccanismo è stato individuato per *Helicobacter pylori* e la sua attività sul DNA delle cellule della mucosa gastrica.

Inflammasomi

Gli inflammasomi sono una famiglia di complessi proteici, NLRP3, NLRC4, AIM2, NLRP6, che in risposta a stimoli microbici o segnali di danno attivano la caspasi-1 che a sua volta innesca una cascata di interleuchine infiammatorie, soprattutto IL-1b e IL-18.[5] Gli inflammasomi sono quindi una componente essenziale dei meccanismi dell'antinfiammazione e quindi delle difese contro le infezioni.

Infiammazione cronica

L'infiammazione è quindi un meccanismo prevalentemente benefico per rispondere in acuto a un potenziale pericolo. IL-10, glicocorticoidi e il *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) chiudono il processo infiammatorio quando questo non è più necessario. Atto finale è l'eliminazione dei detriti cellulari da parte di monociti e macrofagi. Se questi meccanismi non sono efficienti o efficaci oppure se il fattore di pericolo persiste l'infiammazione da acuta si trasforma in cronica. Cause di infiammazione cronica sono, per esempio, le infezioni persistenti oppure condizioni di danno cellulare cronico: aterosclerosi, obesità, diabete di tipo 2, asma, neoplasie, artrite reumatoide, malattie neurovegetative, malattie infiammatorie croniche, fibrosi cistica. In queste patologie l'infiammazione non è la causa iniziale di malattia, ma è il meccanismo che mantiene elevato il danno tissutale. Possono instaurarsi fenomeni di feed-back positivo. Per esempio, l'obesità innesca infiammazione che innesca infiammazione cronica che a sua volta conduce allo sviluppo di resistenza all'insulina, causa del diabete di tipo 2 associato a obesità. L'artrite reumatoide è un caso esemplare di patologia associata a infiammazione cronica.[2,6] Il persistere dell'attivazione dei sinoviociti e dell'infiltrato di linfociti e macrofagi innesca e mantiene una situazione di infiammazione cronica, a cui poi contribuiscono quantità elevate di neutrofili che si riversano nel fluido sinoviale. I neutrofili sono una componente essenziale della patogenesi dell'artrite reumatoide perché, avendo un'emivita di 4 ore, riversano nel fluido sinoviale i loro detriti, fra cui la deaminasi peptidil arginina che sviluppa citrullina in alcune proteine, convertendo i residui delle catene laterali di L-arginina in proteine citrullinate. Gli autoanticorpi che si trovano nell'artrite reumatoide sono rivolti contro proteine citrullinate.[2] L'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) - e quindi, nel bambino, di ibuprofene - da tempo trova un razionale nell'artrite reumatoide.[7-9]

Fibrosi cistica: la malattia causa infiammazione cronica che diventa parte della malattia

La fibrosi cistica è la più frequente condizione da difetto genetico recessivo monogenico a carico del gene CFTR (*Cistic Fibrosis Transmembrane Regulator* o regolatore transmembranario della fibrosi cistica) che governa il passaggio del cloro. Il difetto genico comporta anche una condizione infiammatoria cronica. Ne deriva un progressivo deterioramento polmonare, causa fondamentale di decesso nel corso di fibrosi cistica o di trapianto polmonare. Può quindi trovare indicazione l'impiego di un FANS.[10] I trial effettuati hanno dimostrato che l'impiego di ibuprofene comporta una riduzione della velocità di declino della funzionalità respiratoria per anno. Si verifica un miglioramento del controllo di numerosi parametri, inclusi il volume espiratorio forzato in un secondo, la capacità vitale forzata e il flusso espiratorio forzato. I risultati sono migliori quando il trattamento è iniziato precocemente nel corso della vita. L'impiego cronico di ibuprofene si associa a un minor utilizzo di trattamenti antibiotici per via endovenosa, miglioramento dello stato nutrizionale e miglioramento del quadro radiologico del torace. Nei vari trial non sono stati osservati effetti collaterali di rilievo.

Ibuprofene a elevato dosaggio è un efficace trattamento per la fibrosi cistica, ma è possibile che l'effetto positivo di ibuprofene non sia solo legato a meccanismi antinfiammatori. I microtubuli nella fibrosi cistica sono più lenti a riformarsi dopo la depolimerazione rispetto a quelli di soggetti normali di controllo. Il rallentamento nella ricostituzione comporta un più lento trasporto intracellulare e un eccesso di risposta infiammatoria ai segnali dell'infiammazione. Questi effetti non si rilevano con altri inibitori delle ciclo-ossigenasi.[11] Ulteriore possibilità è che ibuprofene, tramite l'inibizione di COX-1, riesca anche a modificare il difetto di localizzazione del gene patologico F508del-CFTR.[10]

Otite media acuta: non è una malattia infiammatoria ma l'infezione crea infiammazione acuta che crea dolore

L'Otite Media Acuta (OMA) è una condizione frequente in età pediatrica, per quanto la sua incidenza probabilmente sia sovrastimata, a causa della mancata conoscenza dei rigorosi criteri diagnostici internazionalmente riconosciuti.[12] Si definisce OMA una condizione con dimostrata effusione nell'orecchio medio (**Tabella 1**). La base per una corretta gestione dell'OMA nel paziente pediatrico è costituita dalle Linee Guida dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) del 2013, che relativamente a necessità e tempi di utilizzo degli antibiotici non concordano con quelle del *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) del 2008[13] né con quelle dello *Scottish Intercollegiate Guidance Network* (SIGN) del 2013;[14] comunque tutte concordano sul fatto che debba essere data priorità all'analgesia (**Tabella 2**). Poiché in corso di OMA il dolore è in buona misura mediato dall'infiammazione, la molecola di scelta può essere ibuprofene, che al pari di paracetamolo può controllare febbre e dolore ma in questo caso ha il valore aggiunto del controllo dell'infiammazione; purtroppo non sono stati condotti trial di buona o almeno accettabile qualità sull'efficacia di paracetamolo o ibuprofene in tale contesto. Una revisione Cochrane del 2016, pur invitando a interpretare i risultati con molta cautela, ha riportato che il dolore persisteva a 48 ore nel 10% dei bambini trattati con paracetamolo [Rischio Relativo (RR) 0,38, intervallo di confidenza (IC) al 95% 0,17-0,85] e nel 7% di quelli trattati con ibuprofene (RR 0,28, IC al 95% 0,11-0,70), mentre il mancato trattamento comportava una persistenza del dolore del 25%.[15] Una diagnosi di OMA che non segua le indicazioni dell'AAP non è corretta, quindi comporta un approccio attendista nell'impiego dell'antibiotico: la strategia "aspetta e guarda" è prevista dalle Linee Guida AAP, ma solo in casi selezionati. L'impiego di amoxicillina o amoxicillina con acido clavulanico per 10 giorni è giustificato dall'eziologia batterica nel 75% dei casi e dal fatto che i batteri implicati non sono tutti necessariamente propensi all'autorisoluzione. Alcuni dati sull'animale da esperimento suggerirebbero un miglior esito dell'OMA da *Streptococcus pyogenes* quando trattata con antibiotico e ibuprofene. Vi è una plausibilità biologica a tale osservazione, se si considera che in molte sedi anatomiche una parte preponderante del danno determinato da *Streptococcus pyogenes* è causata dall'innesco della tempesta citochinica proinfiammatoria.[16]

Tabella 1. Definizione di OMA nel bambino. Criteri diagnostici

1	Dimostrazione di impegno dell'orecchio medio tramite timpanocentesi
	oppure
2	Perforazione della membrana timpanica e liquido nel condotto uditivo esterno
	oppure
3	Ridotta mobilità della membrana timpanica rilevata con: - otoscopia pneumatica, *oppure* - timpanogramma, *oppure* - reflectometria acustica

Con o senza: opacità della membrana timpanica o membrana timpanica bombata o riduzione dell'udito. Esordio acuto entro 48 ore di otalgia e/o otorrea e/o febbre con o senza anoressia, nausea, vomito.

Tabella 2. Raccomandazioni (classificate come forti raccomandazioni) dell'AAP per la corretta gestione dell'OMA in età pediatrica

1	Verificare il dolore e raccomandare una terapia antalgica a prescindere dall'impiego o meno dell'antibiotico (forte raccomandazione)
2	Ricordare che, almeno per le prime 24 ore, la terapia antibiotica da sola non determina alcun miglioramento del dolore
3	Tenere presente che il trattamento elettivo del dolore è costituito dall'impiego di ibuprofene o paracetamolo

PFAPA: un possibile futuro nella terapia antinfiammatoria

La febbre periodica con stomatite aftosa, faringite e adenopatia (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis*, PFAPA) fu descritta per la prima volta nel 1987 dalla pediatra statunitense Marshall. La condizione è caratterizzata da episodi che si verificano ciclicamente ogni 3-5 settimane di febbre elevata, faringotonsillite, afte e adenopatia cervicale della durata di 2-3 giorni. In **Tabella 3** sono riportati i criteri diagnostici.[17] La PFAPA è una condizione sicuramente mediata da meccanismi di autoinfiammazione con eccesso di produzione di IL proinfiammatorie, particolarmente di IL-1b. Si risolve negli anni e non lascia alcuna sequela, tuttavia altera la qualità della vita del bambino e della famiglia e il bambino, talora per mesi, è oggetto di (inutili) trattamenti antibiotici e di indagini cliniche.
Vi sono descrizioni di PFAPA in fratelli che suggeriscono una qualche tendenza alla familiarità. Talora questi familiari presentano condizioni fruste che potrebbero essere interpretate come determinate da bassa penetranza.[18] Sono state descritte due mutazioni (MEFV E 148Q e NLRP3-Q703K) nei geni forse implicati che potrebbero interferire sulla funzionalità dell'inflammasoma. Ne deriverebbe un'infiammazione a prevalenza TH-1 con *homing* di linfociti T verso la periferia. Al momento non sono disponibili indagini diagnostiche patognomoniche. Come noto, le strategie di gestione della PFAPA sono due: la tonsillectomia, soprattutto applicata in ambito otorinolaringoiatrico, e l'impiego di steroidi, privilegiato dai pediatri.[19] Gli steroidi troncano rapidamente la febbre, anche a dosaggi modesti, e sembrerebbero in grado di accorciare i tempi intercritici. Qualche speranza potrebbe essere fornita da inibitori monoclonali di IL-1, come anakinra.

Tabella 3. Criteri diagnostici della PFAPA

1	Febbre regolarmente ricorrente da un'età <5 anni
2	Assenza di segni di infezione delle vie aeree
3	Almeno uno di questi segni: – stomatite aftosa – linfoadenopatia latero-cervicale – faringite
4	Esclusione della neutropenia ciclica
5	Intervalli asintomatici
6	Crescita e sviluppo normali

Osteocondrosi

Le osteocondrosi sono un gruppo di condizioni patologiche che colpiscono un apparato osteoarticolare in accrescimento (**Tabella 4**); derivano da alterazioni della crescita, traumi, abusi motori. Il reale meccanismo eziopatogenetico non è perfettamente conosciuto, ma si sospetta che vi sia un intreccio di cause genetiche, traumi ripetuti, anomalie vascolari, sbilanciamenti ormonali e fattori meccanici. La malattia di Legg-Calvé-Perthes è probabilmente la più frequente di queste condizioni e colpisce l'anca causando zoppia.[20] Il trattamento varia da condizione a condizione, ma in generale presuppone innanzitutto lo scarico della struttura osteoarticolare e modificazioni nell'attività fisica, fino al riposo assoluto, l'uso di cuscinetti calcaneari e l'assunzione di ibuprofene per sfruttarne l'azione antinfiammatoria.[21]

I dolori di crescita

I dolori di crescita - *growing pains* nella letteratura di lingua inglese[22] - sarebbero crisi dolorose che insorgono all'improvviso, in una proporzione che viene riferita vicina al 20% dei bambini fra 4 e 12 anni, in genere riferite agli arti inferiori, che compaiono di sera (per alcuni studi un po' più nei maschi, secondo altri studi un po' più nelle femmine) specie dopo una giornata caratterizzata da intensa attività fisica. Anche una giornata stressante può facilitare l'innesco di dolori di crescita, talora determinando un *loop* fra stress e dolore. La causa non è nota, ma è sicuramente riconosciuto che la crescita non ha alcun ruolo. Non si rilevano dati patologici all'esame obiettivo, al risveglio il bambino non ha alcun problema e non

Tabella 4. Classificazione delle osteocondrosi

Sede	Denominazione
Apofisi posteriore del calcagno	Sindrome di Sever-Blanke-Haglund
Apofisi tibiale anteriore	Sindrome di Osgood-Schlatter
Base del V metatarso	Malattia di Iselin
Calcagno	Malattia di Sever
Epifisi prossimale della tibia	Sindrome di Blount
Osso semilunare	Sindrome di Kienböck
Ginocchio	Malattia di Konig
Polo inferiore della rotula all'inserzione del rotuleo	Malattia di Sinding-Larsen-Johansson
Scafoide tarsale	Sindrome di Kohler I
Testa del II-III metatarsale	Sindrome di Kohler II-Frieberg
Testa femorale	Malattia di Legg-Perthes
Vertebre dorsali centrali	Sindrome di Scheuermann

zoppica. Non sono necessari interventi diagnostici, né ematologici né radiologici. Per il trattamento delle situazioni lievi può bastare un massaggio. Altrimenti può essere utilizzato ibuprofene, di cui si sfrutterebbero sia le capacità analgesiche sia quelle antinfiammatorie (anche se non vi è alcuna prova di una patogenesi infiammatoria). Nella **Tabella 5** sono riportate le domande da porre per definire i dolori di crescita.

