


# Gestione del segno e sintomo febbre in pediatria Aggiornamento 2016 delle Linee Guida italiane



*Elena Chiappini,  
Elisabetta Venturini,  
Giulia Remaschi,  
Nicola Principi,  
Riccardo Longhi,  
Pier-Angelo Tovo,  
Paolo Becherucci,  
Francesca Bonsignori,  
Susanna Esposito,  
Filippo Festini,  
Luisa Galli,  
Bice Lucchesi,  
Alessandro Mugelli,  
Gian Luigi Marseglia,  
Maurizio de Martino,  
e i collaboratori al gruppo  
di lavoro multidisciplinare  
per la gestione della febbre  
nel bambino delle Linee  
Guida italiane.\**

*\* La lista completa del gruppo multidisciplinare per la gestione della febbre nel bambino delle Linee Guida italiane è disponibile nell'appendice*

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



## **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 Maffei, 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

# **PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE**

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

## **Gestione del segno e sintomo febbre in pediatria**

### **Aggiornamento 2016 delle Linee Guida italiane**

*Elena Chiappini, Elisabetta Venturini, Giulia Remaschi, Nicola Principi, Riccardo Longhi, Pier-Angelo Tovo, Paolo Becherucci, Francesca Bonsignori, Susanna Esposito, Filippo Festini, Luisa Galli, Bice Lucchesi, Alessandro Mugelli, Gian Luigi Marseglia, Maurizio de Martino, e i collaboratori al gruppo di lavoro multidisciplinare per la gestione della febbre nel bambino delle Linee Guida italiane.\**

\* La lista completa del gruppo multidisciplinare per la gestione della febbre nel bambino delle Linee Guida italiane è disponibile nell'appendice

#### **Editore**

Sintesi InfoMedica S.r.l.

#### **Redazione**

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

#### **Marketing e vendite**

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

#### **Stampa**

Sincronia di Sainaghi Sandro

via C. Balbo, 28 - 20025 Legnano (MI) - Italia

© 2017 Sintesi InfoMedica S.r.l.



## RIASSUNTO

**O**biiettivo: eseguire una revisione della recente Letteratura sulla gestione della febbre in ambito pediatrico allo scopo di aggiornare le Linee Guida italiane.

**Disegno di studio:** sono state selezionate le pubblicazioni rilevanti in lingua inglese e italiana ottenute dalla ricerca nei *database* MEDLINE e *Cochrane Database of Systemic Reviews* da Maggio 2012 a Novembre 2015.

**Risultati:** i dati ottenuti dalla revisione della Letteratura confermano le indicazioni fornite dalle precedenti raccomandazioni. Gli antipiretici devono essere somministrati con lo scopo di ridurre lo stato di malessere generale che si può associare alla febbre. La somministrazione orale degli antipiretici è preferibile; la via rettale è da considerare in presenza di vomito. L'uso combinato di paracetamolo e ibuprofene non è raccomandabile in considerazione del rapporto rischio-beneficio. Gli antipiretici non devono essere consigliati per prevenire l'insorgenza della febbre o di reazioni locali in bambini sottoposti a vaccinazione e non devono essere raccomandati per prevenire le convulsioni febbrili. L'ibuprofene e il paracetamolo non sono controindicati nei bambini febbrili con asma, a eccezione dei casi accertati di asma indotta da paracetamolo o da antinfiammatori non steroidei.

**Conclusioni:** le recenti evidenze scientifiche confermano le precedenti raccomandazioni sulla gestione della febbre nei bambini.

## INTRODUZIONE

**N**el 2009 sono state pubblicate le Linee Guida italiane sulla gestione della febbre rivolte agli operatori sanitari e ai genitori.<sup>1</sup> Per valutare l'impatto delle Linee Guida nella pratica clinica è stato effettuato uno studio osservazionale prima della pubblicazione delle Linee Guida e dopo 3 anni dalla stessa.

Dall'analisi dei dati è emersa una riduzione di alcune delle abitudini scorrette nella gestione della febbre, come quella riguardante l'utilizzo alternato degli antipiretici e antinfiammatori (27-11% dei pediatri,  $p < 0,001$ ) e della somministrazione rettale degli antipiretici in assenza di vomito (44-25%,  $p < 0,001$ ). Dallo studio è emerso anche un aumento dei pediatri che sconsigliavano l'uso di mezzi fisici per la riduzione della febbre (19-36%,  $p = 0,001$ ).<sup>2</sup> Nel 2012 è stato pubblicato un primo aggiornamento delle Linee Guida italiane.<sup>3</sup>

Il presente lavoro ha l'obiettivo di rivedere le Linee Guida alla luce delle nuove evidenze scientifiche.

