

L'appropriatezza terapeutica del paracetamolo in pediatria: una revisione narrativa e update

FOCUS FORMULAZIONI ORALI

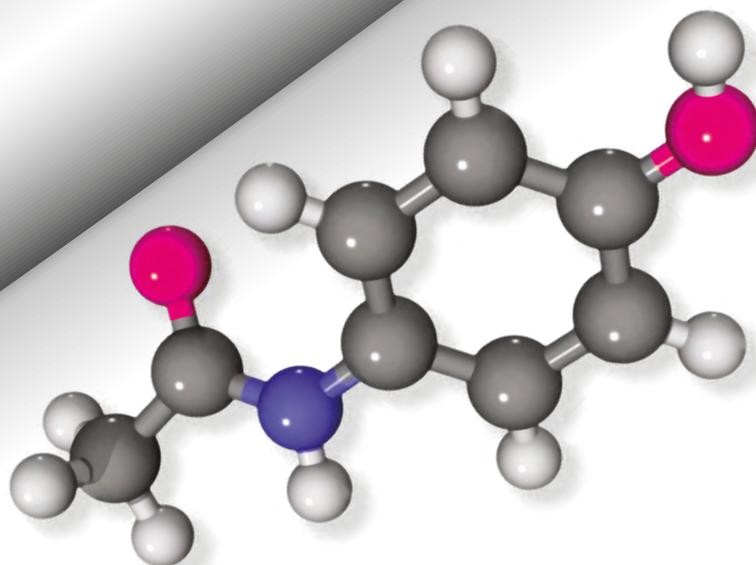
A cura di

Domenico Careddu

Pediatra di Libera Scelta - Novara
Segretario Nazionale all'Organizzazione FIMP

Alberto Chiarugi

Professore Ordinario di Farmacologia
Dipartimento di Scienze della Salute - Sezione di Farmacologia Clinica
AOU Careggi - Centro Cefalee - Università degli Studi di Firenze



Supplemento a M.D. Medicinae Doctor, XXVIII, 8, 2021
Reg. Trib. di Milano n. 527 del 8.10.1994

Dario Passoni
Direttore responsabile

© **Passoni Editore srl**
Via Boscovich, 61 - 20124 Milano
Tel. 02.2022941 - www.passonieditore.it



Index

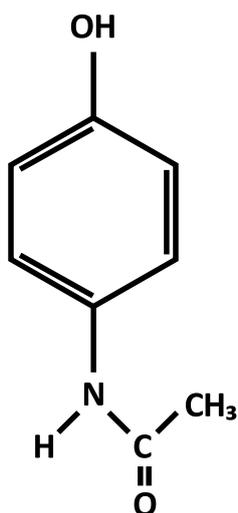
| | |
|--|-----------|
| ▶ Abstract | 2 |
| ▶ Paracetamolo | |
| Introduzione | 3 |
| ▶ Farmacodinamica di paracetamolo | 4 |
| Farmacodinamica di paracetamolo alla luce delle ultime scoperte scientifiche | 4 |
| Il meccanismo antipiretico di paracetamolo | 4 |
| I meccanismi analgesici di paracetamolo | 4 |
| 1. Inibizione delle COX | 4 |
| 2. Potenzimento delle vie inibitorie discendenti serotoninergiche | 5 |
| 3. Interazione con la via degli oppioidi | 6 |
| 4. Azione indiretta sul sistema endocannabinoide | 6 |
| 5. Attivazione TRPV1 | 6 |
| 6. Attivazione TRPA1 | 6 |
| 7. Azione sull'ossido nitrico sintetasi | 6 |
| ▶ Farmacocinetica di paracetamolo e il concetto di "effetto compartimento" | 7 |
| ▶ Appropriatezza terapeutica del dosaggio di paracetamolo in età pediatrica | 11 |
| Nuova formulazione di paracetamolo: sospensione | 15 |
| ▶ Paracetamolo nella febbre: dalle prove d'efficacia alla buona pratica clinica | 17 |
| Convulsioni febbrili | 19 |
| Vaccinazioni e febbre | 20 |
| ▶ Paracetamolo nel dolore: dalle prove d'efficacia alla buona pratica clinica | 21 |
| Cefalea ed emicrania | 21 |
| Dolore muscolo-scheletrico | 22 |
| Otite media acuta | 22 |
| ▶ Tattamento sintomatico in pediatria nell'era Covid-19 | 24 |
| ▶ Terapia combinata o alternata | 25 |
| ▶ Profilo di sicurezza e tollerabilità | 26 |
| ▶ Compliance: sospensione e palatabilità | 28 |
| ▶ Conclusioni | 29 |
| ▶ Bibliografia | 30 |



Abstract

► Nonostante sia stato introdotto nella pratica medica alla fine del 1800, il paracetamolo ricopre tuttora un ruolo di primo piano nel trattamento della febbre e del dolore. Grazie al suo ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità, è universalmente riconosciuto come farmaco di prima scelta per la terapia di queste affezioni in campo pediatrico. Sebbene queste caratteristiche ne facciano un principio terapeutico tra i più consolidati della farmacopea, la moderna ricerca sta accumulando evidenze sempre più dettagliate della complessa farmacodinamica attraverso la quale il paracetamolo svolge i suoi effetti terapeutici, definendo inoltre i confini dell'ampio margine di sicurezza tra dosi efficaci e tossiche. Nella presente monografia presentiamo una revisione dei meccanismi d'azione, consolidati ed emergenti, del paracetamolo, fornendo inoltre spunti pratici per migliorarne l'appropriatezza terapeutica e la compliance nel trattamento della febbre e del dolore nel bambino.

► In spite of its introduction into clinical practice at the end of 1800, paracetamol maintains its undisputed centrality in the treatment of fever and pain. In particular, because of its excellent safety and tolerability profile, paracetamol still represents the drug of choice for the treatment of these disorders in children. Interestingly, even though these pharmacological properties make the use of paracetamol one of the most consolidated in modern pharmacopeia, experimental research discloses an unexpected, pleiotypic pharmacodynamics through which the drug exerts its antipyretic and analgesic actions. Even the toxic effects of paracetamol are now well defined in terms of underlying molecular mechanisms, thereby increasing the drug safety margins. Here, we provide an appraisal of the consolidated and emerging modes of action of paracetamol, also emphasizing practical aspects of its use to improve both therapeutic efficacy and patient's compliance for an optimal treatment of fever and pain in children.



Paracetamolo

Introduzione

Il paracetamolo è un derivato del para-aminofenolo (*figura 1*), classe a cui appartengono anche l'acetanilide e la fenacetina, ampiamente utilizzate nel passato come antipiretici e analgesici e poi abbandonate a causa della loro nefrotossicità.

Il paracetamolo fu sintetizzato per la prima volta in Germania nel 1878 da Morse e introdotto nella pratica clinica nel 1893 da Von Mering per il trattamento degli stati di iperpiressia. Successivamente fu dimostrato che il paracetamolo era il metabolita della fenacetina e dell'acetanilide, ma privo di effetti nefrotossici, e negli anni '50 questo profilo di tollerabilità fu confermato su larga scala nell'uomo (*SPOONER 1976; BRUNE 2015*).

Sempre intorno agli anni '50 fu dimostrata l'efficacia di paracetamolo nel trattamento del dolore (*FLINN 1948*), e di lì a seguire cominciarono a fiorire una moltitudine di evidenze scientifiche che ne corroborarono il profilo di efficacia e sicurezza sia nella gestione della febbre che di diversi ambiti clinici associati a dolore (*BERTOLINI 2006*).

Il paracetamolo è il farmaco analgesico e antipiretico più utilizzato nel mondo. È il principio attivo di riferimento per l'età pediatrica per la gestione dei sintomi febbre e dolore, nonché l'unico indicato fin dalla nascita. Il suo utilizzo in età pediatrica è sostenuto da raccomandazioni e Linee Guida nazionali ed internazionali (*DE MARTINO, CHIARUGI 2015; CHIAPPINI, VENTURINI 2017; CHIAPPINI, BORTONE 2017*).

Figura 1

Formula di struttura di paracetamolo

PARACETAMOLO

N-(4-idrossi fenil)-acetamide



Farmacologia di paracetamolo

Farmacodinamica di paracetamolo alla luce delle ultime scoperte scientifiche

Da un punto di vista farmaco-terapeutico, paracetamolo è un farmaco analgesico e antipiretico ad azione centrale, privo di attività antinfiammatoria. Paracetamolo sortisce il suo effetto farmacologico agendo sulle COX espresse a livello centrale e principalmente COX-2 (*HINZ 2008*). Nonostante sia un farmaco scoperto da molto tempo e con un profilo farmacodinamico ben descritto, la ricerca scientifica ha evidenziato negli ultimi anni diverse modalità d'azione del farmaco. Di seguito verranno descritti i principali meccanismi d'azione di paracetamolo, alla luce delle ultime evidenze sperimentali e cliniche (*PRZYBYLA 2020; BERTOLINI 2006*).

Il meccanismo antipiretico di paracetamolo

La febbre è un innalzamento della temperatura corporea conseguente a una alterazione dei centri termoregolatori a livello ipotalamico che, comportandosi come una sorta di termostato, innalzano il set point dell'omeostasi termica in seguito all'azione di specifici agenti pro-infiammatori. Nello specifico la febbre è il risultato dell'azione dei pirogeni endogeni che si rilasciano in seguito a infezione di varia natura. I pirogeni sono molecole di natura proteica, prevalentemente citochine, prodotte soprattutto da macrofagi e neutrofilo. Le principali citochine pirogene sono l'interleuchina (IL)-1 β , l'IL-6 e il TNF α e l'INF α e β . Le citochine non agiscono direttamente sui centri termoregolatori, ma inducono nell'ipotalamo la sintesi di prostaglandine (PG), in particolare di

PGE₂, le quali esplicano l'attività termogenica vera e propria innalzando il set point ipotalamico.

Come antipiretico, paracetamolo inibisce la produzione della PGE₂ da parte della ciclossigenasi (COX)-2 presente negli endoteli dei vasi ipotalamici del centro termo-regolatore contrastando pertanto i segnali di termogenesi (*ARONOFF 2001*).

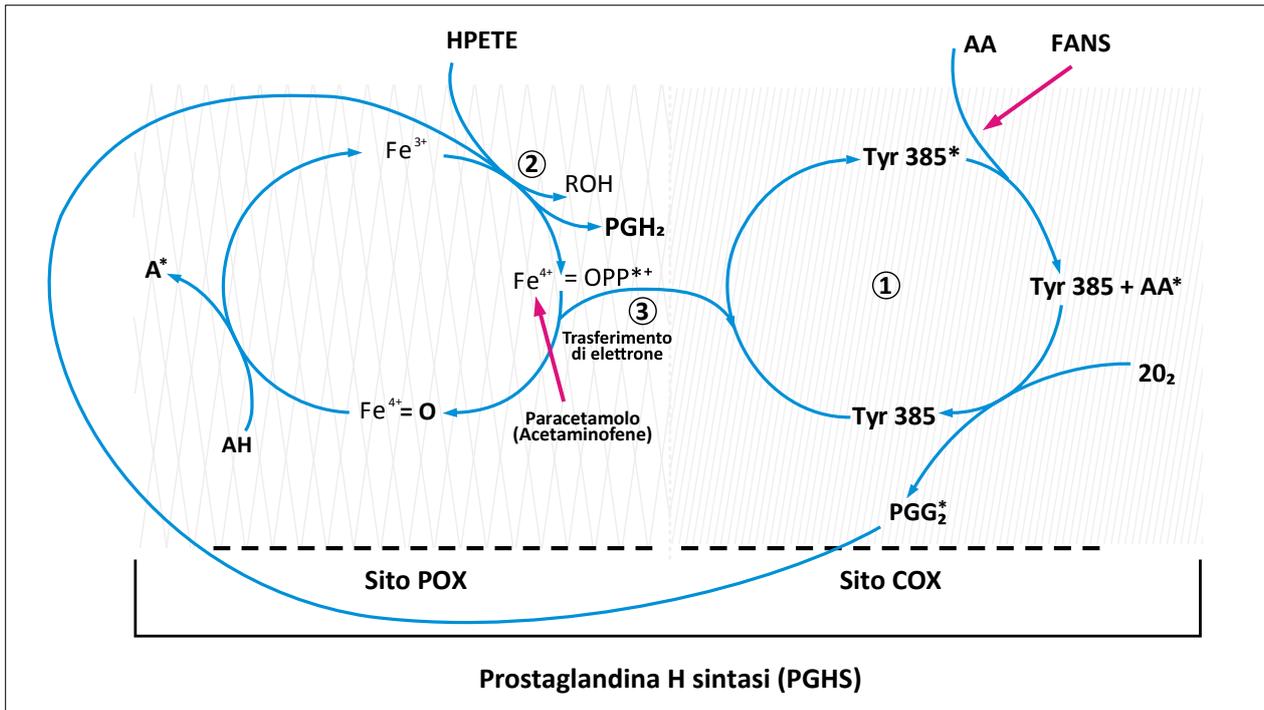
I meccanismi analgesici di paracetamolo

Negli ultimi anni sono stati individuati molteplici meccanismi responsabili dell'azione analgesica di paracetamolo. I più noti sono l'inibizione della COX a livello centrale, il potenziamento delle vie discendenti serotoninergiche inibitorie del dolore ed un'azione indiretta sul sistema endocannabinoide. Inoltre, ricerche precliniche più recenti descrivono almeno altri 4 meccanismi analgesici di paracetamolo.

1. Inibizione delle COX

Paracetamolo è in grado di inibire la biosintesi delle prostaglandine (PG) bloccando le COX (preferenzialmente COX-2) espresse a livello del sistema nervoso centrale (*HINZ 2008*). Le COX presentano due subunità catalitiche, una con funzione ciclossigenasica e una con attività perossidasi. Differentemente dai FANS, paracetamolo inibisce la sub-unità perossidasi impedendo la perossidazione delle PGG₂ in PGH₂, precursore di molti prostanoidi effettori (*BOUTAUD 2002; MATTIA 2009; HINZ 2012*).

Un concetto fondamentale per comprendere la farmacodinamica del paracetamolo e le proprietà terapeutiche che ne derivano è quella in base al quale il farmaco non è in grado di agire sulle COX dei tessuti periferici in condizioni sia basali che in corso di flogo-



AA: Acido Arachidonico; AA*: acido arachidonico radicalico; A*: cosubstrato ossidato; AH: cosubstrato ridotto; Fe³⁺: enzima inattivo; Fe⁴⁺=O: protoporfirina IX (eme); Fe⁴⁺=OPP*+: protoporfirina IX radicalica; Tyr: tirosina; HPETE: acido idroperossieicosatetraenoico; PGG₂*: prostaglandina G₂ contenente radicale perossido; PGH₂: prostaglandina H₂; ROH: gruppo alcolico; Tyr385*: tirosina radicalica; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.