Dolore da intervento odontoiatrico o da tonsillectomia

Nell'intervento da separatore ortodontico effettuato senza anestesia generale l'impiego preoperatorio di ibuprofene determina una riduzione del dolore post-operatorio pari a -13,44 (IC al 95% -23,01 e -3,889 in due trial, p=0,006) a una scala analogica visiva con punteggio da 0 a 100.[15] L'impiego di ibuprofene, di cui si sfrutta sia l'attività analgesica sia quella antinfiammatoria, si dimostra vantaggioso nella prevenzione

Tabella 5. Domande le cui risposte possono aiutare a discernere i dolori di crescita

Domanda	Risposta positiva per dolori di crescita
Quando vengono i dolori?	Di sera o di notte
Con quale frequenza si presentano?	Non c'è regola; mai tutti i giorni, al massimo un paio di volte a settimana
Quando?	Di sera o di notte
Quanto durano?	Non più di qualche decina di minuti
Passano con un massaggio?	Spesso sì
Manifestazioni esterne?	Mai
Al risveglio?	Tutto regolare

del dolore postoperatorio da tonsillectomia. Anche in questo caso, come per la gestione della febbre, l'impiego combinato di ibuprofene e paracetamolo non aggiunge nulla all'utilizzo da sola di una delle due molecole.[23]

Conclusioni

Ibuprofene è una molecola utile nella pratica pediatrica per le sue proprietà antinfiammatorie quando sia clinicamente giustificato. Come la febbre anche l'infiammazione è un meccanismo difensivo che l'organismo mette legittimamente in funzione come difesa dalle infezioni - e il medico non ha nessun diritto di interferire con la natura. Vi sono però situazioni in cui l'infiammazione sorpassa i limiti della fisiologia e diviene patologia, risultando così essa stessa causa di malattia. Di queste situazioni è stata proposta una sintesi, ed è in queste situazioni che ibuprofene trova il suo impiego razionale, in particolare quando l'infiammazione è causa della malattia e del dolore.

Bibliografia

1. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flam. Cell. 2010; 140:771-6.
2. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 2010;140:805-20.
3. Liu J, Cao X. Cellular and molecular regulation of innate inflammatory responses. Cell Mol Immunol. 2016;13:711-72.
4. Samantha S, Rajasingh S, Cao T et al. Epigenetic dysfunctional diseases and therapy for infection and inflammation. Biochim Biophys Acta. 2017;1863:518-28.
5. Strowing T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. Nature. 2012;481:278-86.
6. Venturopalli S. Immune mechanisms and novel targets in rheumatoid arthritis. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37:301-13.
7. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, Angelis GLD. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. Drugs. 2017 Jun 9.
8. Hollingworth P. The use of non-steroidal anti- inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases. Br J Rheumatol. 1993;32:73-7.
9. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. 2009;17:275-342.
10. Carlie GW, Robert R, Goepp I et al. Ibuprofen rescues mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator trafficking. J Cyst Fibros. 2015;14:16-25.
11. Rymut SM, Kampman CM, Corey DA et al. Ibuprofen regulation of microtubule dynamics in cystic fibrosis epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016;311:317-27.
12. Siddiq S, Grainger J. The diagnosis and management of acute otitis media: American Academy of Pediatrics Guidelines 2013. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2015;100:193-7.
13. de Martino M, Chiarugi A. Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. Pain Ther. 2015;4:149-68.
14. SIGN. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A national clinical guidance. February 2013. www.sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf www.sign.ac.uk/ pdf/sign66.pdf.
15. Ashley PF, Parekh S, Moles DR et al. Preoperative analgesics for additional pain relief in children and adolescents having dental treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 8;(8):CD008392.
16. Del Prado G, Martínez-Marín C, Huelves L et al. Impact of ibuprofen therapy in the outcome of experimental pneumococcal acute otitis media treated with amoxicillin or erythromycin. Pediatr Res. 2006;60:555-9.
17. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugrin J et al. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome is associated with a CARD8 variant unable to bind the NLRP3 inflammasome. J Immunol. 2017;198:2063-9.
18. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. Pediatrics. 2016 Sep;138(3).
19. Vigo G, Martini G, Zoppi S et al. Tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome is compatible to the standard medical treatment: a long-term observational study. Clin Exp Rheumatol. 2014;32 (4 suppl 84):S156-9.
20. Divi SN, Bielski RJ. Legg-Calvé-Perthes disease. Pediatr Ann. 2016;45(4):e144-9.
21. Atanda A, Shah SA, O'Brien K et al. Osteocondrosis: common causes of pain in growing bones. Am Fam Physician. 2011;83:285-91.
22. Lehman PJ, Carl RL. Growing pains. Sports Health. 2017;9:132-8.
23. Merry AF, Edwards KE, Ahmad Z et al. Randomized comparison between the combination of acetaminophen and ibuprofen and each constituent alone for analgesia following tonsillectomy in children. Can J Anaesth. 2013;60:1180-9.

Capitolo 2

Chiappini E, Miraglia del Giudice M, Lavarazzo L

La gestione della febbre

La febbre è un segno/sintomo estremamente frequente nei bambini di ogni età e rappresenta il motivo di richiesta di oltre il 30% di tutte le visite pediatriche.[1] La gestione del bambino febbrile rappresenta, pertanto, un argomento di fondamentale importanza nella pratica clinica quotidiana del pediatra.
A oggi sono disponibili diverse Linee Guida nazionali e internazionali redatte al fine di uniformare i comportamenti degli operatori sanitari e dei genitori/tutori per la gestione del bambino febbrile.[1-4] Fra queste sono incluse le Linee Guida della Società Italiana di Pediatria,[2] la cui revisione è stata recentemente approvata.[1] Alla pubblicazione delle Linee Guida del 2012 è seguita una vasta campagna di diffusione e disseminazione dei contenuti, che ha coperto tutto il territorio nazionale, in occasione di congressi e vari altri tipi di attività formative. Queste campagne sono state dirette non solo ai pediatri di famiglia e ospedalieri, ma anche ad altri operatori sanitari come infermieri, farmacisti, farmacologi e fisioterapisti e hanno anche incluso l'uso di modalità di disseminazione e di formazione online.[5] Nonostante ciò, diversi studi hanno dimostrato come sussista ancora una notevole variabilità nei comportamenti, sia fra i medici sia fra i genitori[5-7] e che è quindi necessario intraprendere ulteriori azioni al fine di promuovere l'applicazione delle raccomandazioni su tutto il territorio nazionale.

Riassunto punti chiave delle Linee Guida SIP sulla febbre[1,2]

- Misurare la temperatura corporea con termometro digitale in sede ascellare
- Non utilizzare mezzi fisici per abbassare la temperatura corporea
- Utilizzare antipiretici solo se la febbre è associata a malessere
- Usare solo ibuprofene o paracetamolo
- L'uso combinato/alternato di ibuprofene e paracetamolo non è raccomandato
- L'uso preventivo di ibuprofene o paracetamolo non è raccomandato per ridurre l'incidenza di febbre e reazioni locali in bambini sottoposti a vaccinazione
- L'uso di ibuprofene o paracetamolo non previene le convulsioni febbrili
- L'uso di ibuprofene o paracetamolo non è controindicato nei bambini febbrili con asma. Paracetamolo e ibuprofene sono controindicati in caso di asma indotta da paracetamolo o FANS
- La somministrazione rettale va valutata solo in presenza di vomito
- Calcolare la dose dell'antipiretico sul peso e non sull'età
- Usare i dosatori inclusi nella confezione
- NON utilizzare acido acetilsalicilico né steroidi

La febbre. Cosa è e a cosa serve

La febbre è definita come un incremento della temperatura corporea centrale al di sopra dei limiti di normalità.[2] Nelle Linee Guida Italiane[2] è stato stabilito di utilizzare la definizione pratica fornita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità che individua come temperatura centrale normale quella compresa fra 36,5 e 37,5 °C.[8] Uno dei principali ostacoli all'applicazione delle raccomandazioni delle Linee Guida sulla gestione del bambino febbrile è l'alterata percezione da parte dei genitori/tutori, ma anche dei medici e degli altri operatori sanitari, del rischio correlato alla presenza di febbre. Si tratta di un terrore immotivato sulle possibili conseguenze della febbre che induce ad adottare comportamenti irrazionali e controproducenti, descritto per la prima volta nel 1980[9] e di cui è documentato l'incremento tra i genitori.[10-12]
In un recente editoriale pubblicato su *Acta Paediatrica*, Bertille e collaboratori hanno analizzato le possibili cause della persistenza della *fever phobia* e la difficoltà nell'applicazione delle Linee Guida in vari Paesi europei. Due fattori sembrano particolarmente importanti per poter realmente modificare i comportamenti adottati nella pratica clinica: 1) la chiarezza dei messaggi contenuti nelle Linee Guida e 2) una divulgazione efficace.[13] Gli stessi Autori sottolineano come in vari Paesi europei la diffusione dei contenuti delle Linee Guida sia stata chiaramente insufficiente.[13] Queste evidenze suggeriscono quindi l'utilità di un ulteriore intervento informativo sui pediatri, anche in considerazione della raccomandazione generale all'utilizzo del minimo dosaggio efficace e per il minor periodo di tempo possibile, affinché la diffusione dei concetti principali sottolineati dalle Linee Guida sia tale da promuoverne l'applicazione.

Come misurare la temperatura corporea

L'ideale sarebbe misurare la temperatura centrale, che purtroppo richiede l'impiego di metodiche invasive. Per tale motivo la temperatura corporea viene misurata in sedi facilmente accessibili, come il cavo ascellare, sotto la lingua, nel retto o nel condotto uditivo. Esistono quindi differenti strumenti, dotati di accuratezza variabile, per misurare la temperatura corporea. I termometri a mercurio in passato sono stati gli strumenti più utilizzati, ma sono stati banditi per i problemi relativi alla tossicità del mercurio. I termometri digitali sono affidabili, a basso costo e rapidi; sono necessari 2 minuti per rilevare la temperatura, che è visibile su un display, e sono anche dotati di un allarme acustico. Possono essere impiegati per misurare la temperatura ascellare, rettale o orale. I termometri a cristalli liquidi non sono raccomandabili perché poco precisi. I termometri a raggi infrarossi con puntatore ottico a distanza sono probabilmente i migliori, in quanto sono precisi come i termometri elettronici ma molto più rapidi e meglio accettati dal bambino, potendo inoltre essere utilizzati anche quando il bambino dorme, senza necessità di svegliarlo. L'utilizzo a distanza, inoltre, non rende necessaria la disinfezione del termometro nell'uso promiscuo. Esistono anche quelli auricolari, che però vanno inseriti nell'orecchio per rilevare la temperatura del timpano; consentono una misurazione rapida ma sono più invasivi e, se non posizionati correttamente, possono commettere errori di lettura. Proprio per la scarsa affidabilità questi termometri non risultano raccomandabili. Infine sono disponibili termometri a raggi infrarossi che rilevano la temperatura della fronte per contatto.

Per quanto riguarda le sedi di misurazione, la misurazione rettale sembrerebbe quella che si avvicina maggiormente alla rilevazione della temperatura centrale, tuttavia non è raccomandata in quanto invasiva e potrebbe essere influenzata dalla presenza di feci nel retto o mucosite. La misurazione ascellare è facile e ben tollerata nei pazienti di tutte le età. La misurazione orale è poco sicura e influenzata da numerosi fattori confondenti quali temperatura del cibo o mucositi: le Linee Guida SIP raccomandano di evitarla in tutti i bambini. La misurazione in sede timpanica presenta numerose limitazioni legate in massima parte alla manualità dell'operatore e all'età del bambino (curvatura del condotto uditivo e distanza della membrana timpanica), specie nelle prime epoche della vita. La presenza di iperemia o di cerume inoltre può interferire con la misurazione. Può essere utilizzata da operatori esperti in ambito ospedaliero o ambulatoriale.

Le Linee Guida SIP raccomandano

- In ambito ospedaliero o ambulatoriale, per i bambini fino a 4 settimane la misurazione ascellare con termometro elettronico
- In ambito ospedaliero o ambulatoriale, per i bambini oltre le 4 settimane, la misurazione ascellare con termometro elettronico o quella timpanica con termometro a infrarossi
- A domicilio la misurazione da parte dei genitori o dei tutori per tutti i bambini con termometro elettronico in sede ascellare

Come e quando trattare la febbre

Tutte le Linee Guida sono concordi sul fatto che, sulla base dei dati di efficacia e di sicurezza disponibili, solamente due farmaci possono essere attualmente impiegati come antipiretici in pediatria: l'ibuprofene e il paracetamolo. Fra i FANS, infatti, l'ibuprofene è il farmaco con maggiore evidenza in letteratura di sicurezza in età pediatrica.[14] È la sola molecola per la quale sono reperibili sufficienti dati di sicurezza d'impiego nel bambino e che è nota per essere associata con il minor rischio di effetti collaterali gravi a carico del tratto gastrointestinale, superiore rispetto agli altri farmaci della stessa classe.[15] In Italia il paracetamolo può essere impiegato fin dalla nascita mentre l'ibuprofene è autorizzato a partire dai tre mesi di età o 5,6 kg di peso corporeo.