## METODI

Sono state selezionate, secondo criteri prestabiliti,<sup>1,3</sup> le pubblicazioni rilevanti in lingua inglese e italiana ottenute dalla ricerca nei *database* MEDLINE e *Cochrane Database of Systemic Reviews* da Maggio 2012 a Novembre 2015. L'aggiornamento delle raccomandazioni è stato effettuato utilizzando la stessa metodologia precedentemente descritta.<sup>1,3</sup>

## RISULTATI

### Metodi di misurazione della temperatura corporea

I metodi di misurazione della temperatura corporea sono ancora oggi oggetto di discussione in Letteratura: non vi è infatti accordo su quale sia il miglior metodo di stima della temperatura corporea che sia allo stesso tempo facile da eseguire, sicuro e non invasivo.<sup>4</sup> La temperatura rettale si avvicina molto alla temperatura corporea centrale ma la misurazione è fisicamente e psicologicamente invasiva.<sup>5</sup> Per questa ragione, le Linee Guida italiane raccomandano la misurazione della temperatura a livello ascellare con un termometro digitale quando il bambino si trovi a domicilio o a scuola.

In ambiente ospedaliero o in ambulatorio, il termometro a infrarossi dovrebbe essere utilizzato nei bambini di età >1 anno solo da personale esperto poiché l'accuratezza della misurazione può essere inficiata da uno scorretto uso dei dispositivi.<sup>3</sup> Nei bambini al di sotto dell'anno di età, in qualsiasi contesto, dev'essere raccomandato l'utilizzo di termometri digitali per la misurazione ascellare in quanto non vi sono sufficienti evidenze sull'uso di altri strumenti in questa fascia di età.<sup>5</sup>

Dopo la pubblicazione delle Linee Guida, numerosi studi hanno valutato l'uso e l'affidabilità dei termometri a infrarossi nei diversi contesti e nei diversi gruppi di età.<sup>5-16</sup> (Tabella 1).

I termometri a infrarossi possono essere a contatto o a distanza. I termometri a distanza misurano il calore emesso dalle varie parti del corpo, ma solitamente dalla fronte, senza un diretto contatto con la cute. Lo *scan* timpanico rappresenta un particolare tipo di termometro a infrarossi a distanza che misura il calore emesso dalla membrana timpanica.<sup>5</sup> Uno studio comparativo tra metodi tradizionali e lo *scan* timpanico, realizzato su 400 bambini al di sotto dei 5 anni, ha mostrato che non vi era alcuna differenza significativa tra la misurazione timpanica e quella rettale (media della temperatura registrata: 38,8 vs 38,7 °C, rispettivamente;  $p=0,14$ ).<sup>6</sup> Inoltre, la sensibilità nella determinazione della febbre con i termometri timpanici era superiore rispetto alla misurazione ascellare (92% vs 54%).<sup>6</sup> Lo studio descritto è stato incluso in una recente metanalisi riguardante la misurazione timpanica della temperatura corporea che ha considerato 25 studi, per un totale di 5.749 bambini.<sup>16</sup> La sensibilità e la specificità calcolate per questo metodo risultavano del 70% (IC 95% 68 e 72) e 86% (IC 95% 85 e 88), rispettivamente e gli Autori hanno anche concluso che la temperatura timpanica non sembrava essere influenzata dalle procedure chirurgiche, dai danni alla membrana timpanica, dall'otite media, dal pianto del bambino, dalle secrezioni e dal cerume presente nel condotto uditivo.<sup>16</sup> In un altro studio che ha incluso 434 bambini sono state riscontrate un'elevata sensibilità (97%; IC 95% 92,7 e 98,8) e specificità (97%; IC 95% 93,9 e 98,6) dei termometri a distanza.<sup>15</sup> Il principale limite di questa metodica sembra essere la scarsa affidabilità in caso di irritabilità o sudorazione, condizioni molto frequenti in corso di febbre. L'accuratezza degli altri dispositivi a infrarossi a distanza è stata recentemente studiata in corso di epidemia influenzale con risultati discordanti.<sup>13</sup>

I termometri a contatto si distinguono in temporali e ascellari. I termometri temporali misurano il calore emesso dall'arteria temporale a livello della fronte e della regione mastoidea e lo riportano alla temperatura cutanea.<sup>5,11,15</sup> Questa metodica è igienica, non