L'enzima prostaglandina H sintasi (PGHS) è responsabile del metabolismo dell'acido arachidonico a PGH₂.

La reazione avviene in due fasi:

Fase 1. L'ossidazione dell'AA, previa entrata all'interno del sito catalitico di PGHS (bloccata per competizione dai FANS), a PGG₂* dipende da una tirosina radicalica (Tyr385*) nel sito Ciclossigenasico (sito COX).

Fase 2. PGG₂* viene ridotto a PGH₂ nel sito Perossidasi (sito POX), con conseguente ossidazione del radicale eme perossido. La risultante protoporfirina IX radical catione (Fe⁴⁺=OPP*+) genera la tirosina radicalica Tyr385*. Paracetamolo riduce il catione ferro nella protoporfirina IX radicalica nel sito POX, bloccando la formazione della tirosina radicalica Tyr385*. In assenza di quest'ultima si blocca anche il sito COX e l'intera attività enzimatica risulta inibita.

Figura 2

Azione di paracetamolo sul sito perossidasi delle COX [MOD JÓŹWIĄK-BEBENISTA 2014]

si. Infatti, l'elevata concentrazione di perossidi che caratterizza i siti infiammatori, inibisce l'attività di paracetamolo (ARONOFF 2006). Nel dettaglio, paracetamolo agisce come fattore riducente all'interno del sito perossidasi delle COX, fungendo da donatore di elettroni al Fe⁴⁺, prevenendo la formazione di una tirosina radicalica (Tyr 385) che è necessaria per il funzionamento del sito ciclossigenasico e quindi anche per l'ossigenazione dell'acido arachidonico (si noti che di fatto i due siti catalitici sono funzionalmente accoppiati, figura 2) (JÓŹWIĄK-BEBENISTA 2014). Nei focolai infiammatori però l'attività di paracetamolo è inibita dall'alta concentrazione fisiologica degli idroperossidi prodotti dalle cellule immunitarie attivate che ossidano il radicale Fe nel sito perossidasi, sostituendosi, e quindi prevenendo, l'azione inibitrice del paracetamolo in periferia. Queste evidenze spiegano perché paracetamolo non può contrastare l'infiammazione e la sua azione è limitata esclusivamen-

te a livello del sistema nervoso centrale, distretto tipicamente privo di alti livelli di perossidi che risulterebbero neurotossici (DE MARTINO 2015, MATTIA 2009). Va infine ricordato che alcuni anni fa fu avanzata l'ipotesi che le azioni centrali di paracetamolo fossero da ricondursi alla inibizione della COX3, una isoforma cerebrale della COX1. Recenti ricerche hanno però confutato tale ipotesi dimostrando che nell'uomo la COX3 non ha attività enzimatica (KIS 2005).

2. Potenzamento delle vie inibitorie discendenti serotoninergiche

È ormai dimostrato che paracetamolo stimola l'attività delle vie discendenti serotoninergiche che presiedono alla modulazione negativa del dolore. Alcuni lavori hanno dimostrato che paracetamolo è in grado di aumentare il rilascio di serotonina a livello spinale attivando le vie discendenti serotoni-

nergiche inibitorie del dolore. Il meccanismo molecolare con cui il paracetamolo indurrebbe aumento delle concentrazioni di serotonina non è però ancora chiaro. L'assenza di una marcata affinità del paracetamolo per i recettori serotoninergici, suggerisce un'attivazione indiretta del sistema serotoninergico. A riprova del coinvolgimento del sistema serotoninergico spinale nell'azione antalgica del paracetamolo, è stato dimostrato che la somministrazione concomitante di paracetamolo e tropisetron (un antagonista dei recettori serotoninergici 5HT3), così come una lesione delle vie bulbospinali discendenti, annullano l'effetto antalgico del paracetamolo (*TOUS-SAINT 2010; BANDSCHAPP 2011*).

3. Interazione con la via degli oppioidi

La somministrazione di naloxone, un antagonista dei recettori μ oppioidi, è in grado di prevenire l'aumento della concentrazione di serotonina causato dal paracetamolo nel midollo spinale del ratto e, contemporaneamente, di prevenire l'azione analgesica del paracetamolo nel dolore acuto. È stato quindi ipotizzato che il paracetamolo eserciti la sua azione analgesica interagendo anche con il sistema oppioide endogeno, a livello spinale e sovraspinale (*PINI 1997*).

4. Azione indiretta sul sistema endocannabinoide

Recenti dati di letteratura indicano, inoltre, l'esistenza di un altro meccanismo centrale coinvolto nell'azione analgesica di paracetamolo: l'attivazione dei recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1). Gli endocannabinoidi, come l'anandamide e il 2-arachidonilglicerolo, vengono sintetizzati a livello post-sinaptico e rilasciati nello spazio inter-sinaptico a seguito di stimolazione neuronale. In tal modo gli endocannabinoidi si legano ai recettori pre-sinaptici CB1 determinando analgesia. Contestualmente, gli endo-cannabinoidi rilasciati vengono però idrolizzati dall'enzima FAAH (un'idrolasi degli acidi grassi) presente sulle membrane sinaptiche al fine di regolare il segnale endocannabinoide. Vari studi sperimentali dimostrano che il paracetamolo è in grado di interferire sul sistema endocannabinoide attraverso un suo metabolita, l'AM404 (N-Arachidonoil-fenolammia). Nel cervello e nel midollo spinale del ratto è stato osservato che paracetamolo è soggetto a deacetilazione a p-aminofenolo che si coniuga con l'acido arachidonico formando il metabolita attivo AM404. Questa reazione porta di per sé ad

un'azione indiretta sulle COX, per sottrazione dell'acido arachidonico, substrato fondamentale per la produzione di prostaglandine. Inoltre, l'AM404 è in grado di inibire il re-uptake degli endocannabinoidi così come l'idrolasi responsabile della loro degradazione (FAAH). In questo modo il paracetamolo aumenta la disponibilità di cannabinoidi endogeni in grado di interagire con i recettori CB1 ed espletare l'effetto analgesico. L'impatto di paracetamolo su questa via è stato dimostrato attraverso la somministrazione di molecole antagoniste dei recettori cannabinoidi CB1 che sono in grado di prevenire l'azione analgesica del farmaco (*HOGESTATT 2005*).

5. Attivazione TRPV1

L'AM404 è, inoltre, un potente attivatore dei recettori vanilloidi TRPV1 (Transient Receptor Potential V 1). L'attivazione di TRPV1 a livello della sostanza grigia periacqueduttale determina una stimolazione delle vie inibitorie bulbospinali discendenti producendo analgesia (*MALLET 2010*).

6. Attivazione TRPA1

Paracetamolo stimola i recettori TRPA1 (Transient Receptor Potential A 1) mediante il suo metabolita (prodotto di trasformazione) NAPQI (N-acetil-p-benzochinonimmina). Al momento non è chiaro come NAPQI porti ad una inibizione delle afferenze nocicettive, ma prove sperimentali dimostrano come somministrando paracetamolo a topi privi di recettori TRPA1, la molecola perda le sue proprietà analgesiche (*ANDERSSON 2011*).

7. Azione sull'ossido nitrico sintetasi

È stato riportato che paracetamolo è in grado di inibire l'iperalgia spinale indotta dall'ossido nitrico (NO). NO si produce per metabolismo della L-arginina per azione di NO-sintetasi. A livello centrale la sintesi di NO avviene in seguito alla attivazione di varie vie neurotrasmettitoriali quali, per esempio, quelle mediate dalla sostanza P o dal glutammato che agisce sui recettori di tipo NMDA (N-metil-D-aspartato). Nel complesso la sintesi di NO facilita la trasmissione del messaggio nocicettivo, mentre paracetamolo sembra in grado di inibire l'iperalgia mediata dalla sostanza P e dall'attivazione del recettore NMDA, interferendo proprio sulla sintesi del NO (*BJÖRKMAN 1994; HUNSKAAR 1985*).

Farmacocinetica di paracetamolo e il concetto di “effetto compartimento”

Paracetamolo dopo somministrazione per os è rapidamente assorbito nel tratto intestinale (*tabella 1*). Presentando una pka di 9,5 paracetamolo è altamente polarizzato nello stomaco, ragion per cui l'assorbimento gastrico è trascurabile. Dopo l'assunzione orale raggiunge un picco di concentrazione plasmatica tra i 30-60 minuti, con una biodisponibilità di circa il 90% (*BANWARTH 2003; LITAIEN 2001; RAWLINS 1977*).

Le formulazioni liquide di paracetamolo, come sospensioni orali, sciroppi e gocce, sono in grado di raggiungere più rapidamente la concentrazione plasmatica massima rispetto alle formulazione solide, con un T_{max} intorno ai 30 minuti (*BERTOLINI 2006*).

Ovviamente il riempimento gastrico può condizionare l'assorbimento di paracetamolo in quanto il

cibo rallenta la velocità di assorbimento, sebbene non ne riduca quantitativamente l'assorbimento (*MELANDER 1978; BUSHRA 2011; MOORE 2015*).

Paracetamolo si lega in maniera trascurabile alle proteine plasmatiche (10-25%) e si distribuisce uniformemente in tutti i tessuti con un volume di distribuzione pari a 0,8-1 l/kg (*MARZUILLO 2014*). In virtù delle sue proprietà lipofile paracetamolo è in grado di superare sia la barriera ematoencefalica che placentare. La quantità di paracetamolo escreta nel latte materno è bassa, inferiore al 2% dopo ingestione di una dose orale di 1 g (*NOTARIANNI 1987; MARZUILLO 2014*).

Paracetamolo viene ampiamente metabolizzato a livello epatico e soltanto il 5% della dose somministrata si ritrova immodificata nelle urine. L'85% circa del farmaco viene coniugato con acido glu-

| | |
|------------------------------------|--|
| Assorbimento orale | T max: 30-60 min |
| | 15 mg/kg → C max: >11mg/L |
| Legame proteine plasmatiche | Trascurabile |
| Biodisponibilità | ≈ 90% |
| Metabolismo | Solfo-coniugazione, Glucoronazione, CYP2E1, CYP3A4 |
| T 1/2 | 2-3 ore |

Tabella 1

Profilo farmacocinetico di paracetamolo

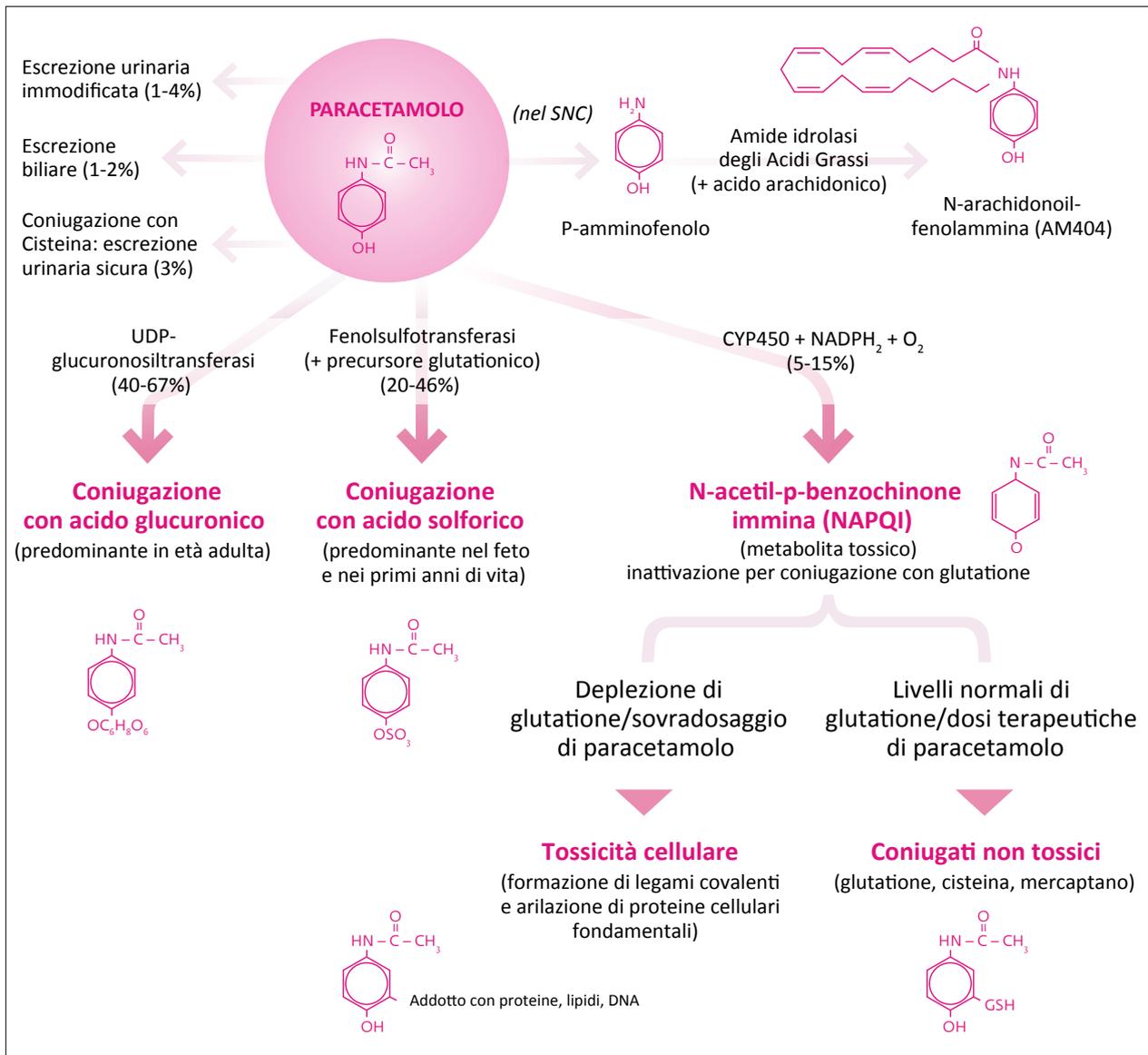


Figura 3

Biotrasformazione di paracetamolo [RIELABORAZIONE GRAFICA FIGURA 3, BERTOLINI, 2006]

curonico (55%) e con acido solforico (30%). Solo l'1-5% circa viene ossidato dal citocromo P450, in particolare dalle isoforme CYP2E1 e CYP3A4, in N-acetil-p-benzochinonemina (NAPQI), un composto reattivo che viene rapidamente inattivato per coniugazione con glutathione e successivamente eliminato sotto forma di prodotto di coniugazione con cisteina e acido mercapturico. Dosi tossiche di paracetamolo possono indurre deplezione del glutathione e conseguente accumulo di NAPQI che può legarsi alle macromolecole delle cellule epatiche (figura 3), causando stress ossidativo e conseguente necrosi epatica centrolobulare.