È importante sottolineare come il fine ultimo dell'impiego degli antipiretici sia unicamente quello di ridurre il senso di malessere del bambino e non quello di trattare la febbre in quanto tale, essendo essa un meccanismo positivo di difesa dalle infezioni. Gli antipiretici quindi non devono essere somministrati a un determinato grado di temperatura corporea, ma solamente in base al corteo sintomatologico presentato dal bambino. È infatti noto che alla febbre si possono associare numerosi quadri clinici caratterizzati, in modo ampiamente variabile, da irritabilità, alterazioni del ritmo sonno-veglia, difficoltà nell'alimentazione, cefalea, brividi, mialgie. Nelle recenti Linee Guida NICE[3] si sottolinea come il concetto di malessere (*distress/discomfort*) non sia ben

codificato in letteratura. Ciò comporta un'ampia variabilità nell'uso del farmaco, legata alla diversa interpretazione del malessere da parte dei genitori o del pediatra, e rappresenta una sostanziale difficoltà nell'applicazione delle raccomandazioni. La via orale rimane sempre la prima scelta raccomandata in età pediatrica.[1,2] La somministrazione rettale dovrebbe essere utilizzata in caso di somministrazione orale mal tollerata o in presenza di nausea e/o vomito, per ottimizzare anche in questo caso la *compliance* alla terapia senza modificare il principio attivo prescritto. La *compliance* è un fattore fondamentale per assicurare un'ottimale efficacia del trattamento prescritto. Tra i fattori che possono influenzare la *compliance* alla terapia in età pediatrica, la forma farmaceutica, la palatabilità del farmaco, il volume di farmaco somministrato e il numero di somministrazioni per giorno risultano particolarmente importanti.

I dati della letteratura sono abbondanti per quanto concerne il confronto fra l'attività antipiretica di ibuprofene e paracetamolo.[16-19] Riassumendo molto brevemente tali risultati, in nessuno studio paracetamolo è risultato avere un'efficacia superiore a quella di ibuprofene. Nonostante a livello pratico nella maggioranza dei trial sia stata descritta un'azione antipiretica equivalente,[20] alcuni studi hanno riportato un'efficacia superiore dell'ibuprofene.[16,17,19,21-27] Le discrepanze dei risultati ottenuti dai diversi trial dipendono sia dai diversi dosaggi dei due farmaci utilizzati, sia dalla entità di riduzione della temperatura corporea che è stata considerata dagli Autori come clinicamente rilevante. In generale l'ibuprofene sembrerebbe avere un'azione più rapida e duratura, ma dal punto di vista pratico l'efficacia antipiretica dei due farmaci è sostanzialmente sovrapponibile.[19,20,25,28] Per esempio, nel trial randomizzato e controllato di ottima qualità condotto da Autret-Leca et al. nel 2007, in oltre 300 bambini dai 3 mesi fino ai 12 anni di età, è stato effettuato un confronto fra ibuprofene 10 mg/kg e paracetamolo 15 mg/kg senza utilizzare dosi di carico come effettuato in altri studi e minimizzando così l'influenza di altre possibili variabili confondenti. I risultati mostrano che non vi sono differenze significative nei 2 gruppi per quanto riguarda la riduzione della temperatura corporea a 4 e a 8 ore.[20] Nella revisione Cochrane finalizzata alla valutazione dell'uso combinato e alternato dei due farmaci, sia paracetamolo sia ibuprofene sono risultati superiori al placebo e ibuprofene è risultato superiore al paracetamolo nel trattamento della febbre.[21] Goldman et al., in una metanalisi di 22 trial su bambini di 2 mesi - 13 anni, hanno dimostrato un modesto vantaggio in termini di efficacia a favore dell'ibuprofene. Il rischio di effetti collaterali gravi (ospedalizzazione per sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale, anafilassi, ipotermia, dolori addominali e vomito) è risultato essere simile nei due gruppi e indipendente dalla scelta dell'antipiretico impiegato.[26] Una più recente metanalisi è stata effettuata da Pierce nel 2010 e ha incluso 85 studi che confrontavano ibuprofene e paracetamolo direttamente; 54 di essi contenevano dati riguardanti l'efficacia analgesica, 35 studi analizzavano l'efficacia antipiretica e 66 includevano dati di sicurezza. Dalla revisione qualitativa della letteratura si evidenziava che, nella maggior parte degli studi, l'ibuprofene risultava più efficace del paracetamolo per il trattamento del dolore e della febbre sia negli adulti sia nei bambini mentre la sicurezza dei due farmaci risultava sovrapponibile.[29] La metanalisi condotta sul sottoinsieme di trial clinici randomizzati che riportavano informazioni quantitative sufficienti per calcolare un *odds ratio* (per gli eventi avversi) o differenza media standardizzata (per dolore o febbre) ha confermato i risultati qualitativi nei bambini con una significativa differenza a favore di ibuprofene sia per quanto riguarda l'effetto antidolorifico a due ore sia per quanto riguarda l'effetto antipiretico a 4 ore. Relativamente ai dati di sicurezza non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa fra i due farmaci per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi.

Attualmente il dibattito principale in letteratura sull'impiego degli antipiretici in pediatria riguarda il loro uso combinato.[16] In letteratura sono disponibili non solo diversi trial randomizzati controllati,[25-28] ma anche alcune revisioni sistematiche[2,30-32] e una recente metanalisi Cochrane.[21] In particolare nella revisione Cochrane, che ha incluso sei studi con 915 bambini, l'impiego combinato di paracetamolo e ibuprofene è risultato in una riduzione della temperatura corporea a una e quattro ore significativamente maggiore rispetto all'uso di un singolo antipiretico.[21] L'impiego di paracetamolo e ibuprofene alternati, quando non vi sia stata defervescenza con l'uso di un singolo farmaco o ritorno della febbre dopo un'ora dalla somministrazione di una dose di un singolo agente, era associato a una temperatura media più bassa a un'ora dopo la seconda dose (differenza media: -0,60 °C, IC 95% = -0,94, -0,26). Anche in questo caso, tuttavia, è da sottolineare come la differenza sia clinicamente poco rilevante, anche se statisticamente significativa, in quanto inferiore a 1 °C. Gli Autori stessi sollevano la preoccupazione per la sicurezza dell'uso combinato dei due farmaci.

La combinazione di antipiretici può generare confusione nei familiari e aumentare il rischio di errori nella somministrazione dei farmaci e di sovradosaggio. Le evidenze cliniche supportano la raccomandazione a non usare ibuprofene e paracetamolo in combinazione. Diversi studi hanno riportato casi di danno renale acuto in bambini che abbiano ricevuto i due farmaci in regime combinato o alternato.[33-35] Le basi fisiopatologiche alla base dell'incrementata tossicità non sono completamente chiare ma sarebbero legate a possibili interazioni fra i due farmaci con potenziamento degli effetti tossici di entrambi, particolarmente in caso di disidratazione. I FANS, come l'ibuprofene, inibiscono la sintesi di prostaglandine con conseguente riduzione sia della produzione di glutatione sia della perfusione renale. I metaboliti tossici del paracetamolo sono detossificati proprio attraverso la coniugazione con il glutatione. Perciò, in caso di somministrazione combinata degli antipiretici, è possibile che i metaboliti tossici si accumulino nella midollare renale e causino necrosi tubulare. In uno studio cinese, in oltre 40.000 casi segnalati al sistema di sorveglianza nazionale, il rischio di danno renale acuto è risultato significativamente aumentato nei pazienti che avevano ricevuto i due farmaci combinati rispetto a quelli trattati con solo ibuprofene o solo paracetamolo.[34] Infine, è importante sottolineare come l'uso alternato di antipiretici incoraggi la fobia della febbre nei genitori, fobia che invece andrebbe contenuta.

Nelle Linee Guida del NICE,[3] l'impiego contemporaneo dei due farmaci è sempre fortemente sconsigliato. L'utilizzo alternato di paracetamolo e ibuprofene è sconsigliato anche se potrebbe essere considerato in alcuni casi di febbre persistente non responsiva all'impiego di un singolo farmaco, purché siano rispettati gli aspetti farmacocinetici. Nelle Linee Guida italiane, invece, l'uso combinato di paracetamolo e ibuprofene non è mai raccomandato.[1]

Sono disponibili molti studi di grandi dimensioni includenti complessivamente oltre 100.000 bambini che dimostrano ampiamente come sia ibuprofene sia paracetamolo siano sicuri nel bambino, quando impiegati a dosaggi terapeutici, senza sostanziali differenze di incidenza di eventi avversi fra i due farmaci.[29,36-38] Questo è corroborato anche dai dati del *Food and Drug Administration-Adverse Event Reporting System* (FDA-AERS).[39]

Le Linee Guida SIP, al fine di ridurre il rischio d'intossicazione da farmaci antipiretici, consigliano di fornire ai genitori le seguenti istruzioni in modo dettagliato e per iscritto, anche in occasione di visite pediatriche di controllo[1]

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

L'uso del paracetamolo, oltre all'epatotossicità legata all'intossicazione acuta, può associarsi ad altri possibili effetti collaterali ben noti e descritti nelle Linee Guida.[2] È riportata ipotensione in seguito alla somministrazione per via endovenosa del farmaco, che è controindicato in caso di ipersensibilità nota al paracetamolo, grave insufficienza epatica e anemia emolitica grave.[1]

È stato suggerito l'impiego con cautela di ibuprofene in caso di grave disidratazione, per l'aumentato rischio di insufficienza renale grave.[40] In base alla segnalazione degli Autori francesi, inoltre, l'ibuprofene sembrerebbe sconsigliato in bambini affetti da varicella, soprattutto per un possibile incrementato rischio di sovrainfezione di cute e tessuti molli e infezioni streptococciche invasive

(empiema).[40,41] L'impiego di ibuprofene è sconsigliato nei bambini con sindrome di Kawasaki già in terapia con acido acetilsalicilico[2] o affetti da polmonite.[1] Gli eventi avversi gastrointestinali correlati all'utilizzo dell'ibuprofene sono molto rari e largamente inferiori rispetto a quelli degli altri FANS. L'emorragia gastrointestinale è una manifestazione rara ma potenzialmente grave, come evidenziato in un recente studio multicentrico italiano.[42] In un trial in doppio cieco nel quale sono stati arruolati 150 bambini trattati con ibuprofene o paracetamolo per un periodo massimo di 3 giorni, è stato osservato un solo evento avverso gastrointestinale (diarrea) nel gruppo trattato con ibuprofene.[43] In uno dei più grandi trial di confronto fra ibuprofene e paracetamolo, il rischio di sanguinamento gastrointestinale è risultato estremamente basso e non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento.[36] Altri studi successivi hanno confermato che gli eventi avversi gastrointestinali sono rari.[16] In un recente studio caso-controllo effettuato su bambini ricoverati in Pronto Soccorso in un periodo di 11 anni, non è stata osservata alcuna differenza significativa nel rischio di eventi avversi gastrointestinali fra il gruppo di bambini trattati con paracetamolo rispetto a quelli trattati con ibuprofene.[16]

Assunzione a digiuno: un falso mito

Molti pediatri suggeriscono di assumere ibuprofene con il cibo e non a digiuno, al fine di favorire la creazione di una barriera gastrica protettiva e ridurre il rischio di eventi avversi. Per quanto ciò sia consigliabile quando l'ibuprofene è utilizzato sul lungo termine (per esempio nel trattamento di flogosi articolare da febbre reumatica o artrite idiopatica giovanile),[44] in quanto la somministrazione a stomaco pieno può alleviare i sintomi gastrointestinali minori come il bruciore di stomaco, lo stesso non è documentato nel trattamento a breve termine. In una *review* narrativa, Rainsford e Bjarnason[45] hanno valutato su quali basi scientifiche si fondassero queste raccomandazioni. In studi effettuati su modelli animali il digiuno è risultato essere associato a un incrementato rischio di eventi avversi gastrici da FANS, mentre l'assunzione con il cibo incrementava il rischio di danni all'intestino tenue. Non sono tuttavia stati reperiti studi sull'uomo. Le possibili interazioni fra il cibo e il farmaco sono moltissime e dipendono anche dalla composizione stessa del cibo. In generale il cibo rallenta l'assorbimento del farmaco e quindi anche la sua velocità di azione, ritardandone l'effetto terapeutico. Il bambino con febbre solitamente si alimenta e beve poco e ciò può comportare deplezione delle scorte di glutatione, con conseguente rischio di incrementata epatotossicità in caso di uso di paracetamolo, e grave disidratazione con il conseguente rischio di incrementata tossicità da ibuprofene, tuttavia risolvibile reidratando il bambino. Quindi considerando il rapporto rischio/beneficio alcuni Autori suggeriscono l'assunzione di ibuprofene anche a digiuno.[45]

Inoltre, una *review* sistematica di confronto degli analgesici assunti per via orale in stati di nutrizione e di digiuno ha valutato i parametri cinetici di biodisponibilità, la concentrazione plasmatica massima e il relativo tempo di raggiungimento. È stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche elevate raggiunte velocemente producono un mag-

gior sollievo dal dolore complessivo, ottenuto più velocemente e più duraturo. Diminuiscono anche le probabilità che sia assunta una nuova dose o un altro analgesico. L'assunzione degli analgesici con il cibo può renderli meno efficaci e aumentare le probabilità che ne siano assunte ulteriori dosi, con conseguente maggiore esposizione.[46]

Conclusioni

Una scelta razionale della molecola più appropriata per il singolo bambino è importante ai fini di ridurre il rischio di eventi avversi al farmaco, ma anche allo scopo di ottenere la massima efficacia antipiretica al primo trattamento, limitando così la necessità di somministrare ulteriori farmaci.[16] I dati clinici disponibili suggeriscono che l'ibuprofene e il paracetamolo abbiano profili di efficacia e sicurezza sovrapponibili e che nella scelta dei due antipiretici debbano essere considerati fattori individuali del bambino come presenza di patologie concomitanti e assunzione di altri farmaci. La revisione della letteratura evidenzia infatti un'efficacia antipiretica quantomeno sovrapponibile tra i due farmaci impiegati alle dosi di 15 mg/kg per paracetamolo e 10 mg/kg per ibuprofene.[16,17,19,21-27,29]