Autore, anno	Disegno di studio	Obiettivo	Popolazione (n, anno)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Altri risultati	Raccomandato (R) e non raccomandato (NON-R)
Allegaert, 2014	Osservazionale	Valutare l'accuratezza dei termometri timpanico, a infrarossi cutaneo e temporale rispetto alla misurazione rettale	294, 0,02-17 anni	TR >37,8 °C: • TT: 18 • TIC: 18 • TAT: 34  TR >38 °C: • TT: 22 • TIC: 27 • TAT: 41	37,8 °C <i>cut-off</i> TR: • TT: 99,6 • TIC: 99,5 • TAT: 94  38 °C <i>cut-off</i> TR: • TT: 100 • TIC: 100 • TAT: 98	Differenza delle temperature medie: • TT vs TR: 0,49 °C (IC 95% = 1,69, -0,71) (p<0,0001) • TIC vs TR: 0,34 °C (IC 95% = 1,60, -0,92) (p<0,0001) • TAT vs TR: 0 °C (IC 95% = 1,33, -1,32) (p=0,9288)	R
Batra, 2013	Osservazionale	Confrontare la misurazione ascellare, temporale e timpanica con la misurazione rettale in Pronto Soccorso	100, 2-12 anni	TR >38 °C: • TA: 80 • TT: 98 • TAT: 80	TR >38 °C: • TA: 100 • TT: 98 • TAT: 98	Coefficiente di correlazione: • TAT vs TR: pz febbrili 0,99 (p<0,0001) pz apiretici 0,91 (p<0,0001) • TA vs TR: pz febbrili 0,95 (p<0,0001) pz apiretici 0,94 (p<0,0001)	R
Hamilton, 2013	Osservazionale	Confrontare due termometri a infrarossi (ThermoScan® PRO 4000, termometro auricolare, e Temporal Scanner™ TAT-5000, termometro temporale) con termometri a contatto	205, 0-18 anni	TC ≥38 °C: • TT: 91,6 • TAT: 72,6	TC ≥38 °C: • TT: 94,5 • TAT: 96,4	Differenza delle temperature medie: • TT vs TAT: 0,17 ± 0,48 °C (IC = -0,77, 1,11) • TT vs TC: -0,01 ± 0,39 °C (IC = -0,77, 0,77) • TAT vs TC: -0,17 ± 0,58 °C (IC = -1,32, 0,98)	NON-R
Hoffman, 2013	Osservazionale	Confrontare la temperatura temporale con la temperatura rettale in bambini con febbre in Pronto Soccorso	147, 0-36 mesi	TR ≥38 °C, • TAT: 53  TR ≥39 °C, • TAT: 27	TR ≥38 °C, • TAT: 97  TR ≥39 °C, • TAT: 79	Differenza delle temperature medie: • TAT e TR: 1,99 °F (1,11 °C) (IC 95% = 1,75 °F -2,23 °F)	NON-R
Isler, 2014	Osservazionale	Confrontare i termometri temporali con termometri a mercurio e digitali ascellari	218, 0-18 anni	ND	ND	Differenza delle temperature medie: • TAT vs TA a mercurio: 0,6 °C, errore standard 0,08, p=0,000 • TAT vs TA digitale: 0,9 °C errore standard 0,08, p=0,001 • TA a mercurio vs TA digitale: 0,6 °C, errore standard 0,08 p=0,000	R

**Tabella 1. Confronto tra la misurazione della temperatura corporea con termometro temporale e la misurazione con altri metodi (continua)**

Autore, anno	Disegno di studio	Obiettivo	Popolazione (n, anno)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Altri risultati	Raccomandato (R) e non raccomandato (NON-R)
Moore, 2014	Osservazionale	Confrontare i termometri temporali con la misurazione rettale nell'identificazione della febbre elevata in Pronto Soccorso	239, 91 giorni, 4 anni	Tutti i pazienti: TAT >38 °C: • TR ≥38 °C: 56 (IC 95% = 54, 58) • TR ≥39 °C: 75 (IC 95% = 73, 77)  Pazienti con trauma: TAT >38 °C: • TR ≥38 °C: 67 (IC 95% = 65, 69) • TR ≥39 °C: 100 (IC 95% = 98, 102)	Tutti i pazienti: 38°C TA <i>cut-off</i> : • TR ≥38 °C: 93 (IC 95% = 92, 96) • TR ≥39 °C: 85 (IC 95% = 83, 87)  Pazienti con trauma: 38 °C TA <i>cut-off</i> : • TR ≥38 °C: 10 (IC 95% = 98, 102) • TR ≥39 °C: 10 (IC 95% = 98, 102)	• TR media (38,05 ± 0,99 °C) vs • TAT media (37,55 ± 0,8 °C) p<0,0001	NON-R
Odinaka, 2014	Osservazionale	Confrontare la misurazione temporale con la misurazione rettale	156, <5 anni	TR >38 °C, TAT >38 °C: 64,6 TR >38 °C, TAT >37,7 °C: 83,5	TR >38 °C, TAT >38 °C: 94,8 TR >38 °C, TAT >37,7 °C: 88,3	Differenza delle temperature medie: • TAT vs TR: 0,26 ± 0,65 °C (p<0,001). Differenza delle temperature medie nei neonati • TAT vs TR 0,02 ± 0,59°C (p=0,810) Correlazione positiva tra TR e TAT r=0,80 (p<0,01).	NON-R
Reynolds, 2014	Osservazionale	Valutare l'accuratezza della temperatura temporale e della temperatura ascellare rispetto alla temperatura rettale in Pronto Soccorso	52, <4 anni	ND	ND	TAT vs TR, percentuale di differenza delle temperature: • >±1,0 °C: 15% • >±1,5 °C: 6%  TA vs TR, percentuale di differenza delle temperature: • >±1,0 °C: 39% • >±1,5 °C: 14%	R
Teran, 2012	Osservazionale	Confrontare termometri a infrarossi a distanza (Thermofocus) e termometri con la temperatura rettale	434, 1-48 mesi	TR ≥38: • TSC: 97 (IC 95% = 92,7-98,8) • TAT: 91,0 (IC 95% = 85,3-94,7)	TR ≥38: • TSC: 97 (IC 95% = 93,9-98,6) • TAT: 99,6 (IC 95% = 97,6-99,9)	Differenza delle temperature medie: • TSC vs TR: 0,029±0,01 °C (p<0,001) • TAT vs TR: -0,20±0,27 °C (p<0,001)	NON-R