Nei bambini la via metabolica predominante è la solfoconiugazione per immaturità del sistema epatico di glucuronazione. I livelli di CYP2E1 sono bassi nei neonati, tendono ad aumentare progressivamente durante il primo anno di età per raggiungere valori prossimi a quelli dell'adulto tra 1-10 anni. I bambini inoltre, hanno un più rapido turnover del glutathione e in caso di iperdosaggio sono meno soggetti alla epatotossicità rispetto degli adulti (MARZUILLO 2014).

Il paracetamolo e i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale, circa il 90% della dose assunta viene escreta entro le 24 h (JI 2012). L'emivita di eliminazione del paracetamolo è di 2-3 h. Non-

stante l'inizio dell'attività farmacologica si osservi già dopo 15-30 minuti dalla somministrazione, l'effetto terapeutico massimo si ottiene in circa 1-2 ore. Questa latenza si spiega con l'“effetto compartimento”, in quanto il farmaco una volta assorbito deve raggiungere il sistema nervoso centrale che rappresenta l'effettivo compartimento dove esercita la sua azione farmacologica. Pertanto, sia l'azione antipiretica che analgesica sono correlati alla concentrazione di paracetamolo a livello cerebrale.

Alcuni autori hanno messo in luce che l'EC50 di paracetamolo per l'antipireisi (4,63 mg/L) sia la metà di quella analgesica (9,98 mg/L). Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che paracetamolo agisce attraverso un solo meccanismo d'azione nella febbre, mentre coinvolge molteplici siti d'azione nel determinare analgesia (vedi sopra) (DE MARTINO 2015; ANDERSON 2001).

L'effetto compartimento ha delle implicazioni importanti in clinica, sia per la definizione dei dosaggi che degli schemi terapeutici di paracetamolo. Nella febbre si è infatti evidenziato un effetto dose-dipendente per paracetamolo, sulla base del quale all'aumentare della dose aumenta l'efficacia antipiretica di paracetamolo. In particolare, vari autori (TEMPLE 1983; TEMPLE 2013; DE MARTINO 2015; TEMPLE 2017; CHIAPPINI 2017) riportano come il paracetamolo alla dose di 15 mg/kg rispetto a quella di 10 mg/kg sia in grado di determinare (figura 4):

- ▶ Più rapida riduzione della temperatura corporea.
- ▶ Maggiore riduzione della temperatura corporea (1,2 °C vs 1,6°C) (CHIAPPINI 2017);
- ▶ Più prolungato effetto farmacologico, fino a 6 ore (TEMPLE 1983; GUPTA 2007; AUTRET LECA 2007).

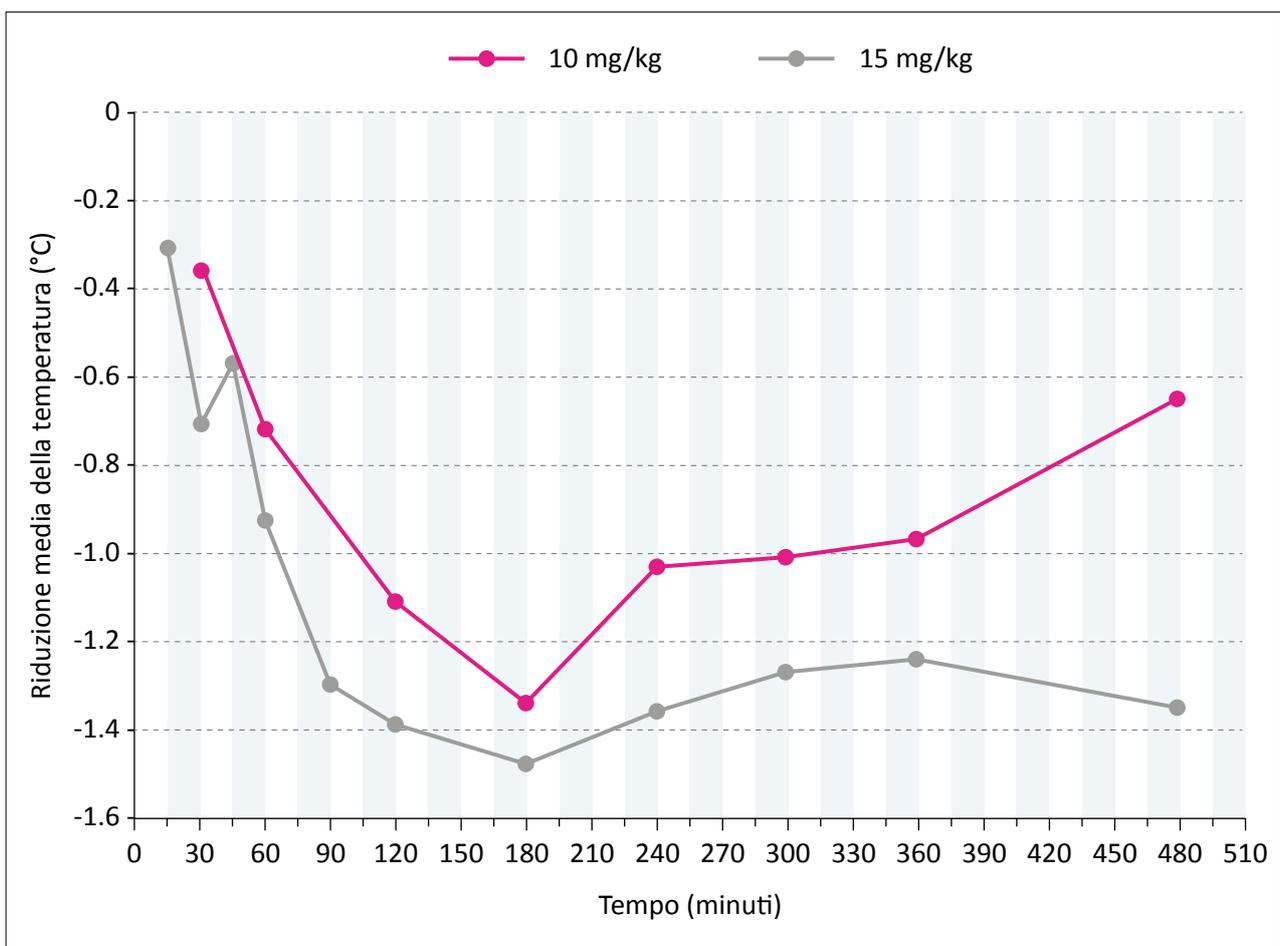


Figura 4

Risposta antipiretica a differenti dosaggi di paracetamolo
[ELABORAZIONE GRAFICA DA DATI RIPORTATI IN TEMPLE 2013 - TABLE V]

Nel dolore, invece, è stato evidenziato come sia necessario raggiungere una concentrazione plasmatica di 11 mg/L per raggiungere a livello centrale concentrazioni analgesiche efficaci (DE MARTINO 2015; ANDERSON 2001). Tale concentrazione è raggiungibile a seguito della somministrazione di una dose orale di paracetamolo di almeno 15 mg/kg (figura 5). Inol-

tre, ripetendo la somministrazione ogni 6 ore si garantisce il mantenimento di una concentrazione plasmatica efficace (figura 6) (DE MARTINO 2015). Selezionare la dose corretta di paracetamolo diventa quindi essenziale per garantire e mantenere concentrazioni terapeutiche efficaci di paracetamolo nella terapia del dolore.

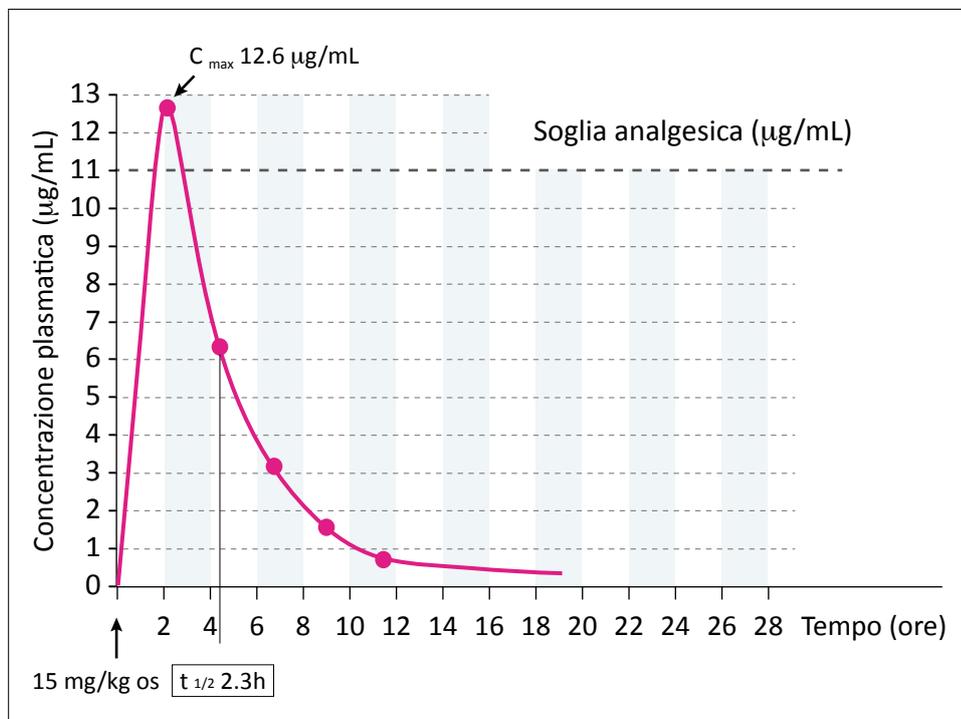


Figura 5

Curva concentrazione plasmatica-tempo di paracetamolo 15 mg/kg [DE MARTINO 2015]

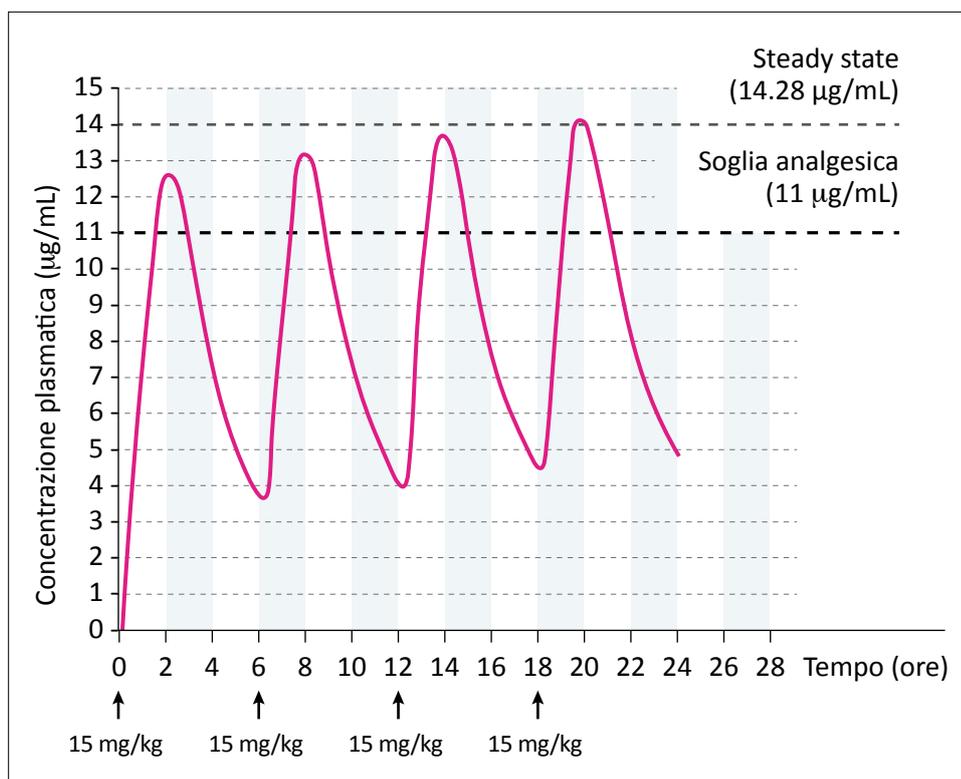


Figura 6

Curva concentrazione plasmatica-tempo di somministrazione ripetute ogni 6 ore di paracetamolo 15 mg/kg [DE MARTINO 2015]



Appropriatezza terapeutica del dosaggio di paracetamolo in età pediatrica

Paracetamolo è disponibile in diverse formulazioni farmaceutiche, che ne consentono la somministrazione per via orale, rettale e endovenosa, a diversi dosaggi, tali da rendere il più possibile flessibile l'aggiustamento posologico.

Per quanto riguarda le vie di somministrazione di riferimento per il trattamento della febbre e del dolore in pediatria, le Linee Guida raccomandano di prediligere le formulazioni orali, in quanto l'assorbimento del principio attivo per via rettale potrebbe essere irregolare o non completo. La via rettale resta un'alternativa in caso di vomito, problemi di deglutizione o qualsiasi condizione che impedisca la somministrazione per via orale (*LINEE GUIDA SIP 2013*).

Tra le varie forme farmaceutiche somministrabili per os, una particolare attenzione rivestono le formulazioni liquide. L'European Medicine Agency (EMA) raccomanda di prediligerele per il trattamento di febbre e dolore in pazienti poco collaborativi. La somministrazione degli analgesici e antipiretici, come paracetamolo, deve essere effettuata in funzione del peso corporeo del paziente e non in rapporto all'età (*LINEE GUIDA SIP 2013, MINISTERO DELLA SALUTE 2013, VYAS 2014*). Non tutte le forme farmaceutiche tuttavia consentono una selezione fine della dose in base al peso del paziente. Le forme farmaceutiche liquide, come lo sciroppo, le gocce e la sospensione consentono una semplice e accurata definizione della dose in funzione del peso corporeo (*DE MARTINO 2015*).

Linee Guida nazionali (*CHIAPPINI 2017, MINISTERO DELLA SALUTE 2013*) ed internazionali (*OMS 2014, SULLIVAN 2011, MHRA 2011*) individuano il dosaggio di 10-15 mg/kg come ottimale nella gestione della febbre e del dolore nel bambino. Nella gestione del sintomo febbre in età pediatrica paracetamolo 10-15 mg/kg è ancora oggi ritenuto un range di dosaggio appropriato (*TEMPLE 2017*). Paracetamolo 15 mg/kg rispetto a 10 mg/kg consente però un più rapido inizio dell'azione antipiretica ed un maggiore effetto antipiretico per un periodo più prolungato (*TEMPLE 2013; DE MARTINO 2015; CHIAPPINI 2017*). Se il bambino continua ad essere febbrile e a presentare malessere, la somministrazione di paracetamolo può essere ripetuta dopo 6 ore fino ad un massimo di 4 somministrazioni nella giornata, pari a 60 mg/kg/die. Nel neonato è appropriata una dose giornaliera pari a 40 mg/kg (*LINEE GUIDA SIP 2013; WHO 2012*).