Bibliografia

1. Italian Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines About Management of Fever in Children. J Pediatr 2016; In Press.
2. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria 2012. Available from: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_SIP_febbre.pdf.
3. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Fever in under 5s: assessment and initial management 2013. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg160.
4. Section on Clinical Pharmacology Therapeutics Committee on Drugs. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. Pediatrics. 2011;127(3):580-7.
5. Chiappini E, D'Elios S, Mazzantini R et al. Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey. BMC Pediatr. 2013;13:210.
6. de Bont EG, Francis NA, Dinant GJ et al. Parents' knowledge, attitudes, and practice in childhood fever: an internet-based survey. Br J Gen Pract. 2014;64(618):e10-6.
7. Raffaeli G, Orenti A, Gambino M et al. Fever and Pain Management in Childhood: Healthcare Providers' and Parents' Adherence to Current Recommendations. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(5).
8. WHO. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva 2012.
9. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. Am J Dis Child. 1980;134(2):176-81.
10. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? Pediatrics. 2001;107(6):1241-6.
11. Chiappini E, Parretti A, Becherucci P et al. Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. BMC Pediatr. 2012;12:97.
12. Chiappini E, Cangelosi MC, Becherucci P et al. Knowledge, attitudes, and misconceptions of Italian healthcare professionals regarding fever management in children. Submitted.
13. Bertille N, Purssell E, Corrard F et al. Fever phobia 35 years later: did we fail? Acta Paediatr. 2016;105(1):9-10.
14. Ministero della Salute. Il Dolore nel Bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia. 2010.
15. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. 2009;17(6):275-342.
16. Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. Drugs R D. 2014;14(2):45-55.
17. Kelley MT, Walson PD, Edge JH et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. Clin Pharmacol Ther. 1992;52(2):181-9.
18. van den Anker JN. Optimising the management of fever and pain in children. Int J Clin Pract Suppl. 2013(178):26-32.
19. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ. 2008;337:a1302.
20. Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. Curr Med Res Opin. 2007;23(9):2205-11.
21. Wong T, Stang AS, Ganshorn H et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD009572.
22. Pelen F, Verrier F, Cournot A et al. Traitement de la fièvre en monothérapie. Société d'Edition de l'Association d'Enseignement Médical des Hopitaux de Paris. 1998.
23. Hay AD, Redmond NM, Costelloe C et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. Health Technol Assess. 2009;13(27):iii-iv, ix-x, 1-163.
24. Vyas FI, Rana DA, Patel PM et al. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. Perspect Clin Res. 2014;5(1):25-31.
25. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. Arch Dis Child. 2006;91(5):414-6.
26. Goldman RD, Ko K, Linett LJ et al. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. Ann Pharmacother. 2004;38(1):146-50.
27. Perrott DA, Piira T, Goodenough B et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158(6):521-6.
28. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(2):197-202.
29. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. Ann Pharmacother. 2010;44(3):489-506.
30. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. Arch Dis Child. 2011;96(12):1175-9.

31. Pereira GL, Dagostini JM, Pizzol T da S. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. J Pediatr (Rio J). 2012;88(4):289-96.
32. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. Indian J Pediatr. 2000;67(12):865-70.
33. Zaffanello M, Brugnara M, Angeli S et al. Acute non-oliguric kidney failure and cholestatic hepatitis induced by ibuprofen and acetaminophen: a case report. Acta Paediatr. 2009;98(5):903-5.
34. Yue Z, Jiang P, Sun H et al. Association between an excess risk of acute kidney injury and concomitant use of ibuprofen and acetaminophen in children, retrospective analysis of a spontaneous reporting system. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(4):479-82.
35. Onay OS, Ercoban HS, Bayrakci US et al. Acute, reversible nonoliguric renal failure in two children associated with analgesic-antipyretic drugs. Pediatr Emerg Care. 2009;25(4):263-6.
36. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. JAMA. 1995;273(12):929-33.
37. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. Pediatrics. 1999;104(4):e39.
38. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. Curr Med Res Opin. 2009;25(9):2207-22.
39. de Bie S, Ferrajolo C, Straus SM et al. Pediatric Drug Safety Surveillance in FDA-AERS: A Description of Adverse Events from GRiP Project. PLoS One. 2015;10(6):e0130399.
40. Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C et al. [Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety]. Arch Pediatr. 2007;14(5):477-84.
41. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. J Pediatr. 2016.
42. Cardile S, Martinelli M, Barabino A et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. World J Gastroenterol. 2016;22(5):1877-83.
43. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. Arch Dis Child. 1996;74(2):164-7.
44. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. Int J Clin Pract Suppl. 2003(135):9-12.
45. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? J Pharm Pharmacol. 2012;64(4):465-9.
46. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ et al. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrone, paracetamol and NSAIDs - a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(3):381-8.

Capitolo 3

Marseglia GL, Marchisio P, Poddighe D, Capecchi E, Barberi S

Gestione del dolore in età pediatrica

Introduzione

Il dolore è "*un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a danno tissutale effettivo o potenziale, o descritta in termini di tale danno*", in accordo con la definizione proposta dall'*International Association for the Study of Pain*. Infatti, il dolore è un fenomeno clinico multidimensionale, in quanto determinato da molteplici componenti (sensoriali, fisiologiche, cognitive, affettive, comportamentali e spirituali), le quali concorrono tutte a determinare le modalità con cui l'esperienza dolorosa è soggettivamente percepita e vissuta dal singolo individuo. In aggiunta, nel paziente pediatrico si deve considerare anche l'aspetto comunicativo, ossia la variabile capacità di verbalizzare o di esprimere con comportamenti non verbali l'esperienza dolorosa, in funzione principalmente dell'età del bambino e del contesto clinico. Di conseguenza, diversi strumenti sono stati resi disponibili per cercare di evidenziare e misurare il dolore nel bambino nelle diverse età e situazioni cliniche: essi sono rappresentati da scale di valutazione che tengono variamente conto della dimensione soggettiva, di quella comportamentale o di quella fisiologica. Una corretta valutazione della tipologia del dolore (per esempio: acuto, cronico, procedurale), del contesto clinico in cui insorge e, in particolare, della sua intensità, rappresenta la premessa fondamentale per un'appropriata gestione clinica della terapia del dolore nel bambino, che può sfruttare metodi sia farmacologici sia non farmacologici.

Nella pratica clinica generale il dolore acuto rappresenta una delle problematiche più frequenti che il pediatra deve affrontare, sia in ambito territoriale sia ospedaliero; su questo aspetto di più comune riscontro verterà la nostra discussione.

I farmaci a disposizione per il trattamento del dolore acuto in età pediatrica sono distinti sostanzialmente in due categorie

1. Farmaci oppioidi: utilizzati nei contesti clinici associati a dolore moderato-severo (per esempio: dolore post-chirurgico, traumi muscolo-scheletrici)
2. Farmaci non oppioidi: impiegati per trattare il dolore acuto lieve-moderato, in prima battuta

Tra i principali oppioidi utilizzati in età pediatrica, morfina e fentanyl (oppioidi forti) sono utilizzati in ambiente ospedaliero, mentre tramadolo e codeina (oppioidi deboli) possono essere impiegati per il trattamento domiciliare, anche in combinazioni farmaceutiche con molecole non oppioidi (per esempio: codeina/paracetamolo). I farmaci non oppioidi utilizzati per il controllo del dolore sono essenzial-

mente paracetamolo e FANS, tra i quali ibuprofene è indubbiamente la molecola con maggiore evidenza di sicurezza in età pediatrica, sulla base della letteratura medica attualmente disponibile. Ibuprofene è infatti la sola molecola per la quale sono reperibili sufficienti dati di sicurezza d'impiego nel bambino e che è nota essere associata al minor rischio di effetti collaterali gravi a carico del tratto gastrointestinale rispetto agli altri farmaci della stessa classe.[1] Tuttavia, a tutt'oggi ibuprofene è utilizzato principalmente come antipiretico, mentre il suo utilizzo nella terapia del dolore pediatrico è stato relativamente limitato, rispetto a paracetamolo o alle combinazioni farmacologiche con oppioidi deboli, soprattutto in quei contesti clinici che ne potrebbero beneficiare maggiormente, quali appunto quello post-chirurgico e/o quello ortopedico. Infatti, in tali ambiti clinici - e non solo - è necessario impostare un'appropriata terapia del dolore che, purtroppo, nella realtà dei fatti risulta spesso inadeguata nel bambino, nonostante l'attuale disponibilità di diversi strumenti terapeutici: ciò si verifica non solo a causa di un'inadeguata valutazione del dolore, ma anche per timore di potenziali effetti collaterali da parte dello stesso personale medico. Da questo punto di vista, un maggiore impiego di ibuprofene, in monoterapia o in combinazioni farmacologiche, potrebbe derivare dalla consapevolezza del maggior rischio di effetti collaterali (sedazione, depressione respiratoria, nausea e vomito, costipazione) associato all'utilizzo dei farmaci oppioidi in età pediatrica; inoltre, recentemente sono stati evidenziati i potenziali rischi correlati anche all'assunzione di codeina (pro-farmaco della morfina) nei bambini con caratteristiche di "rapidi metabolizzatori", come segnalato inizialmente dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense. A tal proposito, in seguito a casi di apnea ostruttiva nel sonno in bambini sottoposti a tonsillectomia, anche l'*European Medicine Agency* (EMA) ne ha ristretto l'uso a soggetti maggiori di 12 anni.

Pertanto, in questo capitolo saranno discussi, in maniera sintetica, i principali aspetti di efficacia e sicurezza clinica dell'impiego di ibuprofene nella terapia del dolore acuto pediatrico, in base alle evidenze scientifiche attualmente disponibili.

Aspetti farmacologici generali

In generale ibuprofene è utilizzato come analgesico per il trattamento del dolore acuto, lieve e moderato, sia nell'adulto sia nel bambino, analogamente a paracetamolo. Le proprietà analgesiche di ibuprofene derivano dalla sua attività antinfiammatoria, tramite l'inibizione dell'isoforma inducibile dell'enzima ciclo-ossigenasi di tipo 2 (COX-2), che converte l'acido arachidonico in prostaglandina H2 (PGH2). Essendo un inibitore non selettivo della COX, tale molecola non è scevra da potenziali effetti indesiderati, soprattutto a livello del tratto gastrointestinale e dell'apparato renale. Tuttavia bisogna anche considerare che il rischio correlato a tali potenziali effetti indesiderati è risultato comunque basso.[1,2] In letteratura, inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra ibuprofene e paracetamolo per quanto riguarda l'incidenza di tali eventi avversi, evidenziando pertanto un profilo di sicurezza sovrapponibile tra i due farmaci quando utilizzati alle dosi giornaliere raccomandate.[1,3,4]

Per quanto riguarda in particolare il rischio di effetti avversi gastrointestinali (quali vomito, gastrite erosiva, sanguinamenti digestivi ecc.), ibuprofene è risultato essere uno dei FANS con la più bassa tossicità nell'adulto. Tale dato è stato confermato anche in età pediatrica, grazie a uno dei più vasti studi di sorveglianza farmacologica mai prodotti per la definizione

del profilo di rischio di un farmaco. Infatti, Lesko e Mitchell[5] hanno condotto un trial clinico randomizzato in doppio cieco (*Double Blind-Randomized Controlled Trial*, DB-RCT) con l'obiettivo di valutare il rischio di ospedalizzazione per effetti collaterali maggiori attribuibili all'uso di ibuprofene (come antipiretico) rispetto a paracetamolo. Degli 84.192 bambini inclusi nello studio (età compresa tra 6 mesi e 12 anni), solo l'1% (n=795) è stato ospedalizzato, ma quasi esclusivamente per complicanze legate all'infezione causa dello stato febbrile e, soprattutto, senza differenze di rischio tra i due gruppi di trattamento. I casi di sanguinamento gastrointestinale nel gruppo ibuprofene sono stati solo 4 (tre di questi avevano età <2 anni), pari a un rischio calcolato di 7,2 su 100.000 (IC al 95% 2-18 su 100.000), che non è risultato differente in maniera statisticamente significativa a quello del gruppo paracetamolo.

Data anche la rara incidenza di eventi avversi gastrointestinali correlati all'utilizzo di ibuprofene, diversi dati di letteratura suggeriscono come l'assunzione della molecola possa avvenire anche a stomaco vuoto, almeno per dosi isolate. A digiuno, infatti, il farmaco raggiunge elevate concentrazioni plasmatiche più velocemente, producendo complessivamente un più rapido sollievo e diminuendo anche le probabilità che sia assunta una nuova dose.[1,2,6,7]

Il rischio di potenziali sanguinamenti legati all'utilizzo di ibuprofene è correlato non solo all'effetto gastrolesivo, ma anche all'azione antiaggregante piastrinica: pertanto, per quanto i dosaggi di ibuprofene siano i medesimi sia per l'azione antipiretica sia per quella analgesica, il profilo di sicurezza di ibuprofene in contesti clinici particolari, come quello del dolore post-chirurgico, merita una discussione dedicata, che è stata inserita nel paragrafo specifico. Inoltre, nello studio appena riportato, nei 55.785 bambini randomizzati al trattamento con ibuprofene non si è verificato nessun caso di anafilassi, sindrome di Reye e insufficienza renale.