**Tabella 1 (segue). Confronto tra la misurazione della temperatura corporea con termometro temporale e la misurazione con altri metodi**

TR: Temperatura Rettale  
 TT: Termometro Timpanico  
 TIC: Termometro a Infrarossi Cutaneo  
 TAT: Termometro Arteria Temporale

TA: Termometro Ascellare  
 TC: Termometro a Contatto (orale o rettale)  
 TSC: Termometro Senza Contatto  
 ND: Non Disponibile



invasiva e fornisce un risultato in tempi molto brevi. Tuttavia i dati sull'accuratezza nella diagnosi di febbre con questi dispositivi sono controversi.<sup>5</sup> L'uso del termometro temporale è stato valutato in 9 studi che hanno incluso complessivamente 1.845 bambini (Tabella 1).<sup>3,5,7-12,14,15</sup> Quattro di questi studi supportano l'uso del termometro temporale nei bambini come metodo non invasivo alternativo in Pronto Soccorso.<sup>4,5,9,12</sup> Reynolds et al.<sup>12</sup> hanno rilevato una differenza di misurazione di  $-0,46$  °C con un limite di errore di  $\pm 0,5$  rispetto alla misurazione rettale. I valori di errore e di precisione di questa metodica risultavano comunque nei limiti di accettabilità stabiliti dagli Esperti, permettendo quindi di considerarne l'utilizzo nei bambini al di sotto dei 4 anni di età.<sup>12</sup> In un recente studio, gli Autori hanno affermato che la misurazione temporale possa sovrastimare le basse temperature e sottostimare le alte temperature.<sup>5</sup> Altri cinque lavori non consigliano l'utilizzo del termometro temporale.<sup>7,8,10,11,15</sup> In un ampio studio condotto in un Pronto Soccorso in Argentina su 205 bambini, è emerso che nella determinazione della febbre il numero di falsi negativi era tre volte maggiore se la temperatura corporea veniva misurata con termometri temporali rispetto ai termometri timpanici a infrarossi.<sup>7</sup> Nello studio di Moore et al.<sup>10</sup> la sensibilità e la specificità dei termometri temporali nell'individuazione della febbre elevata erano basse (75% e 85%, rispettivamente). Tuttavia gli Autori incoraggiavano l'uso di questi termometri in popolazioni selezionate, come nei pazienti con trauma, nei quali la misurazione temporale presentava una sensibilità e una specificità del 100%. Lo studio tuttavia era inficiato dalla scarsa numerosità del campione dei pazienti con trauma (n=27). Nei neonati sono stati condotti due studi sull'utilizzo dei termometri temporali che hanno mostrato risultati discordanti.<sup>11,17</sup> In conclusione, i dati disponibili non permettono di fornire indicazioni certe sull'uso dei termometri temporali nella popolazione pediatrica.

**RACCOMANDAZIONE. La misurazione ascellare con termometro elettronico è raccomandata nei bambini fino a 4 settimane di vita in ambiente ospedaliero, ambulatoriale e domiciliare (livello di prova III; forza della raccomandazione B). In bambini oltre le 4 settimane di vita, in ambiente ospedaliero e ambulatoriale, si raccomanda la misurazione ascellare con termometri digitali o la misurazione con termometri a infrarossi (timpanici o a distanza) (livello di prova II; forza della raccomandazione B).**