Per la gestione del dolore nel bambino al di sotto dei 6 kg (sotto i 3 mesi di età) l'OMS raccomanda l'uso di 10 mg/kg (5-10 mg/kg nel primo mese). Per il bambino di peso superiore ai 6 kg (sopra i 3 mesi di età) il range di riferimento resta 10-15 mg/kg (OMS 2014). In certi tipi di dolore cronico e persistente è necessario somministrare l'analgesico secondo intervalli regolari fissi e non al bisogno, al fine di evitare "buchi di dolore" (*MINISTERO DELLA SALUTE 2013; DE MARTINO 2015*). La somministrazione di paracetamolo ad intervalli regolari di 6 ore per un massimo di 4 somministrazioni nell'arco

della giornata consente il mantenimento di concentrazioni plasmatiche analgesiche efficaci. Al fine di fornire una corretta e omogenea posologia in funzione del peso del paziente è stato approvato da AIFA un aggiornamento della scheda tecnica di paracetamolo sciroppo e paracetamolo gocce orali (GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA DEL 1 GIUGNO 2017), il cui elemento distintivo è la bassa variabilità della dose in funzione del peso corporeo.

Lo schema posologico di paracetamolo sciroppo o sospensione e paracetamolo gocce orali:

- ▶ Garantisce un andamento omogeneo con il variare del peso del bambino e uniformità nella frequenza di somministrazione.
- ▶ È conforme alla raccomandazioni dell'OMS riguardo la posologia di paracetamolo a 5-10 mg/kg nei primi 3 mesi di vita (sotto i 6 kg di peso).
- ▶ È coerente con le raccomandazioni dell'OMS riguardo alla posologia dopo i primi 3 mesi di vita pari a 10-15mg/kg.
- ▶ Individua una posologia di paracetamolo sciroppo congrua alla dose raccomandata in pediatria di 15 mg/kg di paracetamolo, per la fascia di peso 7,2-32 kg (figura 7).

- ▶ Individua una posologia di paracetamolo gocce congrua alla dose raccomandata in pediatria di 15 mg/kg, per la fascia di peso 6,1-11 kg (figura 8).
- ▶ Risultano inoltre completamente allineate, in termini posologici, la forma farmaceutica sciroppo e gocce nella fascia di peso 7,2-11 kg (figura 9).

Il nuovo schema, che definisce la posologia per ciascuna unità di peso, o all'interno di piccoli range di peso, è un elemento distintivo che consente di minimizzare la variabilità tra i dosaggi in termini di mg/kg di paracetamolo somministrati. Le tabelle 2 e 3 riportano lo schema posologico e il relativo dosaggio in mg/kg.

Le esposizioni espresse in mg/kg che conseguono al regime posologico con paracetamolo sciroppo e paracetamolo gocce orali, in dose singola e giornaliera, sono riassunte nelle tabelle 4 e 5.

L'attuale schema posologico (figure 7 e 8) presenta minore variabilità della dose in funzione del peso corporeo e un'uniforme frequenza di somministrazione. Contestualmente alle variazioni posologiche sono stati introdotti dispositivi che consentono una accurata erogazione e somministrazione del principio attivo, che garantiscono una compliance ottimale per il paziente. Nella forma farmaceutica sciroppo è stata introdotta una siringa ad immersione che assicura un'accurata erogazione del dosaggio

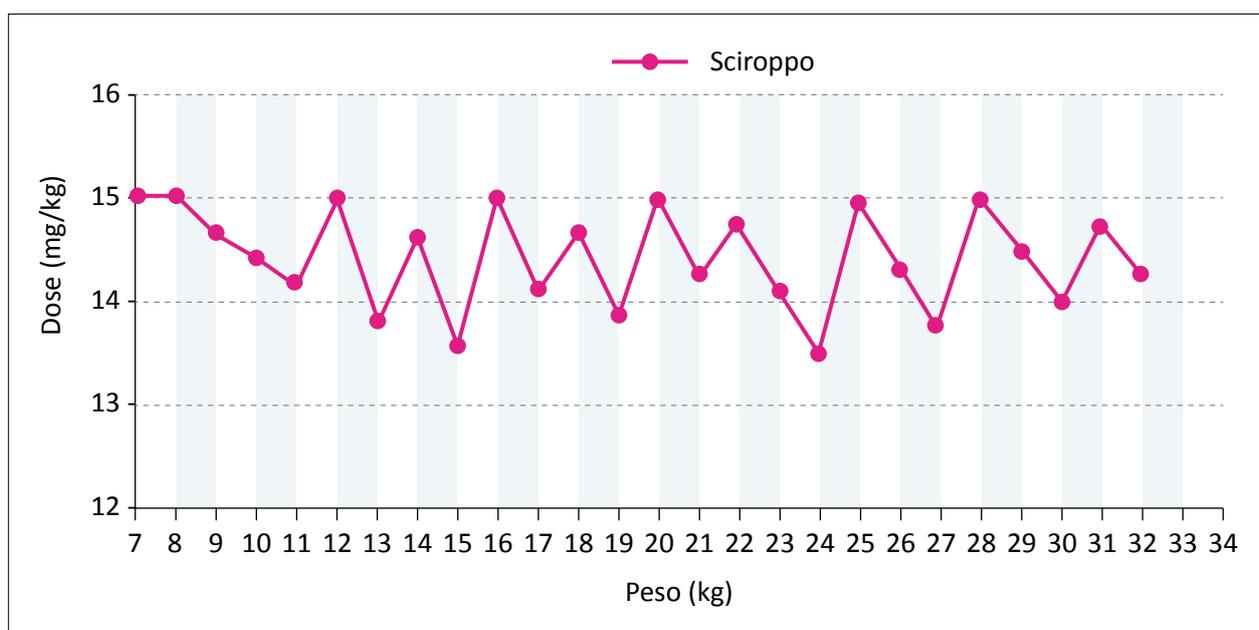


Figura 7

Posologia paracetamolo **sciroppo 120 mg/5 ml**

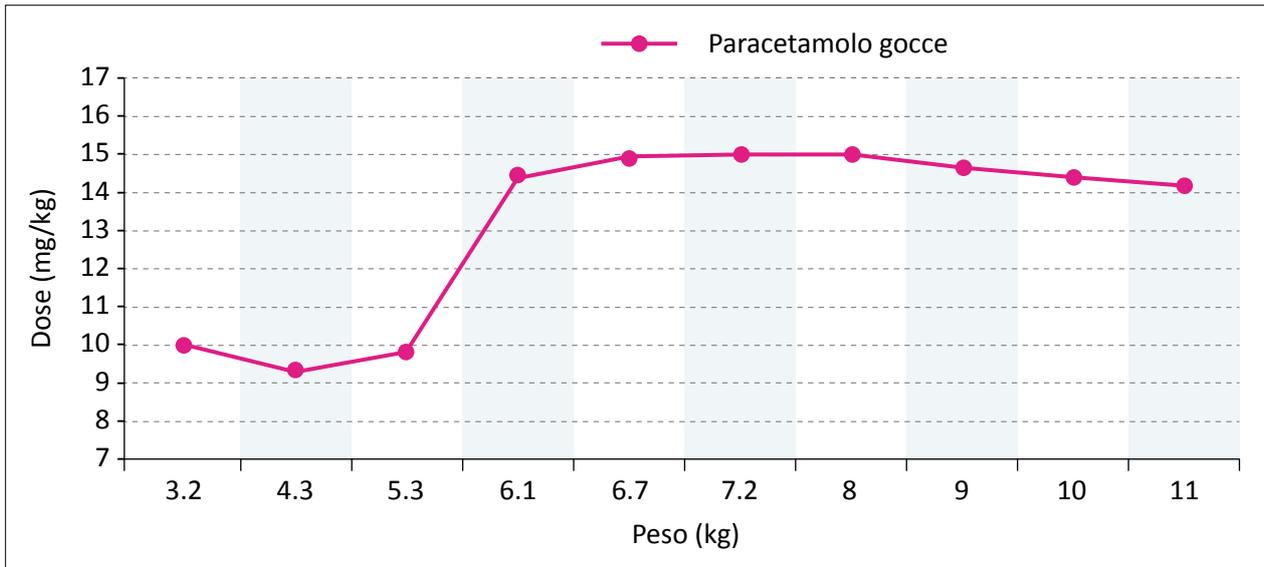


Figura 8

Posologia (dose singola in mg/kg)
Paracetamolo **100 mg/ml gocce orali, soluzione**

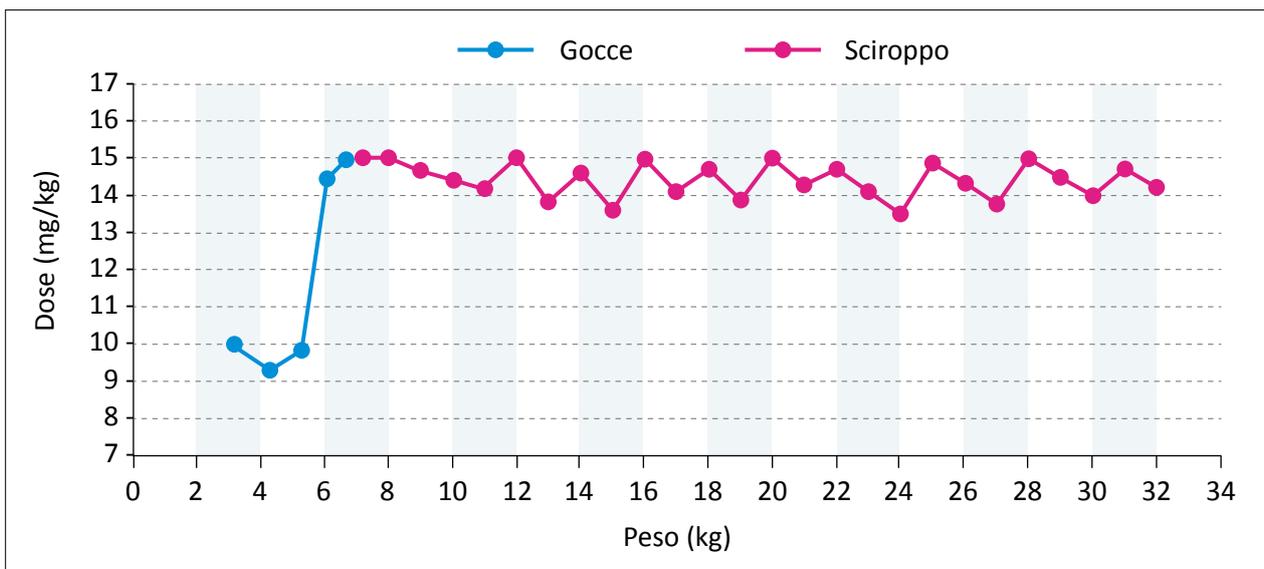


Figura 9

Posologia (dose singola in mg/kg)
Paracetamolo **100 mg/ml gocce orali, 120 mg/5 ml sciroppo**

e facilità di somministrazione. La siringa per uso orale è ritenuta un gold standard per la somministrazione del farmaco, specialmente quando devono essere somministrati piccoli volumi.

È stato dimostrato che l'uso di una siringa dosatrice minimizza l'errore di dosata rispetto al solo bicchierino (YIN 2016). Lo sciroppo contiene anche un misurino dosatore in polipropilene, che facilita l'assunzione di quantità superiori a 5 ml, e che consente

anche un doppio controllo sulla quantità di farmaco prelevata con la siringa, riducendo il rischio di errore, in particolare di sotto/sovradosaggio.

Nella forma farmaceutica gocce orali, per ridurre il numero di gocce da somministrare in funzione della nuova posologia, è stato predisposto un dosatore che eroga 4 mg di principio attivo per goccia (verso 3,1 mg precedenti).

| PARACETAMOLO 100 mg/ml gocce orali, soluzione | | | | |
|---|--------------------|--------------|------------|--|
| Peso | Età (approssimata) | Dose singola | | N. Somministrazioni giornaliere (frequenza somministrazione) |
| da 3.2 kg | 0-30 gg | 8 gocce | 10.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 4.3 kg | 1 mese | 10 gocce | 9.3 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 5.3 kg | 2 mesi | 13 gocce | 9.8 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 6.1 kg | 3 mesi | 22 gocce | 14.4 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 6.7 kg | 4 mesi | 25 gocce | 14.9 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 7.2 kg | 5-6 mesi | 27 gocce | 15.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 8.0 kg | 7-10 mesi | 30 gocce | 15.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 9.0 kg | 11-14 mesi | 33 gocce | 14.7 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 10.0 kg | 15-19 mesi | 36 gocce | 14.4 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 11.0 kg | 20-23 mesi | 39 gocce | 14.2 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |

1 goccia = 4 mg

Tabella 2

Schema posologico **Paracetamolo 100 mg/ml gocce orali, soluzione**

| PARACETAMOLO 120 mg/5 ml sciroppo | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------|------------|--|
| Peso | Età (approssimata) | Dose singola | | N. Somministrazioni giornaliere (frequenza somministrazione) |
| da 7.2 kg | 5-6 mesi | 4.5 ml | 15.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 8 kg | 7-10 mesi | 5 ml | 15.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 9 kg | 11-14 mesi | 5.5 ml | 14.7 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 10 kg | 15-19 mesi | 6 ml | 14.4 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 11 kg | 20-23 mesi | 6.5 ml | 14.2 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 12 kg | 2 anni | 7.5 ml | 15.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 14 kg | 3 anni | 8.5 ml | 14.6 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 16 kg | 4 anni | 10 ml | 15.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 18 kg | 5 anni | 11 ml | 14.7 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 20 kg | 6 anni | 12.5 ml | 15.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 22 kg | 7 anni | 13.5 ml | 14.7 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 25 kg | 8 anni | 15.5 ml | 14.9 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 28 kg | 9 anni | 17.5 ml | 15.0 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 31 kg | 10 anni | 19 ml | 14.7 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |
| da 32 kg | 10 anni | 19 ml | 14.3 mg/kg | Fino a 4 volte (ogni 6 h) |

Tabella 3

Schema posologico **Paracetamolo 120 mg/5 ml sciroppo**

| PARACETAMOLO 100 mg/ml gocce orali, soluzione | | | | | | |
|---|--------------|-----------|-----------|------------------|---------------|---------------|
| Peso | Dose singola | | | Dose giornaliera | | |
| | Media mg/kg | Min mg/kg | Max mg/kg | Media mg/kg/die | Min mg/kg/die | Max mg/kg/die |
| 3,2 - 6 kg | 9,7 | 9,3 | 10,0 | 38,8 | 37,2 | 40,0 |
| 6,1 - 11 kg | 14,7 | 14,2 | 15,0 | 58,6 | 56,7 | 60,0 |