A proposito dei potenziali effetti negativi di ibuprofene sulla funzionalità renale, i FANS non selettivi possono inibire la produzione di prostaglandine anche a tale livello, modificando alcuni aspetti emodinamici locali: in particolare, il blocco della sintesi di prostaglandine determina una vasocostrizione dell'arteriola afferente del glomerulo renale che, in condizioni particolari (soprattutto in situazioni di ipovolemia), potrebbe favorire un'ischemia renale, fino a quadri di necrosi tubulare acuta. Pertanto, nei bambini con normale funzionalità renale e con normale volume circolante effettivo è molto improbabile che ibuprofene determini tali complicanze.

Un altro fattore importante da tenere presente nella pratica clinica quotidiana è l'eventuale associazione terapeutica con altri farmaci, tra cui paracetamolo, per quanto gli studi disponibili forniscano evidenze di relativa sicurezza di tale combinazione per brevi periodi. Infatti sia paracetamolo sia ibuprofene sono metabolizzati a livello epatico ma sfruttano vie metaboliche differenti; in particolare, il 5-10% dell'acetaminofene (ossia paracetamolo) è ossidato a N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI), composto che risulta sia epatotossico sia nefrotossico. Quest'ultimo viene detossificato tramite una reazione di coniugazione con il glutatione e, quindi, escreto per via renale; tuttavia, l'inibizione della sintesi di prostaglandine da parte di ibuprofene determina, come detto, una riduzione della perfusione renale (specie in condizioni di ipovolemia), ma anche un'inibizione della produzione di glutatione (con riduzione della capacità di detossificazione del NAPQI). L'associazione di tutti questi aspetti fisiopatologici

rende biologicamente plausibile un aumento del rischio di tossicità renale ed epatica dell'uso combinato di paracetamolo e ibuprofene, rispetto all'uso singolo di uno dei due farmaci. Di fatto, recenti studi documentano una riduzione reversibile della funzionalità renale associata all'utilizzo combinato dei due farmaci a dosaggio terapeutico che, tuttavia, molto spesso sono utilizzati in condizioni di deplezione di volume. Pertanto, dal momento che l'ipovolemia rappresenta un fattore di rischio importante per l'insorgenza di nefropatia associata all'utilizzo di FANS, molti esperti raccomandano cautela nell'impiego di ibuprofene in bambini con preesistente patologia renale e/o stato di disidratazione (come può verificarsi in condizioni respiratorie di aumentata *perspiratio*, in corso di febbre o in caso di aumentata perdita di liquidi e ridotta assunzione orale, come avviene nelle patologie gastrointestinali acute).[8,9]
Resta comunque inteso che la prevenzione della disidratazione attraverso la somministrazione di liquidi è sempre raccomandata in presenza di febbre.[10,11]
Infine, alcuni studi hanno suggerito un'associazione tra l'insorgenza della fascite necrotizzante da streptococco di gruppo A invasivo e uso di ibuprofene in corso di varicella. Per quanto diversi studi portino a conclusioni discordanti in tal senso, un recente studio caso-controllo supporta l'associazione tra la fascite e l'uso di ibuprofene nei bambini con varicella [*odds ratio* (OR) 11,5; IC al 95% 1,4-96,9]; inoltre, relativamente ai casi di fascite, viene evidenziata anche un'associazione con la sindrome dello shock tossico e/o con l'insufficienza renale (OR 16,0; IC al 95% 1,0-825,0). Qualora fosse confermato il ruolo negativo svolto da ibuprofene in corso di varicella, è ipotizzabile che questo esista per larga parte dei FANS: pertanto, è raccomandabile cautela nell'utilizzo di ibuprofene per il trattamento della febbre e del dolore in corso di varicella. Il meccanismo patogenetico rimane sconosciuto, anche se si ipotizza che i FANS possano inibire le funzioni dei neutrofili e/o alterare la produzione di citochine.

Per quanto riguarda il potenziale beneficio terapeutico dell'associazione di ibuprofene e paracetamolo, questa ha quanto meno un effetto additivo sul controllo del dolore e studi sperimentali su animali suggeriscono anche un potenziale effetto sinergico. Revisioni sistematiche della letteratura supportano un maggiore controllo del dolore postoperatorio sia in adulti sia in bambini con l'uso combinato di tali agenti, piuttosto che utilizzandoli singolarmente. Tuttavia, conclusive evidenze di efficacia e sicurezza per la terapia combinata non sono attualmente disponibili in età pediatrica. Pertanto, un regime analgesico combinato può essere preso in considerazione nei singoli casi, dopo essersi assicurati che il bambino abbia ricevuto la dose appropriata di paracetamolo o ibuprofene e, quindi, che il paziente sia realmente non responsivo alla monoterapia.
Le Linee Guida pubblicate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano sia ibuprofene sia paracetamolo come farmaci di prima scelta per il trattamento del dolore lieve, senza raccomandazioni di preferenza tra i due.[12]
Rispetto a paracetamolo, ibuprofene possiede anche un'azione antinfiammatoria,[13] mostrando in alcuni casi un profilo di efficacia superiore nell'alleviare la sintomatologia dolorosa.[1,3] Tali dati sono corroborati da una metanalisi del 2010, in cui sono stati presi in considerazioni 85 studi di confronto diretto tra ibuprofene e paracetamolo per il trattamento del dolore in popolazioni sia pediatriche sia adulte. La metanalisi ha evidenziato come, nella maggior parte dei casi, ibuprofene abbia mostrato un effetto antidolorifico superiore nelle prime due ore dalla somministrazione rispetto a paracetamolo, mentre non sono state evidenziate differenze in termini di sicurezza.[3]

L'approccio clinico per il trattamento del dolore acuto in età pediatrica è ben riassunto e schematizzato dalla scala analgesica a tre gradini stabilita dall'OMS, ove ciascun gradino corrisponde a un'intensità del dolore lieve, moderata e severa. In generale, per ciascun gradino vengono indicati i farmaci di partenza più appropriati per potenza analgesica e, in base al grado di controllo del dolore e anche al contesto clinico, si passa a interventi maggiori o minori

1. Il primo gradino (associato a un dolore lieve) prevede una terapia analgesica con un farmaco non oppioide, ossia paracetamolo o FANS (in particolare ibuprofene)
2. Il secondo gradino (dolore moderato) prevede l'utilizzo di oppioidi deboli, associati o meno a paracetamolo o FANS
3. Il terzo gradino (dolore severo) permette l'utilizzo di oppioidi più forti, quali la morfina, oltre a eventuali terapie adiuvanti (per esempio: steroidi sistemici, neurolettici, anticonvulsivanti ecc.) e farmaci anestetici (per esempio: lidocaina locale, ketamina ecc.), in relazione al contesto clinico nel quale il dolore acuto si sviluppa

Come già accennato in precedenza, visti i potenziali effetti collaterali dei farmaci oppioidi, negli ultimi anni è stata introdotta la possibilità di associare tra loro farmaci non oppioidi, generalmente paracetamolo e ibuprofene, per la gestione clinica del dolore moderato o anche lieve, in caso di inadeguata risposta all'utilizzo dei suddetti farmaci in monoterapia. Inoltre, tale associazione può essere considerata anche nella gestione del dolore severo, in aggiunta a farmaci oppioidi, al fine di ridurre il dosaggio di questi ultimi e, quindi, il rischio di eventuali effetti collaterali. Per quanto riguarda nello specifico ibuprofene, il dosaggio consigliato per la gestione del dolore acuto nel bambino corrisponde a 5-10 mg/kg/dose, ripetibile dopo 6-8 ore, fino a un dosaggio massimo giornaliero di 30 mg/kg, a prescindere che esso sia utilizzato in monoterapia o in combinazione con paracetamolo (**Tabella 1**).[14] L'utilizzo di ibuprofene non è indicato al di sotto dei 3 mesi di età (<5,6 kg di peso), quando l'unico analgesico non oppioide permesso è paracetamolo.

L'assorbimento di ibuprofene è rapido dopo somministrazione per via orale: se assunto a stomaco vuoto il picco di concentrazione plasmatica si registra dopo 45-60 minuti, mentre a stomaco pieno vi può essere un assorbimento più lento (da 90 minuti a 3 ore) e variabile. Come precedentemente accennato, in generale il cibo rallenta l'assorbimento del farmaco e quindi anche la sua velocità di azione, ritardandone l'effetto terapeutico. Il bambino con febbre o dolo-

Tabella 1. Confronto tra ibuprofene e paracetamolo per il trattamento del dolore pediatrico (Mod. da 14)

	Ibuprofene	Paracetamolo
Dosaggio raccomandato	5-10 mg/kg	10-15 mg/kg (5 mg/kg in lattanti di 1-3 mesi di età)
Intervallo tra le dosi	Ogni 8 ore (eventualmente ripetibile dopo 6 ore, se necessario)	Ogni 6 ore (eventualmente ripetibile dopo 4 ore, se necessario, in bambini con peso >20 kg)
Dosaggio massimo quotidiano	30-60 mg/kg/die (peso <20 kg o se fattori di rischio)	90 mg/kg/die (peso >20 kg)
Via di somministrazione	Orale	Orale, intravenosa, rettale

re potrebbe alimentarsi e bere poco e ciò potrebbe comportare deplezione delle scorte di glutatione, con conseguente rischio di incrementata epatotossicità in caso di uso di paracetamolo e grave disidratazione, con il conseguente rischio di incrementata tossicità da ibuprofene, tuttavia risolvibile reidratando il bambino.[1] Quindi, considerando il rapporto rischio/beneficio, alcuni Autori suggeriscono l'assunzione di ibuprofene anche a digiuno.[1] L'emivita plasmatica della molecola è di 2-4 ore e il legame alle proteine è molto elevato (90-99%). Il metabolismo avviene prevalentemente nel fegato tramite il complesso enzimatico legato al citocromo P450; l'eliminazione si compie per via renale e di solito è completa dopo circa 24 ore dall'ultima assunzione.

Un fattore da considerare inoltre riguarda l'ampia finestra terapeutica di ibuprofene, che gli permette una maggiore maneggevolezza rispetto a paracetamolo.[1,15] Tali proprietà farmacocinetiche, insieme alla sua breve emivita plasmatica e all'assenza di metaboliti tossici, permettono di prevenirne una possibile tossicità da accumulo della molecola. Per questo in corso di intossicazione da ibuprofene è molto più raro osservare danni irreversibili.[1,2]

Per quanto ibuprofene rappresenti un'adeguata opzione per la terapia del dolore acuto in generale, le evidenze di efficacia e sicurezza sono differenti ed eterogenee in relazione al contesto clinico specifico, motivo per cui nei paragrafi successivi è stata impostata una trattazione separata per ciascun impiego particolare.

Ruolo nella terapia del dolore acuto pediatrico

Faringodinia

Analogamente a paracetamolo, ibuprofene è utilizzato con beneficio per il trattamento della faringodinia in età pediatrica. Due DB-RCT[16,17] hanno valutato l'efficacia di ibuprofene rispetto a placebo e paracetamolo, dimostrando una sostanziale equivalenza di efficacia, analogamente alla più recente e importante metanalisi di Pierce e Voss,[3] che ha valutato gli aspetti di efficacia e sicurezza di ibuprofene e paracetamolo sia nella popolazione adulta sia in quella pediatrica. Infatti, entrambi i farmaci sono raccomandati per il controllo del dolore nelle Linee Guida italiane per la gestione clinica della faringite acuta in pediatria; tuttavia, bisogna precisare che un approccio routinario con l'utilizzo combinato di entrambi i farmaci non è raccomandato. Nelle forme associate a maggiore componente infiammatoria, come nelle faringotonsilliti essudative o in quelle associate a linfadenite latero-cervicale, ibuprofene potrebbe essere di maggiore beneficio grazie alle sue proprietà antinfiammatorie.[18]

Otalgia

Ibuprofene è comunemente utilizzato con beneficio per il trattamento dell'otalgia pediatrica. A tal proposito, un DB-RCT[19] su 219 bambini (età 1-6 anni) affetti da OMA ha valutato se il trattamento sistematico per 48 ore con ibuprofene potesse esercitare un effetto terapeutico antinfiammatorio locale aggiuntivo. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative dell'aspetto della membrana timpanica o del decorso clinico con l'utilizzo di ibuprofene rispetto ai bambini trattati con paracetamolo. In conclusione, ibuprofene non sembra modificare la

storia naturale dell'OMA e ha mostrato un effetto analgesico significativo, ma sostanzialmente equivalente a quello di paracetamolo.
Una revisione sistematica della letteratura molto recente ha valutato l'efficacia di paracetamolo e FANS, da soli o in combinazione, per il controllo del dolore associato a OMA: anche in questo caso sia paracetamolo sia ibuprofene sono risultati parimenti efficaci nel controllo dell'otalgia a 24 ore e 48 ore dall'esordio dei sintomi, senza differenze anche in termini di eventi avversi. Inoltre, non sono emersi vantaggi dell'associazione paracetamolo/ibuprofene rispetto alla monoterapia.[20]

Odontalgia

Ibuprofene è risultato molto utile anche nel controllo del dolore dentario, sia spontaneo (per esempio: carie, ascessi dentari) sia associato a procedure odontoiatriche, spesso con risultati anche migliori rispetto a quelli ottenuti con solo paracetamolo.[21] Infatti, in uno studio con pazienti in età pediatrica (5-12 anni) affetti da odontalgia, l'analgesia provocata da ibuprofene è risultata equivalente a quella ottenuta dall'associazione paracetamolo/codeina.[22] Inoltre, un altro studio randomizzato ha comparato

l'efficacia di ibuprofene e paracetamolo per il controllo del dolore derivato da procedure ortodontiche in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 16 anni: la combinazione di una dose preoperatoria (un'ora prima della procedura) e una postoperatoria (6 ore dopo) di ibuprofene 400 mg è risultata superiore all'analogo schema di somministrazione con paracetamolo 1 g.[23]