### Uso degli antipiretici

Paracetamolo e ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati nei bambini. Tuttavia il loro utilizzo combinato è ancora dibattuto.<sup>18,19</sup> Una revisione *Cochrane* che ha incluso 6 studi per un totale di 915 bambini, ha evidenziato che l'uso di ibuprofene e paracetamolo nei bambini febbrili determina una riduzione maggiore della temperatura media a 1 ora e a 4 ore dalla somministrazione rispetto all'uso di un singolo antipiretico (differenza media a 1 ora:  $-0,27$  °C; IC 95%  $-0,45$  e  $-0,08$ ; differenza media a 4 ore:  $-0,70$  °C; IC 95%  $-1,05$ ,  $-0,35$ ).<sup>20</sup> Inoltre, alternando paracetamolo e ibuprofene quando non vi sia stata una risposta al trattamento o quando vi sia una ripresa della febbre, si è visto che dopo la somministrazione della prima dose di uno dei due antipiretici si ottiene una maggior riduzione della temperatura media dopo un'ora dalla somministrazione dell'altro antipiretico (differenza media:  $-0,60$  °C, IC 95%  $-0,94$ ,  $-0,26$ ). Sebbene non vengano segnalati eventi avversi maggiori nella revisione sistematica, gli Autori sollevano il problema della sicurezza della somministrazione combinata o alternata.<sup>20</sup>

In uno studio randomizzato condotto su 99 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni con febbre, la media della temperatura timpanica registrata dopo 4 ore dalla somministrazione, nei bambini che avevano ricevuto una terapia combinata con ibuprofene e paracetamolo, era significativamente più bassa rispetto ai bambini che avevano ricevuto solo paracetamolo (media della riduzione della temperatura:  $2,19 \pm 0,83$  vs  $1,48 \pm 0,94$ ;

$p < 0,05$ ).<sup>21</sup> Benché la differenza tra i due gruppi nella riduzione della temperatura fosse statisticamente significativa, è stato notato che tale dato non era correlato a una differenza clinica significativa. Inoltre, non è stato evidenziato alcun vantaggio sia nella somministrazione combinata rispetto alla somministrazione unica di ibuprofene ( $p = 0,167$ ) sia tra la somministrazione di paracetamolo e ibuprofene in monoterapia ( $p = 0,102$ ).<sup>21</sup>

Il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nelle Linee Guida pubblicate a Maggio 2013 non raccomanda la somministrazione alternata o combinata.<sup>22</sup> Il regime alternato o combinato dovrebbe essere utilizzato solo in caso di malessere persistente o recidivante.<sup>22</sup>

In conclusione, in base agli studi disponibili e in considerazione della mancanza di studi di sicurezza, l'uso del regime combinato o alternato in bambini con febbre non è raccomandato. Inoltre, l'uso alternato potrebbe aumentare l'ansia e la preoccupazione correlati alla gestione della febbre (*fever phobia*). Il paracetamolo, a differenza dell'ibuprofene, può essere utilizzato nei bambini al di sotto del tre mesi di vita così come nei casi di disidratazione.<sup>18</sup> Inoltre l'ibuprofene è sconsigliato nei bambini con varicella o con malattia di Kawasaki e può causare insufficienza renale acuta anche quando venga utilizzato a un dosaggio adeguato.

Una revisione sistematica di 13 studi non pubblicati e 40 pubblicati, per un totale di 3.037 bambini che avevano ricevuto una dose di paracetamolo di 10-15 mg/kg per via orale, ha mostrato che tale dosaggio risulta essere appropriato.<sup>23</sup> Il dosaggio di 15 mg/kg, comparato con il dosaggio di 10 mg/kg, sembra mantenere una temperatura corporea bassa per maggior tempo e sembra più efficace nel ridurre la media della temperatura corporea (1,6 °C vs 1,2 °C).<sup>23</sup> Un'analisi retrospettiva su 14 bambini con insufficienza epatica acuta da paracetamolo ha evidenziato che l'epatotossicità era stata causata da errori di somministrazione, in particolare in relazione al dosaggio, frequenza di somministrazione e durata di trattamento.<sup>24</sup> In generale, è importante ricordare che la tossicità nei bambini si verifica con dosaggi compresi tra 120-140 mg/kg che corrispondono a 10-15 volte il dosaggio raccomandato.<sup>1</sup> Il paracetamolo dev'essere utilizzato alla dose di 60 mg/kg al giorno in 4 dosi: a questo dosaggio sembra essere sicuro ed efficace al pari di ibuprofene.

**RACCOMANDAZIONE. Paracetamolo e ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica (livello di prova I; forza della raccomandazione A). L'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo non è raccomandato (livello di prova VI; forza della raccomandazione D).**