Tabella 4

Dose singola e dose giornaliera mg/kg di **Paracetamolo 100 mg/ml gocce orali, soluzione**

| PARACETAMOLO 120 mg/5 ml sciroppo | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------|-----------|-----------|------------------|---------------|---------------|
| Peso | Dose singola | | | Dose giornaliera | | |
| | Media mg/kg | Min mg/kg | Max mg/kg | Media mg/kg/die | Min mg/kg/die | Max mg/kg/die |
| 7,2 - 33 KG* | 14,4 | 13,5 | 15,0 | 57,7 | 54,0 | 60,0 |

Note: In base a quanto riportato dall'OMS, nei bambini sopra i 10 anni di età, peso > 33 kg, il rapporto tra peso ed età diviene non più omogeneo a causa dello sviluppo puberale che, a parità di età, ha un diverso impatto sul peso corporeo seconda del sesso e delle caratteristiche individuali del bambino. Pertanto, sopra i 10 anni di età, la posologia dello sciroppo viene indicata in termini di intervalli di peso e di età. (WHO WEIGHT-FOR-AGE, 2007)

Tabella 5

Dose singola e Dose giornaliera mg/kg di **Paracetamolo 120 mg/5 ml sciroppo**

Nuova formulazione di paracetamolo: sospensione

Le indicazioni dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA, European Medicines Agency) sulle formulazioni a scelta per la popolazione pediatrica hanno indicato che i bambini hanno maggiori difficoltà a riconoscere i gusti nelle miscele rispetto agli adulti a causa delle loro limitate capacità analitiche nei compiti percettivi. La loro capacità analitica si evolve in età prescolare e aumenta fino all'adolescenza. Tuttavia, la loro capacità di riconoscere un sapore può anche essere influenzata dalla concentrazione dell'aroma nella formulazione e dall'aspetto del farmaco stesso. Ad esempio, una formulazione contenente sapore di fragola è stata identificata come cioccolato a causa del suo colore marrone, che indica una forte associazione tra colore e sapore. I fattori sociali, come la selezione del cibo di adulti e coetanei, possono avere forti effetti sulle preferenze di gusto dei bambini. Anche le influenze cultura-

li possono avere forti effetti sugli atteggiamenti e sulle preferenze dei bambini anche nei confronti dei gusti e dei sapori di base. Per la selezione del sapore più adatto per un farmaco pediatrico, devono essere considerati il tipo di sapore (acido, alcalino, amaro, salato o dolce) e le condizioni di salute della popolazione target (EMEA 2016).

Vaniglia e caramello sono tra i gusti riportati dalle indicazioni EMA sulle formulazioni a scelta per la popolazione pediatrica per mascherare il gusto nelle formulazioni pediatriche. La vaniglia maschera il sapore salato e quello dolce e il caramello il sapore alcalino e quello salato. Il caramello è, oltre alla fragola, tra i gusti preferiti in Europa per la febbre e il dolore (EMEA 2016).

L'identificazione di soluzioni farmaceutiche che garantiscano buoni livelli di palatabilità è un elemento fondamentale in terapia pediatrica.

Quale estensioni della formulazione di paracetamolo 120 mg/5ml sciroppo è disponibile una nuova formulazione orale di paracetamolo 120 mg/5 ml in sospensione dall'aroma "vaniglia caramello".

Nella *figura 10* è riportato lo schema posologico che è identico a quello dello sciroppo (*scheda tecnica paracetamolo 120 mg/5 ml sospensione orale*; GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA DEL 14 OTTOBRE 2021 n. 246).

Le sospensioni mostrano un profilo di dissoluzione molto rapido, in accordo a quanto definito nella Appendix III della "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, 20 January 2010]) in quanto rilasciano più dell'85% di principio attivo in 15 minuti.

L'assorbimento del principio attivo è risultato essere statisticamente comparabile tra le due formulazioni (sciroppo e sospensione). L'estensione dell'esposizione al farmaco (area sotto la curva, AUC) è, infatti, risultata paragonabile.

Da un punto di vista clinico, è noto che il paracetamolo produce analgesia per valori plasmatici superiori a 11 µg/mL, mentre l'effetto antipiretico si esplica anche a concentrazioni inferiori (BRETT 2012, DE MARTINO 2015). Tali valori plasmatici vengono normalmente raggiunti e superati nell'uso pediatrico di paracetamolo a dosi di 15 mg/kg (DE MARTINO 2015). I potenziali valori plasmatici di picco (15,8 µg/mL con la sospensione, e 18,9 µg/mL con la soluzione) ottenibili al dosaggio raccomandato di paracetamolo sciroppo superano ampiamente ed in ogni caso la soglia di 11 µg/mL, necessaria a produrre analgesia ed antipiresi (BRETT 2012, DE MARTINO 2015).

Data l'assenza di differenze tra le formulazioni riguardo l'estensione dell'esposizione al farmaco (area sotto la curva, AUC), è possibile assumere che l'effetto terapeutico venga garantito per entrambe le formulazioni dai valori di picco che, alla posologia raccomandata per paracetamolo sciroppo, risultano essere decisamente superiori al valore soglia di efficacia. Tutto ciò permette di considerare positivo il rapporto rischio/beneficio della nuova formulazione in sospensione. Un ulteriore vantaggio di paracetamolo sospensione 120 mg/5ml (come per paracetamolo sciroppo 120 mg/5ml) è il flacone in PET (polietilene tereftalato), la siringa dosatrice e un bicchierino-dose in polipropilene.

Confrontando la sospensione e lo sciroppo di paracetamolo 120 mg/5 ml, possiamo riassumere che entrambi hanno:

- ▶ un assorbimento del principio attivo comparabile,
- ▶ la stessa concentrazione e posologia di paracetamolo,
- ▶ lo stesso contenuto di prodotto in flacone 120 ml,
- ▶ il flacone in pet, una siringa dosatrice e un bicchierino dosatore,
- ▶ dei gusti differenti, vaniglia caramello (sospensione) e fragola mandarino (sciroppo).

Per facilitare il dosaggio delle formulazioni liquide, sono attualmente disponibili delle app che permettono di verificare la posologia di paracetamolo in pediatria in modo facile e veloce, direttamente dallo smartphone (www.tachipirina.it).

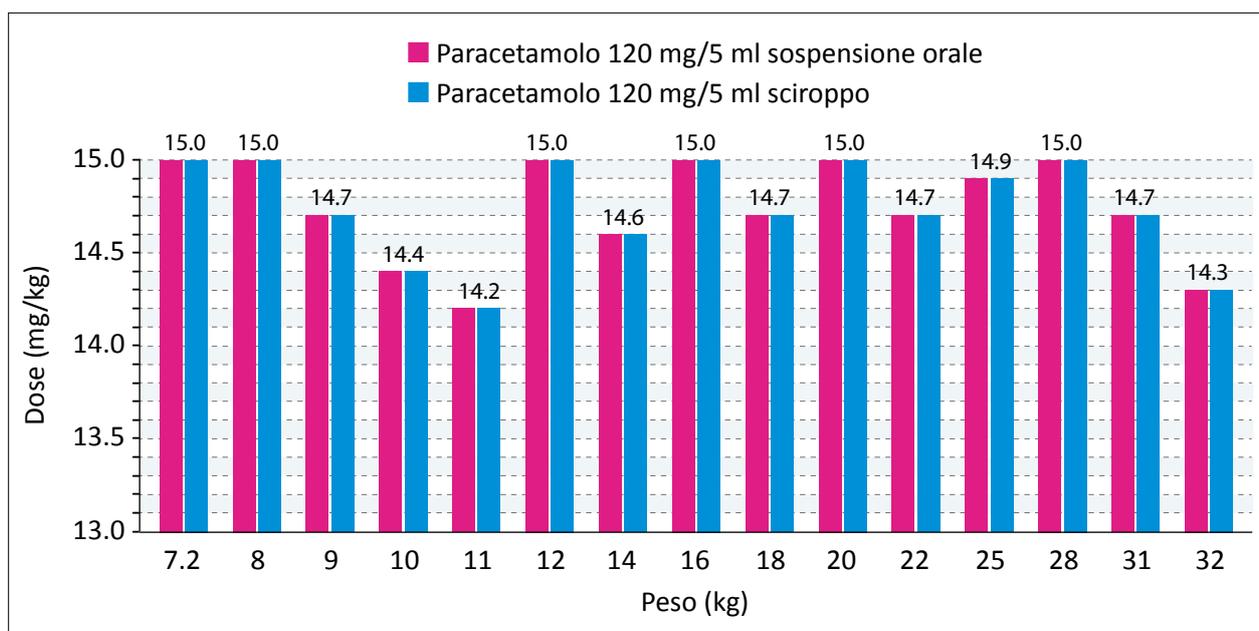


Figura 10

Posologia (dose singola in mg/kg)

Paracetamolo 120 mg/5 ml sospensione orale e 120 mg/5 ml sciroppo presentano lo stesso schema posologico



Paracetamolo nella febbre: dalle prove d'efficacia alla buona pratica clinica

La febbre è un segno/sintomo molto comune in età pediatrica, ed è una delle principali cause di consultazione e di accesso negli ambulatori di pediatria, con percentuali variabili tra il 20% e il 40% (NICE 2013). Consiste in un aumento della temperatura a centrale, al di sopra dei limiti di normalità. Le Linee Guida SIP, in accordo con l'OMS, indicano come valori normali un range di temperatura, misurata al cavo ascellare, tra 36.5-37.5 °C. La febbre si manifesta come risposta difensiva fisiologica dell'organismo a microrganismi patogeni, tossine o altri induttori di citochine pirogene endogene. Nonostante si tratti di una manifestazione sintomatica di una patologia clinica, generalmente di natura infettiva e che abbia un ruolo favorevole per contrastare le infezioni, la febbre suscita ancora timore e preoccupazione, sia tra i genitori che tra gli stessi operatori sanitari. Le motivazioni sono molteplici e vanno dal timore di possibili malattie gravi associate, al manifestarsi di convulsioni.

Questo fenomeno, conosciuto con il termine di *fever-phobia*, è diffuso oltre i confini nazionali ed è fonte di ansia e stress, sia per le famiglie che per i soggetti coinvolti, oltre che di comportamenti errati e difformi da quanto indicato dalle Linee Guida (CHIAPPINI 2012; POIRIER 2010; DORIA, CAREDDU. *Il medicopediatra 2019*; DORIA, CAREDDU. *Int J Environ Res Public-Health 2019*). Tra questi, non è infrequente il ricorso a mezzi fisici quali bagni freddi, spugnature, applicazione di ghiaccio, sebbene siano sconsigliati da tutte le Linee Guida, oppure l'associazione di più farmaci o le variazioni posologiche degli stessi, con criteri "fai da te". In tale contesto, è di fondamentale importanza una

corretta informazione ai genitori da parte del pediatra, sia per fugare i timori di possibili complicanze legate alla febbre, che per fornire indicazioni corrette e condivise per il trattamento e la gestione di questo sintomo.

A tal fine, un aspetto rilevante, è il riferimento che le principali Linee Guida fanno al quadro di discomfort, la cui valutazione è alla base della necessità di trattare un bambino con febbre, piuttosto che il valore della temperatura corporea rilevata. Nonostante ciò, solo recentemente, è stato pubblicato un articolo che ha individuato alcuni indicatori comportamentali, di semplice valutazione, correlabili al malessere del bambino (tabella 6) (DORIA, CAREDDU. *Il medicopediatra 2019*; DORIA, CAREDDU. *Int J Environ Res Public-Health. 2019*).

Paracetamolo è considerato il farmaco di prima linea nel trattamento della febbre e del dolore (da lieve a moderato) in pediatria (DE MARTINO 2015). In aggiunta, è l'unico antipiretico, analgesico indicato fin dalla nascita (NICE 2013; LINEE GUIDA SIP 2013).

Diversi studi clinici, condotti in ambito pediatrico, confermano e consolidano l'efficacia del paracetamolo sia come antipiretico che come analgesico.

In uno studio randomizzato condotto in doppio cieco e controllato verso placebo è stata valutata la sua efficacia in 210 bambini (6 mesi- 6 anni) con febbre associata ad infezione non complicata delle vie aeree superiori. L'assunzione di 15 mg/kg di paracetamolo ha determinato una riduzione significativa della temperatura già dopo 1 ora dal trattamento, con durata fino a 6h ($p < 0,001$). Il gruppo di pazienti trattati con para-

| Segnali di malessere | |
|--|--|
| Variazioni del ritmo sonno veglia | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fase di sonno ritardata ▶ Fase di sonno anticipata ▶ Risvegli notturni |
| Variazioni dell'appetito | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Mangia di meno ▶ Non assume liquidi |
| Variazioni dell'attività motoria | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Irrequietezza ▶ Agitazione ▶ Debolezza ▶ Affaticamento |
| Variazioni del tono dell'umore | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Irritabilità ▶ Rabbia ▶ Pianto |
| Variazioni delle abitudini quotidiane | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Non gioca ▶ Non mostra interessi ▶ Ricerca di conforto ▶ Non collaborativo |
| Variazioni dell'espressione del volto | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cambiamento sguardo ▶ Denti serrati ▶ Labbra arricciate ▶ Fronte corrugate ▶ Pallore/cambiamento di colorito |
| Altri segnali | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tachipnea ▶ Brividi ▶ Dolenzie diffuse |

Tabella 6

Indicatori comportamentali correlabili al malessere del bambino [DORIA, CAREDDU. ILMEDICOPEDIATRA 2019]

acetamolo (n=101) ha presentato una riduzione percentuale da 1,5 a 2,5 volte maggiore rispetto a placebo (n=102). Inoltre, l'assunzione di paracetamolo ha determinato un miglioramento del comfort del paziente ($p < 0,001$) (GUPTA 2007).

Un altro studio ha testato l'efficacia antipiretica del paracetamolo alla dose di 15 mg/kg in corso di febbre elevata. In 62 pazienti (età 4 mesi-9 anni), con temperatura rettale tra 39-40 °C, è stata riscontrata una riduzione della temperatura di circa 2 °C (TRÉLUYER JM 2001).

Una indagine clinica in doppio cieco ha confrontato l'effetto antipiretico di paracetamolo alla dose di 15 mg/kg versus ibuprofene alla dose di 10 mg/kg in 301 bambini (età 3 mesi-12 anni) con temperatura tra 38,5-40,5 °C.

Dopo trattamento con paracetamolo 15 mg/kg e ibuprofene 10 mg/kg, entrambi i gruppi presentavano una temperatura media analoga fino a 8 ore di distanza dalla somministrazione (figura 11). Inoltre, non sono state riscontrate differenze significative tra paracetamolo ed ibuprofene nel sottogruppo di pazienti con età ≤ 3 anni (n=167) e nei bambini con temperatura al basale $> 39^\circ\text{C}$ (n=81). Questi risultati dimostrano che paracetamolo alla dose di 15 mg/kg e ibuprofene alla dose di 10 mg/kg, hanno pari efficacia antipiretica con una durata dell'effetto sovrapponibile (AUTRET-LECA 2007).