Cefalea

In età pediatrica paracetamolo e ibuprofene sono i due farmaci analgesici maggiormente utilizzati per il trattamento della cefalea in fase di acuzie. Diversi studi hanno dimostrato la superiorità di ibuprofene rispetto a placebo nel fornire beneficio entro 2 ore dalla somministrazione in bambini e adolescenti che lamentano cefalea.[24] Pochi studi comparativi hanno valutato l'efficacia di ibuprofene in tale contesto clinico. Lo studio pubblicato da Hämäläinen et al.[25] ha confrontato (in bambini affetti da emicrania) l'efficacia di paracetamolo 15 mg/kg e ibuprofene 10 mg/kg rispetto a placebo: a distanza di 2 ore dalla somministrazione sia paracetamolo sia ibuprofene sono risultati 2 volte più efficaci del placebo nel ridurre il dolore. In questo studio è interessante notare che valutando il successo terapeutico secondo un'analisi di efficacia (e non secondo l'analisi *Intention To Treat*) ibuprofene risulterebbe anche più efficace di paracetamolo nel bloccare l'emicrania in 2 ore. Tuttavia in una recente revisione sistematica della letteratura non è stata confermata una significativa superiorità di ibuprofene o paracetamolo in tale contesto clinico.[26]

Dolore muscolo-scheletrico post-traumatico

In età pediatrica ibuprofene è utilizzato con beneficio per il controllo del dolore associato a traumi muscolo-scheletrici.[27] Le più attuali evidenze suggeriscono che, in tale contesto clinico, ibuprofene fornisca maggiore beneficio rispetto a paracetamolo e codeina e, inoltre, che sia almeno equivalente sia all'associazione paracetamolo/codeina sia a morfina, ma con un numero minore di eventi avversi.[28] Lo studio di Clark et al.[13] ha confrontato l'efficacia di una singola dose di paracetamolo 15 mg/kg, ibuprofene 10 mg/kg e codeina 1 mg/kg per il trattamento

del dolore acuto da trauma muscolo-scheletrico (di cui il 54% associato a fratture) in bambini (età 6-17 anni) afferiti ai reparti di emergenza. Tali Autori hanno evidenziato un miglioramento del punteggio del dolore (misurato con scala visiva) significativamente maggiore con ibuprofene rispetto a paracetamolo e codeina. Un RCT simile,[29] che ha incluso 336 bambini con traumi e fratture a livello degli arti, ha mostrato pari efficacia di ibuprofene rispetto all'associazione paracetamolo/codeina, quest'ultima però gravata da un maggior numero di effetti collaterali. Recentemente, Poonai et al.[30] hanno comparato morfina e ibuprofene in 134 bambini che hanno riportato fratture non complicate agli arti, mostrando una sostanziale equivalenza nel controllo del dolore. Per completezza, bisogna riportare che uno studio meno recente non aveva evidenziato una superiorità di ibuprofene rispetto a paracetamolo in bambini con fratture agli arti; tuttavia, nella valutazione di questi studi devono essere tenuti in considerazione anche il tipo di frattura e altri aspetti della gestione clinica globale (per esempio tecniche di immobilizzazione dell'arto), che possono esporre a bias statistici.[31] Infine, bisogna sempre tenere presente anche il miglior profilo farmacocinetico di ibuprofene rispetto a paracetamolo, che consente intervalli di somministrazione più agevoli e meno frequenti (3-4 volte/die, rispetto a 4-6 volte/die per paracetamolo), il che può favorire anche un migliore riposo notturno.[32]

Dolore post-chirurgico

Un inadeguato trattamento del dolore post-chirurgico è stato associato a conseguenze negative psico-fisiche del bambino, anche a lungo termine; purtroppo si stima che la prevalenza di dolore moderato o severo nel decorso postoperatorio sia ancora pari al 40-60% dei casi. Infatti, l'utilizzo dei farmaci analgesici è ancora basso per una varietà di motivi, quali l'incompleta conoscenza dei meccanismi fisiopatologici del dolore, la difficoltà nella valutazione del dolore (soprattutto nei neonati, nei lattanti e anche nei bambini più piccoli), il timore di effetti collaterali (soprattutto con farmaci oppioidi, ma non solo) e la disponibilità di un numero ridotto di farmaci analgesici approvati per l'età pediatrica (rispetto a quella adulta). Tuttavia, l'efficacia analgesica di diversi FANS è stata valutata tramite DB-RCT e, tra questi, ibuprofene ha mostrato un buon profilo di sicurezza, il più documentato e forse il migliore, per l'età pediatrica.

Kokki[33] ha valutato l'efficacia di ibuprofene nella prevenzione del dolore a seguito di interventi minori sull'apparato gastrointestinale (ernia) e urogenitale (ipospadia, circoncisione, idrocele, orchidopessi) e da puntura lombare: 81 bambini di età compresa tra 1 e 4 anni sono stati randomizzati al trattamento con ibuprofene per via rettale (vs placebo), durante la narcosi. Ibuprofene ha fornito un sollievo dal dolore superiore rispetto a placebo durante la prima ora successiva all'intervento e ha ridotto in modo significativo il bisogno di morfina. Risultati analoghi sono stati forniti da un altro studio simile.[34] Pertanto, oltre ad altri FANS (per esempio: ketoprofene, ketorolac, diclofenac), anche ibuprofene può essere considerato in una completa gestione del dolore post-chirurgico, anche in associazione a paracetamolo; tuttavia, in tale contesto l'uso di ibuprofene è spesso limitato dalla indisponibilità nel nostro Paese della formulazione da somministrare per via parenterale e dalla scarsa disponibilità nelle nostre realtà ospedaliere delle formulazioni endorettali.

Una discussione particolare merita l'utilizzo di ibuprofene nel decorso postoperatorio di interventi chirurgici di adenoidectomia/tonsillectomia, viste le recenti limitazioni all'utilizzo della codeina in età pediatrica, soprattutto in questo contesto clinico (come accennato nell'introduzione), e le perplessità in merito al rischio di sanguinamento correlato alla somministrazione di FANS. Nel controllo del dolore successivo a intervento di adenoidectomia/tonsillectomia ibuprofene è stato comparato alla combinazione paracetamolo/codeina in due RCT; questi studi sono molto diversi, sia per quanto riguarda i metodi sperimentali adottati sia per i risultati ottenuti. In un DB-RCT su 27 pazienti di età compresa tra 6 e 16 anni pubblicato nel 1998 da Harley e Dattolo[35] l'associazione paracetamolo/codeina risultò più efficace rispetto a ibuprofene nel controllo del dolore, sia al primo sia al terzo giorno successivo all'intervento; il sanguinamento postoperatorio aveva riguardato il 12,5% dei pazienti trattati con ibuprofene, mentre non si era verificato alcun caso tra i pazienti che avevano assunto paracetamolo/codeina.

Nell'RCT di St. Charles et al., pubblicato nel 1997,[36] la valutazione comparativa era stata condotta in aperto su 110 soggetti di età compresa tra 16 mesi e 14 anni. Ibuprofene 5-10 mg/kg risultò parimenti efficace rispetto a paracetamolo/codeina 15+1 mg/kg nel controllo del dolore postoperatorio; tuttavia il 22% dei pazienti trattati con ibuprofene richiese un trattamento aggiuntivo con paracetamolo (da solo o in associazione con codeina) rispetto al 4% di quelli trattati con paracetamolo/codeina, che aggiunsero ibuprofene per il controllo della sintomatologia dolorosa. Nel decorso postoperatorio non furono segnalate differenze tra i due trattamenti per quanto riguarda l'incidenza di sanguinamenti, mentre nausea e vomito risultarono inferiori nel gruppo ibuprofene.

Le segnalazioni di eventi avversi importanti associati all'utilizzo di codeina, specie in bambini sottoposti a interventi di tonsillectomia, hanno dato nuovo impulso alle ricerche volte a valutare la potenziale utilità e la sicurezza di ibuprofene in questo contesto clinico, particolarmente a rischio di complicanze emorragiche postoperatorie. In proposito negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi retrospettivi: i risultati concordano sull'efficacia di ibuprofene, soprattutto se associato a paracetamolo, come valida alternativa all'utilizzo della codeina, tuttavia sono discordanti sul rischio di sanguinamento postoperatorio, aumentato in alcuni studi e invariato in altri.[37-40] Comunque, a tal proposito, almeno tre studi prospettici si sono resi disponibili negli ultimi 3 anni. Merry et al.[41] hanno pubblicato un DB-RCT multicentrico che ha arruolato 154 bambini (6-14 anni) sottoposti a tonsillectomia e randomizzati a ricevere ibuprofene 24 mg/kg/die, paracetamolo 48 mg/kg/die o la combinazione di entrambi per 48 ore; lo studio ha valutato l'efficacia dei differenti regimi farmacologici, mostrando una sostanziale equivalenza tra di essi. Moss et al.[42] hanno eseguito un DB-RCT su 161 pazienti pediatrici (6-17 anni) sottoposti a tonsillectomia e randomizzati a ricevere una singola dose di ibuprofene 10 mg/kg e.v. o placebo; la somministrazione di ibuprofene è risultata associata a una significativa riduzione dell'utilizzo di fentanyl (impiegato per la gestione del dolore postoperatorio) senza, soprattutto, determinare un aumento dell'incidenza di complicanze postoperatorie, in particolare sanguinamenti. Kelly et al.[43] hanno pubblicato un DB-RCT su 91 pazienti pediatrici (1-10 anni) sottoposti ad adenoidectomia e/o tonsillectomia (per disturbi respiratori) e randomizzati a ricevere paracetamolo associato a morfina oppure a ibuprofene; i regimi terapeutici si sono rivelati parimenti efficaci nel controllo del dolore postoperatorio, ma non è stato registrato alcun aumento di complicanze emorragiche nel gruppo ibuprofene, mentre il gruppo morfina ha mostrato un rischio aumentato (in maniera statisticamente significativa) di episodi di desaturazione nel decorso postoperatorio.

Pertanto, dalle attuali evidenze l'utilizzo di ibuprofene può essere un'efficace alternativa all'impiego degli oppioidi; tuttavia, sono necessari ulteriori studi per validarne l'utilizzo in questo contesto clinico, soprattutto per l'aspetto della sicurezza farmacologica.[44,45] Infatti, a tal proposito, è stato recentemente registrato ed è in fase di reclutamento un DB-RCT governativo statunitense finalizzato a confrontare il rischio di sanguinamento postoperatorio in pazienti pediatrici sottoposti a tonsillectomia (con o senza concomitante adenoidectomia) che riceveranno analgesia con ibuprofene o paracetamolo.[46]

Conclusioni

Il dolore, sintomo frequente in corso di malattia, è fra tutti quello che più mina l'integrità fisica e psichica del paziente e che più preoccupa i suoi familiari, con un notevole impatto sulla qualità della vita. Se questo è vero per l'adulto, è ancora più evidente per il bambino. A parità di stimolo doloroso, infatti, il neonato-lattante percepisce un dolore più intenso rispetto all'adulto. Queste sono alcune delle ragioni per cui è necessario valutare il dolore e trattarlo in modo adeguato in tutti i bambini e in tutte le situazioni.[15]

Le cause di dolore acuto pediatrico sono numerose e includono mal di testa, otalgia, dolore osteo-articolare, dolore postoperatorio generale, da post-tonsillectomia e da intervento odontoiatrico.[1] Ibuprofene è il farmaco antinfiammatorio non steroideo più studiato nella gestione del dolore acuto pediatrico e, in generale, ha mostrato un buon profilo di sicurezza e buone evidenze di efficacia, anche se variabili in base al contesto clinico. Ibuprofene sembra avere un'efficacia superiore a paracetamolo e almeno pari all'associazione paracetamolo/codeina nel controllo del dolore associato a traumi muscolo-scheletrici, anche fratturativi. Evidenze simili sono emerse anche per il trattamento del dolore dentario e associato a patologie infiammatorie-suppurative del cavo orale e del faringe. Inoltre, ibuprofene ha mostrato un buon profilo di efficacia, anche nelle forme non complicate di faringite, nell'OMA e nella cefalea. Inoltre è in corso di definizione il ruolo di ibuprofene nella gestione del dolore post-chirurgico e, in particolare, nei bambini sottoposti a interventi otorinolaringoiatrici, ove gli studi pubblicati mostrano evidenze di efficacia, senza determinare un aumento del rischio di sanguinamento nel postoperatorio. Tuttavia, in tale ambito, sarà fondamentale anche la disponibilità in commercio di formulazioni parenterali di ibuprofene.