### **Antipiretici in occasione della vaccinazione**

Sull'uso degli antipiretici per prevenire l'insorgenza della febbre e altre reazioni associate alle vaccinazioni in età pediatrica, è stato selezionato un unico studio.<sup>25</sup> In questo trial, 301 bambini (<14 mesi di vita) che avevano ricevuto la vaccinazione con vaccino antipneumococco coniugato 7-valente e la vaccinazione esavalente, sono stati randomizzati per ricevere due dosi di paracetamolo (al momento della vaccinazione e dopo 6-8 ore) o nessuna terapia.<sup>25</sup> L'uso del paracetamolo era associato a una riduzione significativa delle febbre  $\geq 38$  °C nei lattanti (2, 3 e 4 mesi) con un'efficacia complessiva del 43% (IC 95% 17,4 e 61,2), mentre non si registrava una riduzione statisticamente significativa nei bambini di 11-14 mesi (efficacia 15,9%; IC 95% 19,9 e 41,3). Gli Autori avevano pertanto concluso che l'uso del paracetamolo non era giustificato in considerazione del fatto che raramente la febbre supera i 39 °C e che gli altri effetti avversi sono solitamente lievi e di scarso significato.<sup>25</sup> Lo studio citato è stato incluso in una revisione sistemica sull'uso degli antipiretici in occasione delle vaccinazioni che ha analizzato 13 studi randomizzati per un totale di 5.077 bambini. Una riduzione significativa della temperatura  $\geq 38$  °C è stata evidenziata nelle prime 24-48 ore nei pazienti che avevano ricevuto una dose profilattica





di paracetamolo rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo sia dopo la prima dose (OR 0,35; IC 95% 0,26-0,48) che dopo il richiamo (OR 0,60; IC 95% 0,39-0,93).<sup>26</sup> In questa revisione sistematica è stata anche valutata la risposta anticorpale alla vaccinazione nei pazienti che ricevevano paracetamolo in profilassi. La media geometrica della concentrazione degli anticorpi sia dopo la prima dose che dopo il richiamo era minore nel gruppo che riceveva paracetamolo in profilassi per le vaccinazioni antipneumococcica, antitetano e antidifterica, sebbene i livelli anticorpali restassero sempre al di sopra dei valori di protezione.<sup>26</sup> Gli Autori avevano quindi concluso che i dati disponibili erano utili per stabilire quale fosse la rilevanza clinica ed epidemiologica di questo riscontro. L'uso del paracetamolo in profilassi è stato anche studiato nelle vaccinazioni antimeningococco B.<sup>27</sup> Questa vaccinazione è particolarmente reattogena e si associa alla comparsa di febbre  $\geq 38$  °C nei tre giorni successivi alla somministrazione della prima dose, nel 70% dei casi. Utilizzando paracetamolo in profilassi, con una dose prima o al momento della vaccinazione e due dosi dopo la vaccinazione, a distanza di 4-6 ore, si avrebbe la comparsa della febbre in un minor numero di casi (39%). Sia l'*American Academy of Pediatrics* sia la *US Advisory Committee* non raccomandano la somministrazione di antipiretici prima o in concomitanza della vaccinazione.<sup>28,29</sup> Le ragioni che vengono espresse dalle due organizzazioni sono rappresentate dalla mancanza di evidenze scientifiche a supporto di questa pratica, alla mancanza di effetti dimostrabili sulla prevenzione delle convulsioni febbrili in bambini che avessero presentato precedentemente tale condizione e a causa del non noto effetto sulla possibile riduzione della risposta alla vaccinazione. Nessuna delle organizzazioni tuttavia sconsiglia l'uso di antipiretici per la gestione della febbre o del malessere generale che possono seguire la vaccinazione.

**RACCOMANDAZIONE. L'impiego preventivo di paracetamolo o ibuprofene in bambini sottoposti a vaccinazione al fine di ridurre l'incidenza di febbre o reazioni locali non è consigliato (livello di prova II; forza della raccomandazione E).**

### Uso degli antipiretici per la prevenzione delle convulsioni febbrili

Una recente metanalisi condotta su 3 studi, che ha incluso più di 540 bambini (6-72 mesi) con storia di convulsioni febbrili, ha valutato l'uso degli antipiretici per la prevenzione delle convulsioni in corso di febbre.<sup>30</sup> Lo studio non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di convulsioni febbrili tra coloro che avevano assunto paracetamolo e quelli che avevano assunto placebo (OR 0,9, IC 95% 0,57 e 1,43).<sup>30</sup>

**RACCOMANDAZIONE. L'uso di paracetamolo o ibuprofene per la prevenzione delle convulsioni in corso di febbre non deve essere raccomandato (livello di prova I; forza della raccomandazione E).**

### Paracetamolo e rischio di asma

L'associazione tra paracetamolo e gli episodi di asma è stata valutata in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco, condotto su 42 bambini con asma e 21 controlli sani.<sup>31</sup> Dai dati rilevati emerge che non vi è broncostruzione né infiammazione delle vie aeree dopo 60 minuti dalla somministrazione di una singola dose di paracetamolo. In particolare nessuna differenza è stata riscontrata nella misurazione della frazione di escrezione di ossido nitrico, nel volume espiratorio forzato in 1 secondo, nell'indice di Tiffenau e nel flusso espiratorio forzato compreso tra 25% e 75% (frazione di escrezione dell'ossido nitrico  $p=0,14$ , volume espiratorio forzato in 1 secondo  $p=0,87$ , indice di Tiffenau  $p=0,53$ , flusso espiratorio forzato compreso tra 25% e 75%  $p=0,48$ ).<sup>31</sup> In una revisione sistematica, Heintze et al.<sup>32</sup> hanno suggerito che i precedenti studi che ipotizzavano l'associazione tra l'uso di paracetamolo e la comparsa di asma erano influenzati