In accordo al recente aggiornamento delle Linee Guida SIP, gli unici antipiretici raccomandati in pediatria sono paracetamolo e ibuprofene (CHIAPPINI 2017). Paracetamolo è il solo antipiretico che può essere utilizzato fin dalla nascita, mentre ibuprofene è indicato sopra i 3 mesi di età.

L'utilizzo del paracetamolo è inoltre più appropriato nel trattamento della febbre associato ad alcune situazioni cliniche quali la disidratazione (molto frequente nel bambino febbrile o in corso di diarrea), la varicella, la polmonite e la malattia di Kawasaki (DORIA, CAREDDU 2021).

Il rischio di disidratazione nella gestione della febbre e del dolore nei bambini non è sempre considerato, ed è ancora rilevabile l'uso improprio di ibuprofene nei bambini con malattia di Kawasaki, così come nei pazienti con polmonite e varicella (la malattia di Kawasaki non è una diagnosi comune e può essere rilevata dopo diversi giorni di febbre). Inoltre, è richiesta cautela nei soggetti con infezioni virali o batteriche acute, patologie croniche sottostanti (comorbilità), lattanti, malattie gastrointestinali, emorragie e rischio di disidratazione e gastroenterite acuta (DORIA, CAREDDU 2021).

Durante l'ultimo decennio la progressiva diffusione della somministrazione di ibuprofene nelle malattie pediatriche ha suscitato diverse preoccupazioni su possibili gravi effetti collaterali, compreso il peggioramento dei processi infettivi. Ci sono prove sufficienti per controindicare ibuprofene per la gestione dei sintomi della varicella, a causa dell'elevato rischio di NSTI (gravi infezioni necrotizzanti dei tessuti molli). Nonostante la mancanza di studi ben condotti, diversi documenti suggeriscono che l'uso pre-ospedaliero di ibuprofene può aumentare il rischio di polmonite complicata nei bambini. Pertanto, si raccomanda cautela sulla sua somministrazione nei bambini febbrili con sospetto di LRTI (infezione del tratto respiratorio inferiore) (QUAGLIETTA 2021).

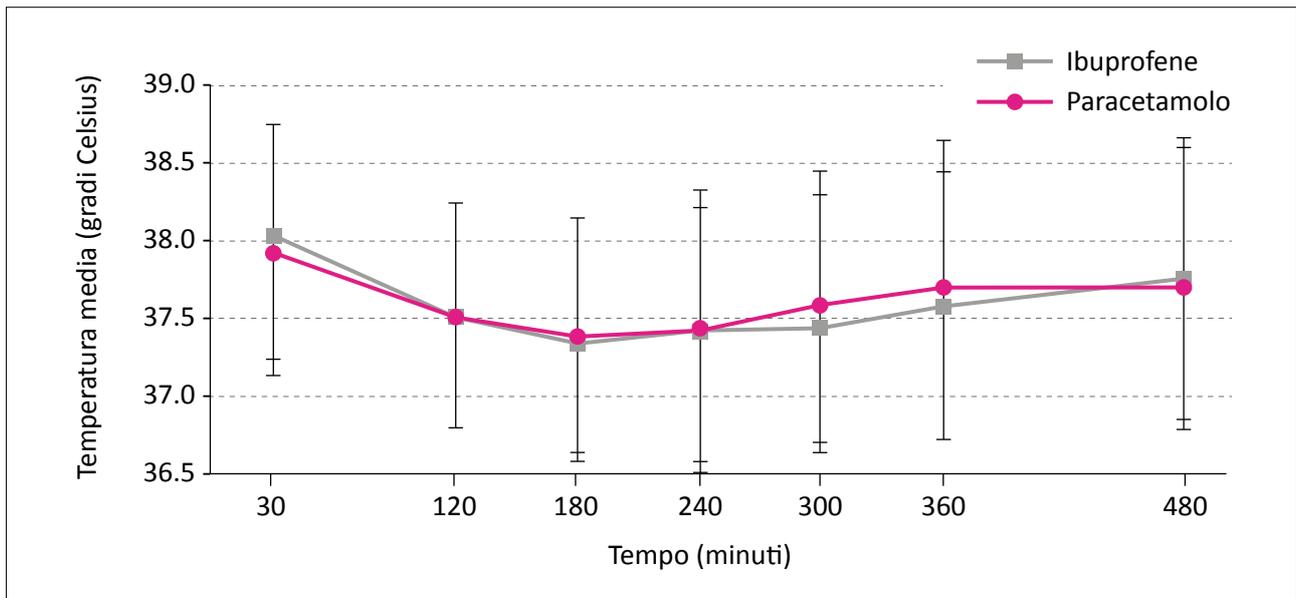


Figura 11

Equivalenza antipiretica di paracetamolo 15 mg/ kg e ibuprofene 10 mg/kg [AUTRET-LECA 2007]

Temperatura media osservata a diversi intervalli temporali in pazienti trattati con paracetamolo e ibuprofene [Intention to treat population, Autret-Leca 2007]

Riguardo l'utilizzo combinato di paracetamolo ed ibuprofene, un trial comparativo randomizzato, condotto su 99 bambini con febbre di età compresa tra 6 mesi e 12 anni, ha evidenziato che la media della temperatura timpanica nel gruppo trattato con paracetamolo *plus* ibuprofene era significativamente più bassa dopo 4 ore, rispetto al gruppo trattato con solo paracetamolo, anche se tale differenza è stata giudicata come non clinicamente rilevante. Lo studio non ha evidenziato altre differenze statisticamente significative tra il trattamento con il solo ibuprofene o il solo paracetamolo vs il trattamento combinato.

Convulsioni febbrili

Una "convulsione febbrile semplice" è una crisi convulsiva generalizzata di durata non superiore ai 15', non ripetuta nelle 24 ore, che si presenta durante un episodio di febbre non dovuto ad una affezione acuta del sistema nervoso in un bambino di età compresa tra 6 mesi e 5 anni, senza precedenti neurologici. Ha una prevalenza del 3-8% nella popolazione pediatrica, ha decorso generalmente benigno e si risolve spontaneamente entro 2-3 minuti. In caso di prima manifestazione, vi è unanime consenso, circa la necessità di una valutazione c/o Pronto soccorso. È fonte di grande spavento e preoccupazione per i genitori/caregiver, che temono il verificarsi di sequele neurologiche permanenti (NAJAF-ZADEH 2013).

Questo fenomeno è certamente uno degli aspetti che sostiene il fenomeno della *feverfobia* ed è pertanto necessario che il pediatra e il personale di assistenza forniscano corrette informazioni a riguardo ai familiari ed ai caregiver. In letteratura l'impatto degli antipiretici sulla ricorrenza degli episodi di convulsione è piuttosto dibattuta. Da una recentissima revisione sistematica della letteratura (HASHIMOTO 2021) complessivamente emerge che:

► Nel paziente con crisi convulsiva in corso di febbre il ricorso agli antipiretici non sembra ridurre il rischio di un nuovo episodio convulsivo.

Tra i vari studi analizzati soltanto un lavoro sembrerebbe osservare una riduzione della ricorrenza delle convulsioni all'interno dello stesso episodio febbrile (9,1% nel gruppo trattato con paracetamolo per via rettale ad orari fissi vs 23,5% nel gruppo trattato con placebo, $p < 0,01$). È citato un solo lavoro di confronto tra paracetamolo (10 mg/kg) ed ibuprofene (5 mg/kg) e anche in questo caso non si evince un impatto degli antipiretici sulla ricorrenza delle convulsioni, senza alcuna differenza tra i due principi attivi. Tra l'altro il gruppo di pazienti trattato con ibuprofene aveva ottenuto una maggiore riduzione dell'entità della temperatura corporea rispetto al gruppo trattato con paracetamolo, seppur di 0,5°C. Questo lascerebbe intuire che abbassare la temperatura o abbassare più efficacemente la temperatura non riduce la ricorrenza delle convulsioni.

► Nel paziente con pregressa storia clinica di convulsione febbrile il ricorso agli antipiretici per episodi febbrili successivi non sembra ridurre il rischio di nuovo episodio convulsivo.

Questi dati confermano quanto riportato dalla Cochrane più recente sul tema (*OFFRINGA M 2017*) e da altre revisioni sistematiche (*ROSENBLOOM E 2013*) analizzate nell'aggiornamento 2016 delle Linee Guida SIP sulla gestione della febbre in pediatria che riporta "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)."

Pertanto, come recitano le Linee Guida per la gestione delle convulsioni febbrili giapponesi (*NATSUME J 2017*) "l'indicazione di ricorrere all'antipiretico in questi pazienti dovrebbe essere analogo a quello dei bambini senza storia clinica di convulsione febbrile, ovvero migliorare il comfort del paziente e le condizioni generali". Senza poi dimenticarci che paraceta-

molo ed ibuprofene non sono autorizzati per la riduzione del rischio di convulsioni febbrili.

Vaccinazioni e febbre

La febbre è un frequente effetto collaterale di tutte le vaccinazioni. Nonostante ciò, 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, sia dalle Linee Guida italiane che statunitensi (*DAS 2014; PRYMULA 2014*). Sono presenti alcune indicazioni relative alla somministrazione di paracetamolo prima della somministrazione del vaccino anti-meningococco B (Bexero), per la sua nota reattogenicità, nel bambino al di sotto dei 2 anni di età (www.immune.org.nz). L'uso di antipiretici non è controindicato dalle Linee Guida per la gestione della febbre o del discomfort post vaccinazione (*DAS 2014*). Nella *tabella 7* vengono riportati i dati delle principali pubblicazioni scientifiche sulla febbre in pediatria.

| Autore | Tipo di studio | Popolazione | Trattamenti | Principali risultati |
|------------------|--|---|---|--|
| TRÉLUYER 2001 | Randomizzato in doppio cieco, gruppi paralleli | 62 pazienti (4 mesi-9 anni) Temperatura rettale 39-40 °C | Paracetamolo 15 mg/kg | Riduzione della temperatura di circa 2 °C |
| AUTRET-LECA 2007 | Doppio cieco | 301 bambini (3 mesi-12 anni) Temperatura corporea tra 38,5-40,5 °C | Paracetamolo 15 mg/kg vs ibuprofene 10 mg/kg | Pari efficacia antipiretica. Durata dell'effetto sovrapponibile |
| GUPTA 2007 | Randomizzato in doppio cieco, controllato vs placebo | N. 210 bambini (6 mesi - 6 anni) Febbre associata ad infezione non complicata delle vie aeree superiori | Paracetamolo 15 mg/kg | Riduzione della temperatura corporea dopo 1 ora dal trattamento, con durata fino a 6h (p<0,001) Riduzione da 1,5 a 2,5 volte maggiore vs placebo (n=102). Miglioramento del comfort del paziente (p<0,001) |
| ROSENBLOOM 2013 | Metanalisi | 540 bambini (6-72 mesi) con storia di convulsioni febbrili | Paracetamolo vs placebo | No differenza statisticamente significativa |
| TRIPPELLA 2019 | Comparativo randomizzato | 99 bambini (6 mesi-12 anni) con febbre | Utilizzo combinato paracetamolo e ibuprofene vs monoterapie | Differenze clinicamente non rilevanti tra i tre gruppi |

Tabella 7

Principali pubblicazioni scientifiche sulla febbre in pediatria



Paracetamolo nel dolore: dalle prove d'efficacia alla buona pratica clinica

Il dolore è un sintomo frequente in età pediatrica (traumi, ustioni, flogosi, cefalea, dolori addominali), ma nonostante questo è ancora poco valutato e spesso sottostimato e trattato in modo non adeguato (MILANI 2017). La sottostima è più frequente nei soggetti con disabilità (HAUER 2017). È ormai noto che già nel secondo trimestre di gravidanza il feto possiede le strutture anatomiche e funzionali per la percezione del dolore. Tuttavia, il completo sviluppo delle vie nocicettive (ad esempio, quelle di modulazione negativa del dolore) prosegue fino a dopo l'anno di età. Questo suggerisce che tanto più il bambino è piccolo, tanto maggiore è la sua percezione del dolore.

Oggi vi sono tutti gli strumenti diagnostici e terapeutici per una corretta gestione di questo sintomo in tutte le fasi della vita del bambino, nonché una disposizione di legge (legge n. 38, 15 marzo 2010) che sancisce il diritto del bambino a ricevere cure per il dolore. Per tale motivo, è buona pratica clinica misurare, valutare (con l'ausilio di scale algometriche validate) e trattare adeguatamente il bambino quando sente dolore (MINISTERO DELLA SALUTE 2013). Nonostante tutto ciò, la valutazione del dolore in Italia, sia nel setting ospedaliero che territoriale, non è ancora ottimale (BENINI 2018; DORIA, CAREDDU *Children* 2021).

Paracetamolo è l'analgescico non oppiaceo di riferimento per l'età pediatrica, somministrabile a partire dalla nascita per il trattamento di manife-

stazioni dolorose di media entità e di varia origine. La sua efficacia analgesica al dosaggio 15 mg/kg è stata provata in diversi quadri patologici che vedono il dolore come manifestazione sintomatologica prevalente.

Cefalea ed emicrania

In uno studio cross-over in doppio cieco, 88 bambini (di età 4-15,8 anni) con emicrania (definita come 3 attacchi di emicrania nell'arco del mese) sono stati trattati con paracetamolo alla dose di 15 mg/kg o con ibuprofene alla dose di 10 mg/kg. Dopo un'ora dall'assunzione, il 39% dei pazienti trattati con paracetamolo e il 37% dei pazienti trattati con ibuprofene ha avuto una riduzione dell'intensità del dolore di almeno 2 punti. Dopo due ore dal trattamento, per entrambi i gruppi è aumentata la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del dolore di almeno due punti: il 54% dei pazienti che hanno ricevuto paracetamolo (15 mg/kg) e il 68% dei pazienti trattati con ibuprofene (10 mg/kg). Entrambi i trattamenti sono risultati efficaci antalgici nella gestione del dolore emicranico (HAMÄLÄINEN 1997).

Una revisione sistematica dei trattamenti farmacologici nel bambino con cefalea, che ha incluso 10 trials per un totale di 1.575 pazienti (età 4-18 anni), ha confermato l'efficacia di paracetamolo e di ibuprofene (DAMEN 2005).