Per quanto riguarda infine il profilo di sicurezza, tra i FANS ibuprofene è senza dubbio la molecola con maggiore evidenza di sicurezza in età pediatrica nella letteratura medica.[15] Inoltre diversi studi effettuati con lo scopo di comparare l'incidenza di eventi avversi in seguito all'utilizzo di ibuprofene o paracetamolo hanno confermato un profilo di tollerabilità elevato, nonché sovrapponibile tra le due molecole, soprattutto per quanto riguarda potenziali effetti indesiderati a livello renale e gastrointestinale.[1,3-5,47]

Bibliografia

1. Hartling L, Ali S, Dryden DM et al. How safe are common analgesics for the treatment of acute pain for children? A systematic review. Pain Res Manag. 2016;2016:5346819.
2. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. 2009;17(6):275-342.
3. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. Ann Pharmacother. 2010;44(3):489-506.
4. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. Curr Med Res Opin. 2009;25(9):2207-2.
5. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. JAMA. 1995;273(12):929-33.
6. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? J Pharm Pharmacol. 2012;64(4):465-9.
7. Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood ever. Drugs R D. 2014;14(2):45-55.
8. Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C et al. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques? Archives de Pédiatrie. 2007;14(5):477-84.
9. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. Inflammopharmacology. 2017;25(1):1-9.
10. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria 2012. http://www. snlg-iss.it/cms/files/LG_SIP_ febbre. pdf.
11. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Fever in under 5s: assessment and initial management 2013. https://www.nice.org.uk/guidance/cg160.
12. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva, 2012.
13. Clark E, Plint AC, Correll R et al. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. Pediatrics. 2007;119(3):460-7.
14. Chiaretti A, Pierri F, Valentini P et al. Current practice and recent advances in pediatric pain management. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17 Suppl 1:112-26.
15. Il Dolore nel bambino. Ministero della Salute, 2010. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ pubblicazioni_1256_allegato.pdf (ultimo accesso: Aprile 2016).
16. Bertin L, Pons G, d'Athis P et al. Randomized, double blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. J Pediatr. 1991;119(5):811-4.
17. Schlachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. Clin Pharmacol Ther. 1993;53(5):593-601.
18. Chiappini E, Principi N, Mansi N et al. Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health Guidelines. Clin Ther. 2012;34(6):1442-58.
19. Bertin L, Pons G, d'Athis P et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. Fundam Clin Pharmacol. 1996;10(4):387-92.

20. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Dec 15;12:CD011534.
21. Ashley PF, Parekh S, Moles DR et al. Preoperative analgesics for additional pain relief in children and adolescents having dental treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2016;CD008392.
22. Moore PA, Acs G, Hargreaves JA. Postextraction pain relief in children: a clinical trial of liquid analgesics. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1985;23(11):573-7.
23. Bradley RL, Ellis PE, Thomas P et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007;132(4):511-7.
24. Bailey B, Trottier ED. Managing pediatric pain in the Emergency Department. Paediatr Drugs. 2016;18(4):287-301.
25. Hämäläinen 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.
26. Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220.
27. Korownyk C, Young J, Michael Allan G. Optimal pain relief for pediatric MSK injury. Can Fam Physician. 2015;61(6):e276.
28. Le May S, Ali S, Khadra C et al. Pain management of pediatric musculoskeletal injury in the Emergency Department: A systematic review. Pain Res Manag. 2016;2016:4809394.
29. Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ et al. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. Ann Emerg Med. 2009;54(4):553-60.
30. Poonai N, Bhullar G, Lin K et al. Oral administration of morphine versus ibuprofen to manage postfracture pain in children: a randomized trial. CMAJ. 2014;186(18):1358-63.
31. Shepherd M, Aickin R. Paracetamol versus ibuprofen: a randomized controlled trial of outpatient analgesia efficacy for paediatric acute limb fractures. Emerg Med Australas. 2009;21(6):484-90.
32. Lim KB. Postfracture pain in children can be adequately managed with ibuprofen. Evid Based Med. 2015;20(3):105.
33. Kokki H. Non steroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. Paediatr Drugs. 2003;5(2):103-23.
34. Stewart DW, Ragg PG, Sheppard S, Chalkiadis GA. The severity and duration of postoperative pain and analgesia requirements in children after tonsillectomy, orchidopexy, or inguinal hernia repair. Paediatr Anaesth. 2012;22(2):136-43.
35. Harley EH, Dattolo RA. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;119(5):492-6.
36. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;117(1):76-82.
37. Mattos JL, Robison JG, Greenberg J, Yellon RF. Acetaminophen plus ibuprofen versus opioids for treatment of post-tonsillectomy pain in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(10):1671-6.
38. D'Souza JN, Schmidt RJ, Xie L et al. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of bleeding in pediatric intracapsular tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(9):1472-6.
39. Liu C, Ulualp SO. Outcomes of an alternating ibuprofen and acetaminophen regimen for pain relief after tonsillectomy in children. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015;124(10):777-81.
40. Bedwell JR, Pierce M, Levy M, Shah RK. Ibuprofen with acetaminophen for postoperative pain control following tonsillectomy does not increase emergency department utilization. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;15(1):963-6.
41. Merry AF, Edwards KE, Ahmad Z et al. Randomized comparison between the combination of acetaminophen and ibuprofen and each constituent alone for analgesia following tonsillectomy in children. Can J Anaesth. 2013;60(12):1180-9.
42. Moss JR, Watcha MF, Bendel LP et al. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. Paediatr Anaesth. 2014;24(5):483-9.
43. Kelly LE, Sommer DD, Ramakrishna J et al. Morphine or Ibuprofen for post-tonsillectomy analgesia: a randomized trial. Pediatrics. 2015;135(2):307-13.
44. Syed MI, Magos TA, Singh J, Montague ML. A new analgesia regimen after (adeno) tonsillectomy in children: a pilot study. Clin Otolaryngol. 2016;41(6):660-5.
45. Mahgoobifard M, Mirmesdagh Y, Imani F et al. The analgesic efficacy of preoperative oral Ibuprofen and acetaminophen in children undergoing adenotonsillectomy: a randomized clinical trial. Anesth. 2014;4(1):e15049.
46. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01605903: Postoperative Ibuprofen and the Risk of Bleeding After Tonsillectomy With or Without Adenoidectomy
47. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. Pediatrics. 1999;104(4):e39.

Capitolo 4

Marchisio P, Capecchi E

Introduzione

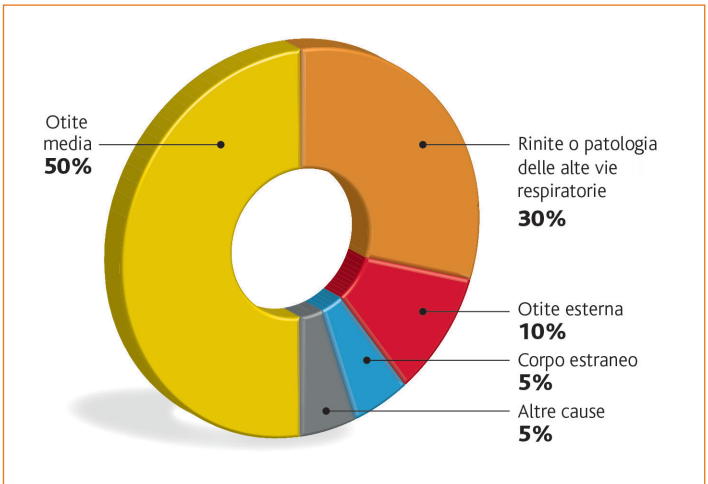
Le patologie delle alte vie respiratorie (rinite, otite media e faringotonsillite) sono le più comuni malattie che colpiscono i bambini ogni anno, soprattutto nella stagione invernale. Esse inducono un largo utilizzo di farmaci da banco per trattarne i segni e i sintomi, tra cui i più frequenti sono rispettivamente la febbre e il dolore, causati dall'infiammazione che rappresenta la fisiologica risposta dell'organismo all'infezione in atto.
Ibuprofene ha rapidamente raggiunto popolarità nel trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie, sia da solo sia in combinazione con altri principi attivi. La sua efficacia è stata stabilita dopo che diversi studi clinici ne hanno confrontato gli effetti clinici paragonandoli a quelli di paracetamolo, molecola già ben conosciuta e usata.[1] In uno studio controllato in doppio cieco, condotto su bambini di età compresa tra 2 e 12 anni, una singola dose di ibuprofene 10 mg/kg si è dimostrata superiore al placebo nel trattamento della faringodinia e della febbre associate a un'infezione delle alte vie respiratorie.[2] Ibuprofene e paracetamolo sono quindi oggi comunemente usati nella popolazione pediatrica per gestire la febbre e il dolore (di grado lieve o moderato) negli episodi di faringotonsillite, otite, otalgia e cefalea.[3-5] Ibuprofene è il farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) meglio tollerato e ha il vantaggio di una durata d'azione superiore rispetto a paracetamolo, che gli permette di poter essere somministrato meno frequentemente, a intervalli di 6-8 ore, rispetto alle 4-6 ore di paracetamolo. Inoltre è stato dimostrato che ibuprofene è un analgesico di pari efficacia rispetto a paracetamolo ed è un antipiretico più efficace.[5] Rispetto a paracetamolo, ibuprofene possiede anche un'azione antinfiammatoria, mostrando in alcuni casi un profilo di efficacia superiore nell'alleviare la sintomatologia dolorosa.[6,7]

Ibuprofene nell'otite media acuta

L'Otite Media Acuta (OMA) è una patologia estremamente frequente nei bambini al di sotto dei 3 anni di vita: oltre l'80% presenta un episodio (con picco di incidenza nel secondo semestre di vita) e circa un terzo evidenzia 3 o più episodi.[8,9] Il sintomo di per sé più affidabile come criterio diagnostico di OMA, ma che può mancare nel 50% dei casi nei bambini di età inferiore a 2 anni e fino al 35% dei casi in quelli di età superiore, è l'otalgia,[10,11] che può manifestarsi con una non usuale attitudine del bambino a toccarsi o a sfregarsi l'orecchio. L'otalgia è un sintomo di frequente riscontro negli ambulatori dei medici di base, dei pediatri di famiglia e degli otorinolaringoiatri e in Pronto Soccorso.[12]
Anche se l'OMA è la causa in assoluto più frequente di otalgia primaria, ossia di dolore riferito all'orecchio e correlato a una patologia auricolare, è importante ricordare che l'otalgia nei bambini, come negli adulti, può essere secondaria/riflessa/riferita, quando il dolore è determinato da patologie extra-auricolari.[9] Cause di quest'ultima sintomatologia possono essere le infezioni del faringe e delle tonsille, le linfoadeniti cervicali, gli ascessi del collo, le parotiti ricorrenti,

le patologie e/o i traumi dell'articolazione temporomandibolare e dei denti (inclusa la semplice dentizione), le sequele dell'adenotonsillectomia, la presenza di corpi estranei in faringe, i processi infiammatori e infettivi delle cavità nasali e dei seni paranasali o i processi neoplastici del rino- e ipofaringe (Figura 1).[13] L'otalgia è quindi un sintomo fondamentale dell'OMA, pertanto la sua valutazione e la sua gestione terapeutica, specialmente durante le prime 24 ore di un episodio acuto, devono essere attuate indipendentemente dall'impostazione o meno della terapia antibiotica.[14,15] Il trattamento per via sistemica con ibuprofene o paracetamolo anche quando non determina un immediato sollievo è considerato di scelta sia dalle Società scientifiche nazionali[3,4,8,9] sia dalle più recenti Linee Guida internazionali (**Tabella 1**).[15-19]

Figura 1. Cause di otalgia. Mod. da 13



Ibuprofene è un inibitore competitivo dell'enzima COX in quanto compete con l'acido arachidonico nel legame al sito catalitico specifico presente sull'enzima.[5] Questo farmaco inibisce quindi la sintesi delle prostaglandine, che in quanto mediatori dell'infiammazione giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'OMA: prostaglandine e leucotrieni sono infatti rilevabili nell'essudato endotimpanico e i loro livelli correlano con il grado di infiammazione dell'orecchio medio.[20] Si noti che ibuprofene ha un'azione sia centrale sia periferica (diversamente da paracetamolo che agisce solo centralmente).[5]

Uno studio randomizzato controllato in doppio cieco pubblicato nel 1996 ha confrontato ibuprofene e paracetamolo nel trattamento del dolore durante un episodio di OMA in 219 bambini di età compresa fra 1 e 6 anni con OMA monolaterale o bilaterale. I pazienti vennero trattati con cefalosporine per 7 giorni e furono randomizzati in tre gruppi che prevedevano il trattamento con ibuprofene (10 mg/kg tid) o paracetamolo (10 mg/kg tid) o placebo. I bambini furono rivalutati dopo 48 ore e, per quanto concerne l'otalgia, la differenza tra il gruppo ibuprofene e quello placebo fu statisticamente significativa, ma non venne dimostrata la superiorità di ibuprofene nei confronti di paracetamolo. Dopo 48 ore la proporzione di soggetti che presentavano ancora otalgia era pari al 7% nel gruppo ibuprofene, al 9,6% in quello paracetamolo e al 25,3% nel gruppo placebo.[21] La dose di paracetamolo utilizzata in questo studio, peraltro, non è quella comunemente utilizzata (10-15 mg/kg qid).