da variabili confondenti e da errori come la mancata specifica dell'indicazione per l'uso di paracetamolo. Una recente metanalisi di 6 studi ha valutato l'associazione tra l'assunzione di paracetamolo nei primi due anni di vita e lo sviluppo di asma: il confronto tra coloro che avevano ricevuto paracetamolo e coloro che non lo avevano ricevuto mostrava una correlazione significativa (OR 1,56, IC 95% 1,07-2,26; correlato alle infezioni delle alte vie respiratorie: OR 1,41, IC 95% 0,96-2,08).<sup>33</sup> In tre studi che avevano stratificato i soggetti in esame in base alla frequenza di assunzione, è stato visto un rischio maggiore d'insorgenza di asma nei soggetti che avevano assunto numerose dosi di paracetamolo (OR 1,15, IC 95% 1,00-1,31). Tuttavia correlando questi dati alla prevalenza delle infezioni delle alte vie respiratorie, il risultato non era statisticamente significativo (OR 1,06, IC 95% 0,92-1,22), suggerendo quindi la possibilità di fattori confondenti.<sup>33</sup>

**RACCOMANDAZIONE.** L'uso di paracetamolo e ibuprofene non presenta controindicazioni in bambini febbrili con asma a eccezione dei casi in cui sia stata accertata una condizione di asma indotta da paracetamolo o da antinfiammatorio non steroideo (livello di prova I; forza della raccomandazione A).

## DISCUSSIONE

I dati ottenuti dalla recente Letteratura confermano le indicazioni fornite dalle precedenti Linee Guida, rendendole quindi ancora attuabili. L'aggiornamento periodico e l'ampliamento delle Linee Guida sono condizioni fondamentali per favorire una sempre migliore gestione della febbre in età pediatrica da parte degli operatori sanitari e dei genitori.

## APPENDICE

Il gruppo multidisciplinare delle Linee Guida italiane per la gestione della febbre in età pediatrica è composto da:

- **commissione per l'elaborazione del testo:** *Elena Chiappini*, PhD; *Elisabetta Venturini*, MD; *Giulia Remaschi*, MD, *Filippo Festini*, RN, *Luisa Galli*, MD, *Maurizio de Martino*, MD, *Francesca Bonsignori*, MD e *Alessandro Mugelli*, MD (Università di Firenze, Firenze); *Nicola Principi*, MD, e *Susanna Esposito*, MD (Fondazione IRCCS Ca' Granda, Milano); *Riccardo Longhi*, MD (Ospedale Sant'Anna, Como); *Pier-Angelo Tovo*, MD (Università di Milano, Milano); *Paolo Becherucci*, MD (pediatra di famiglia, Firenze), *Bice Lucchesi*, RPh (Azienda Sanitaria 1, Massa); *Gian Luigi Marseglia* (fondazione IRCCS, Pavia);
- **collaboratori:** *Andrea de Maria* (Università di Genova, Genova); *Giacomo Faldella* (Università di Bologna, Bologna); *Paola Pecco* (Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Torino); *Simona Squaglia*, (Azienda Sanitaria C, Roma); *Paolo Tambaro* (pediatra di famiglia, Caserta); *Pasquale Tulimiero*, (Presidente dell'associazione di genitori "Noi per Voi", Firenze); e *Giorgio Zavarise* (Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria, Verona).

Le società scientifiche rappresentate nel gruppo multidisciplinare sono: Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, sezione clinica della Società Italiana di Farmacologia, Società Italiana di Neonatologia, Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica, Federazione Italiana Medici Pediatri, Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, Società Italiana di Scienze Infermieristiche Pediatriche e associazione dei genitori "Noi per Voi".