Dolore muscolo-scheletrico

Nel trauma muscolo-scheletrico, paracetamolo alla dose di 15 mg/kg è stato confrontato con naprossene alla dose di 5 mg/kg, entrambi somministrati 4 volte al giorno per un periodo di 5 giorni. Lo studio, in doppio cieco, ha coinvolto 77 pazienti (età 8-14 anni) che sono stati trattati farmacologicamente per il dolore e contemporaneamente con trattamento tradizionale (riposo, ghiaccio, compressione, elevazione). Le valutazioni del grado di disabilità e del dolore sono state effettuate tramite scale VAS somministrate al basale e dopo 7 giorni di trattamento). In *tabella 8* sono riportati i valori del grado di disabilità e del dolore osservati nel tempo: i dati confermano l'assenza di differenze statisticamente significative tra i due trattamenti (CUKIERNIK 2007).

In uno studio prospettico, randomizzato e controllato bambini di età compresa tra 5 e 14 anni con una frattura acuta dell'arto sono stati randomizzati a paracetamolo 15 mg/kg/dose ogni 4 ore o ibuprofene 10 mg/kg/dose ogni 8 ore. L'obiettivo principale dello studio era determinare se ibuprofene fornisce una migliore analgesia rispetto a paracetamolo per i pazienti pediatrici dimessi con fratture acute degli arti. Non sono state rilevate differenze significative negli effetti collaterali tra i due gruppi. Lo studio dimostra che nella popolazione pediatrica ambulatoriale, ibuprofene non fornisce un'analgesia migliore del paracetamolo (SHEPHERD 2009). La combinazione di effetti sul sollievo dal dolore

e sulla tollerabilità suggerirebbe l'ibuprofene come farmaco di scelta iniziale nel fornire sollievo dal dolore da dolore muscolo-scheletrico da lieve a moderato nei bambini in Pronto soccorso. I risultati ottenuti in una review suggeriscono che non ci sono prove statisticamente significative dell'agente analgesico ottimale da utilizzare (PARRI 2020).

Otite media acuta

Le Linee Guida aggiornate al 2019 per la gestione dell'otite media acuta nei bambini (AOM) dalla Società Italiana di Pediatria forniscono raccomandazioni sulla diagnosi, la prevenzione e il trattamento dell'otite media acuta nei bambini di età superiore ai 2 mesi (MARCHISIO 2019). La gestione terapeutica dell'AOM deve comportare la valutazione e il trattamento del dolore. Questa raccomandazione è stata confermata dalle Linee Guida dell'American Academy of Pediatrics in cui è stato sottolineato che il trattamento del dolore, soprattutto nelle prime 24 ore, deve essere eseguito indipendentemente dal fatto che si sia deciso di somministrare antibiotici o adottare un approccio di vigile attesa (LIEBERTHAL 2013). Il trattamento sistemico con paracetamolo 15 mg/kg/dose (fino a 4 volte al giorno) o con ibuprofene 10 mg/kg/dose (fino a 3 volte al giorno) per via orale è il trattamento di scelta. La Raccomandazione 2 riporta che il trattamento principale dell'otalgia deve essere la somministrazione di dosi adeguate di ibuprofene o pa-

| | | Paracetamolo (media ± DS) | Naprossene (media ± DS) | P |
|------------|----------|------------------------------|----------------------------|----|
| Disabilità | Basale | 7,4 ± 2,0 | 7,2 ± 1,9 | ns |
| | Giorno 7 | 1,0 ± 1,2 | 1,4 ± 1,5 | |
| | | p<0,001 | p<0,001 | |
| Disabilità | Basale | 6,8 ± 3,0 | 6,4 ± 2,7 | ns |
| | Giorno 7 | 0,7 ± 1,1 | 0,5 ± 0,9 | |
| | | p<0,001 | p<0,001 | |

ns = non significativo

Tabella 8

Equivalenza paracetamolo 15 mg/kg e naprossene 5 mg/kg [CUKIERNIK 2007]

racetamolo (forte raccomandazione positiva). L'efficacia analgesica di paracetamolo è stata inoltre dimostrata nella gestione del dolore post-operatorio, nel dolore da frattura e nel dolore in corso di faringotonsillite (MAHGOOBIFARD 2014; SHEPHERD 2009; RUPERTO 2011).

Nel documento del Ministero della Salute "Il dolore nel bambino. Strumenti pratici di valutazione e

terapia" il paracetamolo è il farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore lieve-moderato. L'associazione tra il paracetamolo e i FANS, con somministrazioni intervallate tra i due farmaci, è indicata solo nel trattamento di secondo livello del dolore (MINISTERO DELLA SALUTE 2010).

Nella *tabella 9* vengono riportati i dati delle principali pubblicazioni scientifiche sul dolore.

| Autore | Tipo di studio | Popolazione | Trattamenti | Principali risultati |
|-------------------|---|---|--|---|
| HAMÄLÄINEN 1997 | Cross-over in doppio cieco | 88 bambini (4-15,8 anni) con emicrania | Paracetamolo 15mg/kg o ibuprofene 10 mg/kg | Entrambi i trattamenti sono risultati efficaci antalgici |
| DAMEN 2005 | Revisione sistematica (10 trials) | 1.575 bambini (4-18 anni) con cefalea | Paracetamolo e ibuprofene | Efficacia di paracetamolo e ibuprofene |
| CUKIERNIK 2007 | Doppio cieco | 77 bambini (8-14 anni) con dolore muscolo-scheletrico | Paracetamolo 15 mg/kg vs naprossene 5 mg/kg | Assenza di differenze statisticamente significative tra i due trattamenti |
| SHEPHERD 2009 | Randomizzato controllato | Bambini (5-14) con frattura dell'arto | Paracetamolo 15 mg/kg vs ibuprofene 10 mg/kg | Ibuprofene non fornisce un'analgesia migliore del paracetamolo |
| RUPERTO 2011 | Doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo | 97 bambini (6-12 anni) con faringotonsillite | Paracetamolo dose singola 12 mg/kg - ketoprofene 40 mg | Sicurezza ed efficacia di una singola dose di paracetamolo o ketoprofene |
| MAHGOOBIFARD 2014 | Doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo | 60 bambini (4-12 anni) programmati per adenotonsillectomia | Paracetamolo 15 mg/kg - ibuprofene 10 mg/kg - placebo | Intensità del dolore significativamente inferiore con paracetamolo 15 mg/kg |
| PARRI 2020 | Review sistematica | Bambini e adolescenti (<19 anni) con lesioni muscolo-scheletriche | Ibuprofene | Non ci sono prove statisticamente significative dell'agente analgesico ottimale da utilizzare |

Tabella 9

Principali pubblicazioni scientifiche sul dolore in pediatria



Trattamento sintomatico in pediatria nell'era Covid-19

La pandemia di Covid-19 ha sollevato molte domande sulla somministrazione dell'ibuprofene durante la sindrome da stress respiratorio acuto causata da Sars-CoV-2. Nonostante l'iniziale preoccupazione, non è stato stabilito un nesso causale di un effetto dannoso dell'ibuprofene nei pazienti con Covid-19 e i primi articoli pubblicati hanno rassicurato almeno gli adulti. Tuttavia, in attesa di dati pediatrici reali che tengano conto del decorso più lieve dell'infezione da Sars-CoV-2 nei bambini, gli autori di una recente revisione (QUAGLIETTA-STAIANO 2021) suggeriscono di continuare a utilizzare il paracetamolo come prima scelta nei bambini con Covid-19.

Sulla base di quanto noto al momento, e al meglio delle evidenze disponibili, è stato realizzato un documento di consenso sulla gestione del Covid-19 in età pediatrica in cui si legge che «Il trattamento sintomatico è lo stesso che viene utilizzato per le comuni infezioni respiratorie e per la gastroenterite. In particolare, per la febbre e la sintomatologia dolorosa è indicato l'uso del paracetamolo. In merito all'uso dei FANS (ibuprofene), che è stato oggetto inizialmente di controversie, l'EMA, l'OMS e l'AIFA, sulla base dei risultati di studi osservazionali, non ne controindicano il possibile utilizzo (...). Come con qualsiasi farmaco, la prescrizione deve tenere conto dei benefici e dei rischi di eventi avversi noti valutati su base indivi-

duale. In particolare, l'uso dei FANS è controindicato in presenza di un presunto o documentato stato di disidratazione per il rischio aumentato di insufficienza renale (Gruppo di Lavoro su Covid-19 in Pediatria della Regione Emilia-Romagna, RE-CO-PED, 2021).

Al fine di sostenere i clinici nelle scelte terapeutiche, la Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, in accordo con la Società Italiana di Pediatria, ha sviluppato un documento sul trattamento dei bambini con COVID-19 (Consensus SITIP/SIP sulla terapia del COVID-19 in età pediatrica) (tabella 10) (VENTURINI 2020).

Le Linee Guida del Ministero della Salute hanno aggiunto nella seconda versione (aprile 2021) delle indicazioni pediatriche che prevedono in caso di necessità (febbre >38,5°C, mal di gola, cefalea, dolori articolari, ecc.), su indicazione del pediatra/medico curante, di somministrare una terapia sintomatica con paracetamolo o ibuprofene. Le raccomandazioni ad oggi pubblicate, indicano che per la febbre e la sintomatologia dolorosa è indicato l'uso del paracetamolo (ESPOSITO 2021). Considerata l'incertezza complessiva, la scarsa quantità di dati pubblicati e il decorso più lieve del Covid-19 pediatrico, si suggerisce di utilizzare la monoterapia con paracetamolo come primo antipiretico nei bambini infetti da Sars-CoV-2 tabella 10 (QUAGLIETTA 2021, VENTURINI 2020, MINISTERO DELLA SALUTE 2021).

- ▶ Per la terapia di supporto antipiretica, prediligere il paracetamolo (10-15 mg/kg/dose ogni 4-6 ore) per il trattamento della febbre >38,5°C.
- ▶ Evitare l'ibuprofene in caso di disidratazione, vomito, diarrea, in quanto è associato a un incrementato rischio di insufficienza renale.
- ▶ Alcuni autori hanno suggerito una correlazione tra l'utilizzo di ibuprofene e un decorso sfavorevole dell'infezione da Sars-CoV-2.
- ▶ Nonostante ciò, attualmente questi dati non sono confermati e l'Agenzia Europea per i Medicinali non fornisce controindicazione all'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei.

Tabella 10

Terapia del COVID-19 in età pediatrica suggerita sulla base della classificazione clinica [VENTURINI 2020]



Terapia combinata o alternata

Per quanto riguarda la febbre, in una meta-analisi recente sull'utilizzo alternato/combinato degli antipiretici in pediatria (FANS + paracetamolo) è stato evidenziato che la terapia combinata o alternata è risultata più efficace della monoterapia nella riduzione della temperatura corporea. Tuttavia, il beneficio è apparso modesto e probabilmente non clinicamente rilevante (TRIPPELLA 2019). Anche l'effetto sul discomfort infantile e sul numero di dosi di farmaci è stato modesto. Pertanto, secondo i risultati degli autori, le prove non sono abbastanza solide per incoraggiare l'utilizzo combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene rispetto alla monoterapia per il trattamento della febbre, rafforzando l'attuale raccomandazione della maggior parte delle Linee Guida internazionali.

Nello specifico, le principali Linee Guida e altre pubblicazioni scientifiche non raccomandano attualmente l'uso combinato o alternato di paracetamolo e di ibuprofene nella febbre (NICE 2013, LINEE GUIDA SIP 2013, DE MARTINO 2015, CHIAPPINI 2017).

La somministrazione combinata o alternata non è indicata poiché può indurre un maggior rischio di errori nel dosaggio (VYAS 2014).

Differente è invece l'appropriatezza d'uso combinato di paracetamolo e ibuprofene nel trattamento del dolore.

L'utilizzo di un prodotto pediatrico con una dose fissa di paracetamolo e ibuprofene può rappresentare una ulteriore opportunità terapeutica specialmente nel trattamento del dolore lieve e moderato che riconosce una componente flogistica periferica e che non viene attenuato dal paracetamolo o dall'ibuprofene da soli.

Una recente indagine sui pediatri italiani ha rilevato che per il dolore persistente lieve-moderato nei

bambini di età compresa tra 7 e 12 anni, il 7,1% prescriveva ibuprofene e paracetamolo combinati e un ulteriore 9,0% somministrava ibuprofene e paracetamolo alternati (MARSEGLIA 2019).

Storicamente, l'analgesia multimodale ha combinato oppioidi con non oppioidi come paracetamolo o un FANS. Tuttavia, vi sono numerose prove che suggeriscono l'efficacia di un'analgesia multimodale composta da non oppioidi come paracetamolo e FANS.

In particolare l'associazione di ibuprofene e paracetamolo può fornire un'analgesia aggiuntiva rispetto a entrambi i farmaci usati da soli grazie al:

- ▶ maggior effetto inibitorio sulle COX,
- ▶ inibizione della componente flogistica da parte dell'ibuprofene,
- ▶ attivazione dei vari meccanismi analgesici da parte del paracetamolo (vedi sopra).

La European Society for Paediatric Anaesthesiology raccomanda le Linee Guida pubblicate dalla Association of Pediatric Anesthetists of Great Britain and Ireland in "and Procedural Pain Management, 2nd edition" (2012). Queste Linee Guida affermano che per il dolore postoperatorio "Le combinazioni di analgesici dovrebbero essere usate a meno che non ci siano controindicazioni specifiche, per esempio; anestetici locali, oppioidi, FANS e paracetamolo possono essere somministrati in combinazione, senza superare la dose massima raccomandata".

Allo stesso modo, le Linee Guida dell'American Pain Society per la gestione del dolore postoperatorio raccomandano che sia gli adulti che i bambini ricevano paracetamolo e/o FANS come parte dell'analgesia multimodale per la gestione del dolore postoperatorio in pazienti senza controindicazioni (CHOU 2016).



Profilo di sicurezza e tollerabilità

Sulla base del meccanismo d'azione centrale, paracetamolo non presenta gli eventi avversi tipici dei FANS sull'attività inibitoria sulle prostaglandine a livello periferico. Per tale motivo paracetamolo presenta una ottima tollerabilità gastrointestinale, renale e cardiovascolare.

Quando assunto a dosi terapeutiche non si manifestano effetti indesiderati a carico del sistema epatico. In letteratura sono documentati casi di epatotossicità conseguenti ad errori nella somministrazione del medicinale quali un dosaggio eccessivo, il raddoppio della dose, la somministrazione troppo frequente, la co-somministrazione con altri farmaci contenenti paracetamolo, o un uso regolare e continuativo di paracetamolo fino a 24 giorni (RAJANAYAGAM 2015). Dosi potenzialmente tossiche di paracetamolo si associano a dosaggi di 120-150 mg/kg (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS 2001, MHRA 2011), 10 volte superiori ai dosaggi raccomandati in singola somministrazione (figura 12) (DE MARTINO 2015).