Tabella 1. Opzioni per la gestione dell'otalgia in diverse Linee Guida

Nazione (anno)	Analgesici topici	Analgesici sistemici
Italia (2010)	SÌ (oltre i 3 anni)	SÌ (ibuprofene, paracetamolo)
USA (2013)	SÌ	SÌ
Giappone (2013)	NO	SÌ (paracetamolo 10 mg/kg)
Australia (2014)	SÌ (se analgesici sistemici senza beneficio)	SÌ (paracetamolo 15 mg/kg/dose o ibuprofene 10 mg/kg/dose)
Sud Africa (2015)	NO	SÌ (paracetamolo 10-15 mg/kg ogni 4-6 ore o ibuprofene 5-10 mg/kg ogni 8 ore)

Una recente revisione sistematica,[22] condotta al fine di valutare l'efficacia di ibuprofene o dei FANS nel trattamento del dolore in corso di OMA e che ha incluso solo tre studi randomizzati controllati, ha concluso che, nonostante le raccomandazioni delle Linee Guida sull'uso di tali farmaci, da soli o combinati, l'evidenza della loro efficacia nel dare sollievo dall'otalgia in corso di OMA è ancora limitata. L'evidenza che ibuprofene e paracetamolo, usati in monoterapia, siano più efficaci del placebo nel risolvere il dolore in poco tempo sussiste ma è tuttora di qualità bassa. Gli Autori affermano che non vi è sufficiente evidenza di una differenza di efficacia tra le due molecole e i dati sull'uso combinato dei due principi attivi sono insufficienti per stilare conclusioni. Sono dunque auspicabili ulteriori ricerche per fornire evidenze sul ruolo sia di ibuprofene sia di paracetamolo nei bambini con OMA.[22]

Ibuprofene nel trattamento della febbre durante l'otite media acuta

Oltre che dall'otalgia, l'OMA è spesso caratterizzata anche da irritabilità e/o febbre.[8] Quest'ultima è spesso citata come sintomo primario di OMA, ma essa può mostrare un'ampia variabilità, potendo anche mancare in più della metà dei bambini.[10] Per il trattamento della febbre in corso di OMA è consigliabile l'utilizzo di paracetamolo (10-15 mg/kg/dose, max 1 g/dose, per 4 o 6 somministrazioni/die) o ibuprofene (10 mg/kg/dose, max 800 mg/dose, per 3 somministrazioni) che sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica, in accordo con le Linee Guida sulla gestione del segno/sintomo febbre in età pediatrica della Società Italiana di Pediatria (SIP).[23]

Ibuprofene nella terapia dell'otite media acuta: la vigile attesa

Durante un episodio di OMA, secondo le Linee Guida nazionali[6] e internazionali[18] è possibile, in alcuni casi, posticipare la terapia antimicrobica di 48-72 ore, iniziando invece fin da subito il trattamento analgesico. Tale approccio ha lo scopo di ridurre i costi e gli effetti collaterali da antibiotici e soprattutto di ridurre, nella popolazione generale, la resistenza batterica e quindi di favorire la conseguente persistenza di attività di farmaci antimicrobici per patologie di elevata rilevanza clinica.[8]

Uno studio condotto negli USA su 144 bambini oltre i 2 anni di età con diagnosi di OMA nei Servizi di emergenza ha dimostrato che prescrivendo ibuprofene 10 mg/kg/dose oppure paracetamolo 15 mg/kg/dose e posticipando la terapia antibiotica di 48-72 ore, in accordo con i genitori, a meno che il bambino non mostrasse segni di peggioramento, era possibile ridurre significativamente l'uso degli antibiotici.[24]

In uno studio randomizzato controllato che ha arruolato 283 bambini americani di età compresa tra 6 mesi e 12 anni, visitati nei Servizi di emergenza per OMA, i pazienti sono stati casualmente assegnati a due gruppi, uno trattato inizialmente solo con ibuprofene 10 mg/kg/dose ogni 4-6 ore e gocce analgesiche otologiche, a meno di un peggioramento clinico nelle 48 ore successive (138 bambini), e uno con terapia standard (terapia analgesica identica al primo gruppo associata alla terapia antibiotica, 145 bambini). Anche in questo caso vi è stata una riduzione sostanziale dell'uso di antibiotici non necessari: il farmaco antimicrobico non è stato utilizzato dal 62% e dal 13% dei pazienti rispettivamente del primo e del secondo gruppo.[25]

Anche nell'ambulatorio del pediatra di famiglia sembra essere vantaggiosa la prescrizione di ibuprofene o paracetamolo per il controllo dell'otalgia, posticipando di due giorni la terapia antibiotica in base ai segni e sintomi del bambino.[13,26] Secondo le Linee Guida della SIP la vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con OMA mono- o bilaterale, senza sintomatologia grave, oppure a quelli di età compresa fra 6 mesi e 2 anni, con forma monolaterale e non grave. La vigile attesa deve essere valutata nel singolo caso e condivisa con i genitori e può essere applicata solo nel caso in cui sia garantita la possibilità di follow-up (telefonico e/o clinico) entro 48-72 ore.[8]

Ibuprofene nella faringotonsillite

La faringotonsillite è un'infezione a carico delle tonsille e del faringe caratterizzata da sintomi quali mal di gola, con o senza febbre, tosse, disfagia e disfonia. La causa più frequente di faringotonsillite sono i virus, in particolare i virus respiratori come *rhinovirus*, *coronavirus*, *adenovirus*, virus dell'influenza A e B e virus parainfluenzali. Altri agenti virali responsabili di faringotonsillite acuta includono *enterovirus* (ad es., *coxsackievirus*) ed *Herpesvirus* (ad es., virus dell'Herpes simplex 1 e 2, virus di Epstein-Barr, *cytomegalovirus*). Solo il 30% circa delle faringotonsilliti ha eziologia batterica e, sebbene non sia stata ancora pienamente definita quale sia l'importanza relativa degli agenti batterici coinvolti in tale infezione, il batterio più frequentemente responsabile di faringotonsillite è di gran lunga lo streptococco β-emolitico di gruppo A.[16,27]
La faringodinia è certamente il sintomo di maggior rilevanza in corso di faringite acuta ed è spesso associata a una comune rinite. I bambini sono colpiti in media da 6-8 infezioni delle alte vie respiratorie all'anno, solitamente più concentrate nei mesi invernali.[28] Tuttavia il mal di gola è esso stesso un sintomo e il dolore e il malessere che ne conseguono vanno trattati anche nei casi in cui non siano causati da agenti infettivi, ma dipendano da un processo irritativo e infiammatorio isolato.[28] Un adeguato trattamento analgesico e antipiretico (generalmente mediante ibuprofene o paracetamolo) è dunque raccomandato dalle Linee Guida per la gestione della faringotonsillite[16,27] e da quelle inerenti al trattamento del dolore.[4,5]
Per quanto riguarda il confronto tra ibuprofene e paracetamolo nel trattamento dei sintomi durante un episodio acuto di tonsillite e faringite nei bambini,

uno studio randomizzato controllato in doppio cieco, pubblicato del 1991, arruolò 231 pazienti tra i 6 e 12 anni che vennero divisi in tre gruppi: 77 bambini vennero trattati con ibuprofene (10 mg/kg/dose tid per 48 ore), 78 con paracetamolo (10 mg/kg/dose tid per 48 ore) e 76 furono nel gruppo del placebo. Tutti i bambini ricevettero anche la terapia antibiotica con penicillina V. Dopo 48 ore la faringodinia si era ridotta dell'80% nei bambini trattati con ibuprofene, del 70,5% in quelli trattati con paracetamolo e del 55% nel terzo gruppo, mentre l'odinofagia si era risolta completamente nel 76%, 64% e 43% dei bambini che avevano ricevuto ibuprofene, paracetamolo e placebo, rispettivamente. Sia per il dolore spontaneo sia per quello esacerbato dalla deglutizione la differenza tra ibuprofene e placebo fu statisticamente significativa, ma non lo fu tra ibuprofene e paracetamolo. Infine, furono riportati un maggior benessere e una migliore qualità del sonno nei bambini trattati con ibuprofene rispetto a quelli del gruppo placebo.[29] Tuttavia è bene notare che in questo studio paracetamolo è stato utilizzato a una dose inferiore a quella abituale (10-15 mg/kg/dose qid).

Una metanalisi del 2010 sull'efficacia analgesica e antipiretica e sugli eventi avversi di ibuprofene e paracetamolo in pazienti di età pediatrica con faringotonsillite acuta ha dimostrato che ibuprofene è efficace quanto paracetamolo per il trattamento del dolore e della febbre nei bambini con faringotonsillite acuta, senza differenze significative nella prevalenza di eventi avversi.[7]

Infine, nel trattamento dei bambini con tonsillite cronica, e soprattutto di quelli con sindrome delle apnee ostruttive del sonno da ipertrofia tonsillare, in cui è comunemente utilizzata la tonsillectomia con o senza adenoidectomia,[30] per il controllo del dolore post-chirurgico spesso è prescritto ibuprofene, che ha dimostrato di non incrementare il sanguinamento postoperatorio rispetto a paracetamolo associato a codeina.[31] L'utilizzo di ibuprofene come prima scelta quindi è fortemente consigliabile, perché permette di ridurre l'impatto negativo dell'intervento sulle normali attività del bambino.

Conclusioni

Ibuprofene è il FANS meglio tollerato e ha il vantaggio di una durata d'azione superiore, rispetto a paracetamolo, che gli permette di poter essere somministrato meno frequentemente (intervalli di 8-12 ore vs 4-6 ore). È ben dimostrato che ibuprofene è un analgesico almeno di pari efficacia rispetto a paracetamolo e un antipiretico più efficace. Rispetto a paracetamolo, ibuprofene possiede anche un'azione antinfiammatoria, mostrando in alcuni casi un profilo di efficacia superiore nell'alleviare la sintomatologia dolorosa.[6,7]

I dati relativi all'utilizzo di ibuprofene nell'OMA sono corposi e ne documentano l'efficacia sia come analgesico sia come antipiretico. L'utilizzo è considerato prioritario nel trattamento dell'OMA, soprattutto nei casi in cui si scelga di optare per la vigile attesa in termini di terapia antibiotica. Nell'attesa di ulteriori studi di confronto con paracetamolo si può affermare che, in accordo con le più recenti Linee Guida internazionali, ibuprofene può essere considerato farmaco di scelta nella gestione del dolore e della febbre sia in lattanti sia in bambini con flogosi dell'orecchio medio.

Rilevanti sono i dati relativi alla faringotonsillite acuta: anche per questa condizione i dati di confronto sono sempre positivi e documentano la pari efficacia rispetto a paracetamolo per il trattamento del dolore e della febbre nei bambini, senza alcuna differenza significativa nella prevalenza di eventi avversi. La raccomandazione è condivisa dalle principali Linee Guida sulla gestione e trattamento della patologia.

Infine, è da sottolineare la tollerabilità di ibuprofene nella fase postoperatoria dopo tonsillectomia: il farmaco non determina alcun rischio di sanguinamento ed esercita un'ottima azione analgesica.

In conclusione, ibuprofene 10 mg/kg/dose ogni 8 ore appare un'opzione ottimale per la gestione sia del sintomo dolore sia del sintomo febbre in tutti i soggetti in età pediatrica con patologia a carico delle alte vie aeree.

Bibliografia

1. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. J Clin Pharm Ther. 2006;31(4):309-19.
2. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. Clin Pharmacol Ther. 1993;53:593-601.
3. Krauss BS, Calligaris L, Green SM et al. Current concepts in management of pain in children in the emergency department. Lancet. 2016;387(10013):83-92.
4. Ministero della Salute. Il Dolore nel Bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia, 2010.
5. Van den Anker JN. Optimising the management of fever and pain in children. Int J Clin Pract Suppl. 2013;178:26-32.
6. Chiappini E. Appropriatezza prescrittiva dell'ibuprofene nelle varie fasi dell'età evolutiva. Riflessioni 2016; Anno XI, S1 n° 2; www.riflessionipediatria.com.
7. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. Ann Pharmacother. 2010;44(3):489-506.
8. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. Otite Media Acuta: dalla diagnosi alla prevenzione 2010. http://sip.it/wp-content/ uploads/2012/11/ linee-guida-otite.-pdf.pdf.
9. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G et al. Acute otitis media: from diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74:1209-16.
10. Kontiokari T, Koivunen P, Niemala M et al. Symptoms of acute otitis media. PIDJ. 1998;17:676-9.
11. Majumdar S, Wu K, Bateman ND et al. Diagnosis and management of otalgia in children. Arch Dis Child Ed Pract. 2009;94:33-6.
12. McWilliams DB, Jacobson RM, Van Houten HK et al. A program of anticipatory guidance for the prevention of emergency department visits for ear pain. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(2):151-56.
13. Worrall G. Acute earache. Can Fam Physician. 2011;57(9):1019-21.
14. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics. 2004;113(5):1451-65.
15. Siddiq S, Grainger J. The diagnosis and management of acute otitis media: American Academy of Pediatrics Guidelines 2013. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2015;100(4):193-7.
16. Brink AJ, Cotton M, Feldman C et al. Updated recommendations for the management of upper respiratory tract infections in South Africa. S Afr Med J. 2015;105:344-52.
17. Kitamura K, Iino Y, Kamide Y et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - 2013 update. Auris Nasus Larynx. 2015;42:99-106.
18. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics. 2013;131:e964-e999.
19. Network SCHC. South Australian Paedriatric Practice guidelines - Acute otitis media in children. SA Child Helath Clinical Network 2014.
20. Jung TT. Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in the pathogenesis of otitis media. Laryngoscope. 1988;98(9):980-93.
21. Bertin L, Pons G, d'Athis P et al. A double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. Fundam Clin Pharmacol. 1996;10:387-92.
22. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016.
23. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria 2012. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_SIP_ febbre.pdf.
24. Fischer T, Singer AJ, Chale S. Observation option for acute otitis media in the emergency department. Pediatr Emerg Care. 2009;25(9):575-8.
25. Spiro DM, Tay KY, Arnold DH et al. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296(10):1235-41.
26. Siegel RM, Kiely M et al. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. Pediatrics. 2003;112(3 Pt 1):527-31.
27. Linee Guida Italiane: Gestione della Faringotonsillite in Età Pediatrica 2012. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_ faringotonsillite.pdf.
28. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 2012;18(Suppl 1):1-28.
29. Bertin L, Pons G, d'Athis P et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. J Pediatr. 1991;119(5):811-4.
30. Linee Guida Italiane: Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia. SNLG 2008. http://www. snlg-iss.it/cms/files/ LG_tonsillectomia_2008_ rev.pdf.
31. Pfaff JA, Hsu K, Chennupati SK. The Use of ibuprofen in post-tonsillectomy analgesia and its effect on post-tonsillectomy hemorrhage rate. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;155(3):508-13.

NOTE

Realizzato con
il contributo incondizionato di