## Bibliografia

1. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F, Esposito S, Festini F, Galli L, Lucchesi B, Mugelli A, de Martino M; Writing Committee of the Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin Ther.* 2009;31:1826-43.
2. Chiappini E, D'Ellos S, Mazzantini R, Becherucci P, Pierattelli M, Galli L, de Martino M. Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey. *BMC Pediatr.* 2013;13:210.
3. Chiappini E, Venturini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F, Esposito S, Festini F, Galli L, Lucchesi B, Mugelli A, de Martino M; Writing Committee of the Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. Update of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. *Clin Ther.* 2012;34:1648-53.
4. Batra P, Goyal S. Comparison of rectal, axillary, tympanic, and temporal artery thermometry in the pediatric emergency room. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:63-6.
5. Allegaert K, Casteels K, van Gorp I, Bogaert G. Tympanic, infrared skin, and temporal artery scan thermometers compared with rectal measurement in children: a real-life assessment. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014;76:34-8.
6. Abdulkadir MB, Johnson 'B. A comparative study of rectal tympanic and axillary thermometry in febrile children under 5 years of age in Nigeria. *Paediatr Int Child Health.* 2013;33:165-9.
7. Hamilton PA, Marcos LS, Secic M. Performance of infrared ear and forehead thermometers: a comparative study in 205 febrile and afebrile children. *J Clin Nurs.* 2013;22:2509-18.
8. Hoffman RJ, Etwaru K, Dreisinger N, Khokhar A, Husk G. Comparison of temporal artery thermometry and rectal thermometry in febrile pediatric emergency department patients. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:301-4.
9. İşler A, Aydin R, Tutar Güven S, Günay S. Comparison of temporal artery to mercury and digital temperature measurement in pediatrics. *Int Emerg Nurs.* 2014;22:165-8.
10. Moore AH, Carrigan JD, Solomon DM, Tart RC. Temporal Artery Thermometry to Detect Pediatric Fever. *Clin Nurs Res.* 2014. [Epub ahead of print]
11. Odinaka KK, Edelu BO, Nwolisa CE, Amamilo IB, Okolo SN. Temporal artery thermometry in children younger than 5 years: a comparison with rectal thermometry. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30:867-70.
12. Reynolds M, Bonham L, Gueck M, Hammond K, Lowery J, Redel C, Rodriguez C, Smith S, Stanton A, Sukosd S, Craft M. Are temporal artery temperatures accurate enough to replace rectal temperature measurement in pediatric ED patients? *J Emerg Nurs.* 2014;40:46-50.
13. Selent MU, Molinari NM, Baxter A, Nguyen AV, Siegelson H, Brown CM, Plummer A, Higgins A, Podolsky S, Spandorfer P, Cohen NJ, Fishbein DB. Mass screening for fever in children: a comparison of 3 infrared thermal detection systems. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:305-13.
14. Teller J, Ragazzi M, Simonetti GD, Lava SA. Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice. *Acta Paediatr.* 2014;103:e80-3.
15. Teran CG, Torrez-Llanos J, Teran-Miranda TE, Balderrama C, Shah NS, Villarroel P. Clinical accuracy of a non-contact infrared skin thermometer in paediatric practice. *Child Care Health Dev.* 2012;38:471-6.
16. Zhen C, Xia Z, Ya Jun Z, Long L, Jian S, Gui Ju C, Long L. Accuracy of infrared tympanic thermometry used in the diagnosis of Fever in children: a systematic review and meta analysis. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54:114-26.
17. Oncel MY, Tekgunduz KS, Ozdemir R, Calisici E, Karahan S, Erdeve O, Oguz SS, Dilmen U. A comparison of different methods of temperature measurement by mothers and physicians in healthy newborns. *Indian J Pediatr.* 2013;80:190-4.
18. de Martino M, Chiarugi A. Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. *Pain Ther.* 2015;4: 149-68
19. Bertille N, Purssell E, Corrad F, Chiappini E, Chalumeau M. Fever phobia 35 years later: did we fail? *Acta Paediatr.* 2016;105:9-10.
20. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10.
21. Vyas FI, Rana DA, Patel PM, Patel VJ, Bhavsar RH. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspect Clin Res.* 2014;5:25-31.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management. 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg160>. (Last accessed: 1st December 2015).
23. Temple AR, Temple BR, Kuffner EK. Dosing and antipyretic efficacy of oral acetaminophen in children. *Clin Ther.* 2013;35:1361-75.e1-45.
24. Rajanayagam J, Bishop JR, Lewindon PJ, Evans HM. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child.* 2015;100:77-80.
25. Rose MA, Juergens C, Schmoele-Thoma B, Gruber WC, Baker S, Zielen S. An open-label randomized clinical trial of prophylactic paracetamol coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and hexavalent diphtheria toxoid, tetanus toxoid, 3-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type b vaccine. *BMC Pediatr.* 2013 Jun 21;13:98.
26. Das RR, Panigrahi I, Naik SS (2014) The Effect of Prophylactic Antipyretic Administration on Post-Vaccination Adverse Reactions and Antibody Response in Children: A Systematic Review. *PLoS ONE* 9(9):e106629.
27. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, Dull PM. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:1993-2004.
28. Centre for disease control and prevention. General recommendation on immunization: recommendation on immunization: recommendation of the advisor committee on immunization practice (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60:16.
29. American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red book: 2015 report of the committee on infectious diseases. 30th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics. 2015.p. 30.
30. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:585-8.
31. Soferman R, Tsivion A, Farber M, Sivan Y. The effect of a single dose of acetaminophen on airways response in children with asthma. *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52:42-8.
32. Heintze K, Petersen KU. The case of drug causation of childhood asthma: antibiotics and paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:1197-1209.
33. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, Lowe AJ. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2015;100:81-9.