È inoltre importante ricordare che poiché i sistemi di detossificazione nel bambino sono meno attivi che nell'adulto, la tollerabilità di paracetamolo risulta migliore nel paziente pediatrico per la sua ridotta predisposizione a sintetizzare NAPQI, il metabolita tossico del paracetamolo. Ulteriore protezione del bambino dal danno epatotossico da paracetamolo può essere ricondotta alla maggior efficienza nella sintesi epatica di glutatone quale scavenger fondamentale nell'inattivazione del NAPQI (PIÑEIRO-CARRERO 2004).

La sicurezza di paracetamolo 15 mg/kg è stata, inoltre, confermata da una revisione della letteratura (DE MARTINO 2015). Negli studi analizzati, paracetamolo presenta un profilo di tollerabilità confrontabile al placebo.

Alcuni dati di letteratura hanno evidenziato un potenziale nesso causale tra assunzione di paracetamolo in gravidanza e prima infanzia, e lo sviluppo di asma e allergia (McBride 2011; Beaseley 2008). Tuttavia, a seguito di una revisione dei risultati di questi studi, già nel 2011 l'European Medicines Agency ha stabilito che non si poteva confermare alcun nesso causale tra l'assunzione di paracetamolo durante la gravidanza e la prima infanzia e la comparsa di asma (PhVWP, EMA 2011). Più recentemente è emerso che i precedenti studi erano viziati da alcuni errori metodologici (*confounding by indication, recall bias* etc.). In particolare, molti studi non hanno tenuto conto dell'impatto che le infezioni respiratorie possono avere sull'insorgenza dell'asma, in quanto è stato dimostrato che dopo correzione per tale fattore, la correlazione tra assunzione di paracetamolo durante l'infanzia e l'insorgenza di asma diminuisce (CHEELO 2015; SORDILLO 2015). Le infezioni respiratorie, invece, sono causa di un aumentato rischio di asma nei bambini (OR=3,82) (SORDILLO 2015).

A conferma di quanto sopra, un recente studio randomizzato ha dimostrato che l'utilizzo di paracetamolo, somministrato, al bisogno, alla dose di

15 mg/kg nel paziente con asma persistente lieve, non si associa ad una più alta incidenza di esacerbazione d'asma o peggioramento del controllo dell'asma, rispetto all'utilizzo, sempre al bisogno, di ibuprofene (SHEEHAN 2016).

L'utilizzo di paracetamolo o di ibuprofene non è quindi controindicato nel bambino febbrile con asma; questi farmaci non devono invece essere utilizzati nei casi noti di asma indotta da paracetamolo o da FANS (CHIAPPINI 2017). Dal punto di vista clinico-pratico, è utile ricordare che il paracetamolo può essere utilizzato anche nei bambini affetti da varicella e in quelli con disidratazione e polmonite (NICE 2013; MINISTERO DELLA SALUTE 2013; DE MARTINO 2015). Recentemente l'Agenzia Francese per la sicurezza dei medicinali, a seguito di un'indagine condotta in relazione ad un aumento di casi di gravi complicanze infettive in soggetti ai quali erano stati somministrati FANS (ibuprofene e ketopro-

fene) per il trattamento di febbre e dolore, ha consigliato di favorire l'utilizzo di paracetamolo (ANSM 2019). Durante la sindrome da distress respiratorio acuto causata da SARS-CoV2 si consiglia di continuare a utilizzare il paracetamolo come prima scelta nel corso di COVID-19 (QUAGLIETTA 2021).

La possibile correlazione tra assunzione di paracetamolo in gravidanza e comparsa di disturbi cognitivi o del comportamento nel bambino, è una eventualità ritenuta da AIFA non plausibile e non sostenuta da dati definitivi. L'utilizzo di paracetamolo in gravidanza e durante l'allattamento, in caso di effettiva necessità, continua ad essere una raccomandazione da parte dell'autorità sanitaria. Pertanto, alla luce dell'ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità di paracetamolo alle dosi consigliate, risulta pienamente giustificata la raccomandazione del suo impiego, sia come antipiretico che come analgesico, nel bambino fin dalla nascita.

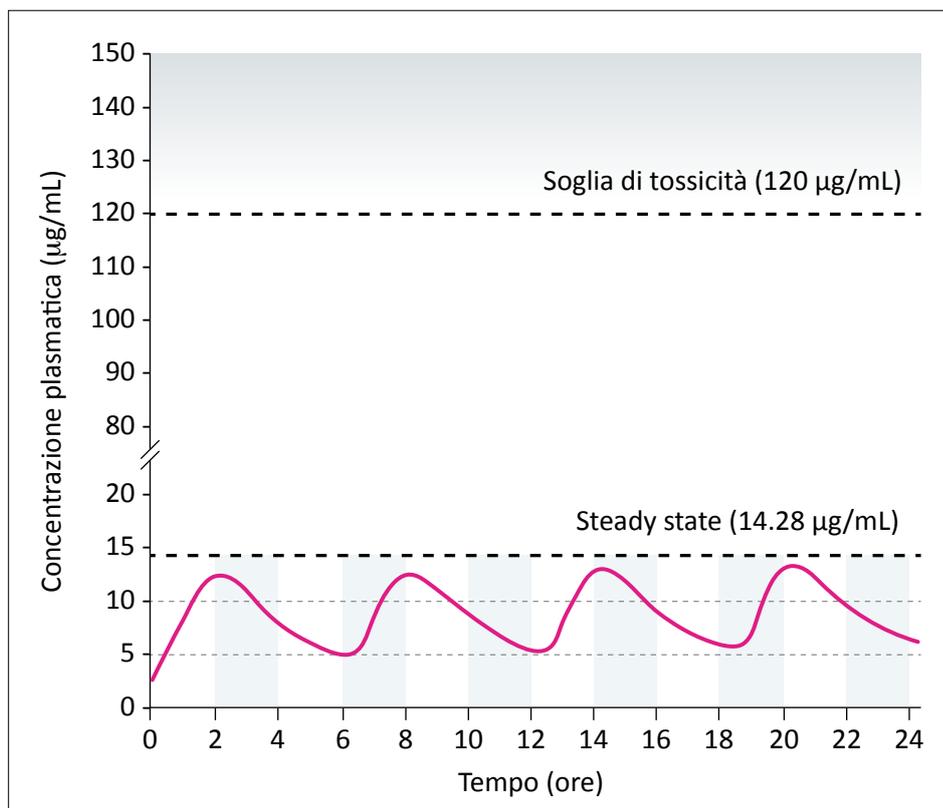


Figura 12
Curva concentrazione plasmatica-tempo
Dosi terapeutiche vs dosi tossiche di paracetamolo [DE MARTINO 2015]



Compliance: sospensione e palatabilità

È ampiamente condiviso che il successo terapeutico di ogni intervento farmacologico dipenda dalla compliance del paziente e che tale parametro rivesta una significativa criticità in ambito pediatrico. Tra i vari parametri che determinano la propensione di un paziente all'assunzione di un farmaco gioca un ruolo di primo piano la palatabilità della formulazione che lo contiene. Questo è tanto più vero in pediatria, dove l'immatunità psicologica del paziente e la sua naturale maggior tendenza a rilevare il sapore amaro sono molto spesso degli ostacoli per la corretta conduzione di una terapia. L'identificazione di soluzioni farmaceutiche che garantiscano buoni livelli di palatabilità è pertanto un elemento fondamentale in terapia pediatrica.

Le formulazioni più adatte per l'utilizzo orale in età pediatrica, per ovvie ragioni pratiche, sono gli sciroppi, le sospensioni, le gocce e i granulati. Lo sciroppo è una soluzione formata, tra gli altri, da acqua e alte concentrazioni di zucchero portando a uno spiccato gusto dolce e viscosità elevata. La concentrazione prescritta dalla Farmacopea Italiana per il saccarosio contenuto nello sciroppo è del 66,5% p/p.

Al contrario, la sospensione è un sistema eterogeneo, in cui particelle solide insolubili (con dimensioni comprese tra 0,1 e 100 micrometri) sono disperse in un mezzo disperdente liquido. Poiché ciò che incide sulla palatabilità di un farmaco è la sua effettiva solubilizzazione nella formulazione, è possibile migliorare la palatabilità di alcune preparazioni regolando il grado di solubilizzazione del farmaco stesso.

Questo lo si ottiene appunto con le sospensioni che risultano pertanto molto utili per la formulazione di sostanze con gusto sgradevole. In pratica, non si fa altro che minimizzare la quantità di farmaco in soluzione migliorando la palatabilità.

Altro significativo vantaggio delle sospensioni è quello relativo al fatto che queste ultime possono contenere un carico di farmaco maggiore rispetto alle soluzioni, riducendo, conseguentemente, il volume liquido da assumere. In ambito pediatrico, questo rappresenta un vantaggio senz'altro più importante che nel paziente adulto (*EMA 2006; LOPALCO 2020; MOREIRA 2020*)

Uno studio prospettico, osservazionale, multicentrico, è stato condotto in 10 ospedali, 8 case di cura e oltre 150 dispensari comunitari. È stata valutata l'accettabilità per 106 diversi usi di prodotti farmaceutici in età pediatrica. Tra tutte le valutazioni, ci sono state 502 segnalazioni sull'assunzione di prodotti a base di paracetamolo. Tra questi, sono stati presi in esame i 5 prodotti con >30 valutazioni. I risultati dimostrano che sia la sospensione orale che la polvere per soluzione orale, siano state accettate positivamente, sebbene la polvere per soluzione orale abbia avuto un più alto grado di riscontri negativi da parte dei pazienti. Tra questi, il 72% aveva un'età inferiore agli 8 anni (*RUIZ 2019*).

A tale riguardo è utile sottolineare come la disponibilità commerciale di formulazioni sciroppo e sospensione orale con differenti aromi possa garantire una maggior probabilità di incontrare il gusto del paziente pediatrico, a tutto vantaggio della compliance e del successo terapeutico.



Conclusioni

In conclusione, il paracetamolo rappresenta un cardine della farmacoterapia attuale. Questo perché, pur essendo usato da più di 70 anni, rimane la molecola di prima scelta nel trattamento di febbre e dolore essendo privo degli effetti collaterali dei farmaci antinfiammatori non steroidei.

Questo è ancor più vero nella popolazione pediatrica, dove condizioni di disidratazione (sudorazione, vomito e diarrea) pongono il rischio di un'insufficienza renale acuta in caso di uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei. Possiamo pertanto affermare che, proprio grazie all'originale meccanismo di azione del paracetamolo, che si traduce clinicamente nell'incapacità di inibire le COX periferiche che svolgono un ruolo protettivo gastrico e renale, l'uso di tale farmaco nella popolazione pediatrica per il trattamento di febbre e dolore garantisce tollerabilità e sicurezza supe-

riori a quelle di altre classi di farmaci inclusi gli farmaci antinfiammatori non steroidei.

Le recenti ricerche hanno inoltre chiarito le basi biochimico-tossicologiche responsabili della epatotossicità del paracetamolo, permettendo di identificare dosaggi e schemi posologici ampiamente distanti (nell'ordine di circa 10 volte) da quelli che pongono a rischio la funzionalità epatica. Peraltro, efficacia e sicurezza del paracetamolo sono ampiamente dimostrate dall'uso sicuro fin dai primi giorni di vita, uso consolidato empiricamente fin dal secolo scorso e da vari studi clinici in epoca moderna.

Le strategie farmaceutiche volte a migliorare la palatabilità delle formulazioni a base di paracetamolo, e con questa la compliance del paziente, rendono ancor più il farmaco lo strumento più indicato per il trattamento sicuro, efficace e ripetuto della febbre e del dolore nel bambino.

Bibliografia

- ▶ American Academy of Pediatrics. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001; 108(4): 1020-4.
- ▶ Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. Acetaminophen analgesia in children: placebo effect and pain resolution after tonsillectomy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 559-569.
- ▶ Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, Killander D, Lewis SE, Andersson A, Bucher B, Galzi JL, Sterner O, Bevan S, Högestätt ED, Zygmunt PM. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun* 2011; 2: 551.
- ▶ ANSM 2019. Agence Nationale de Sécurité de médicament et des produits de Santé.
- ▶ Aronoff DM and Neilson EG. Antipyretics: Mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001; 111: 304-315.
- ▶ Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 9-19.
- ▶ Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. *Paediatr Anaesth* 2012; 22 Suppl 1: 1-79.
- ▶ Bandschapp O, Filitz J, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Tropicisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study. *Pain* 2011; 152(6): 1304-10.
- ▶ Bannwarth B and Pehourcq F. Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003; 63 Special Issue 2: 5-13.
- ▶ Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372(9643): 1039-48.
- ▶ Benini F, Castagno E, Barbi E, Congedi S, Urbino A, Biban P, Calistri L, Mancusi RL. Multicentre emergency department study found that paracetamol and ibuprofen were inappropriately used in 83% and 63% of paediatric cases. *Acta Paediatr* 2018; 107(10): 1766-1774.
- ▶ Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an olddrug. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 250-275.
- ▶ Björkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M: Acetaminophen blocks spinal hyperaesthesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57: 259-264.
- ▶ Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH et al. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7130-5.
- ▶ Brett CN, Barnett SG, Pearson J. Postoperative plasma paracetamol levels following oral or intravenous paracetamol administration: a double-blind randomised controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 166-71.
- ▶ Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 2015; 19(7): 953-65.
- ▶ Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-Drug Interactions. *Oman Med J* 2011; 26(2): 77-83.
- ▶ Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, et al. 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.
- ▶ Chiappini E, Perretti A, Becherucci P, Pierattelli M, Bonsignori F, Galli L et al. Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. *BMC Pediatr* 2012; 12-97.
- ▶ Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F, Esposito S, Festini F, Galli L, Lucchesi B, Mugelli A, Marseglia GL, de Martino M; 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: 177-183.e1.
- ▶ Chiappini E, Bortone B, Galli L, de Martino M. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open* 2017; 7(7): e015404.
- ▶ 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(8): 1826-43.
- ▶ Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016; 17(2): 131-57.
- ▶ Cukiernik VA, Lim R, Warren D, Seabrook JA, Matsui D, Rieder MJ. Naproxen versus acetaminophen for therapy of soft tissue injuries to the ankle in children. *Ann Pharmacother* 2007; 41(9): 1368-74.
- ▶ Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005; 116: e295-3 02.
- ▶ Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9: e106629.
- ▶ de Martino M and Chiarugi A. Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management. *Pain Ther* 2015; 4 (2): 149-6.
- ▶ Doria M, Careddu D, Ceschin F et al. Comprendere il discomfort per il trattamento della febbre. *Il medicopediatra* 2019; 28(3): 11-23. *Int J Environ Res Public-Health* 2019; 16 (22): 4487.

- ▶ Doria M, Careddu D, Iorio R, Verrotti A, Chiappini E, Barbero GM, Ceschin F, Dell'Era L, Fabiano V, Mencacci M, Carlomagno F, Libranti M, Mazzone T, Vitale A. Paracetamol and ibuprofen in the treatment of fever and acute mild-moderate pain in children: Italian Experts' Consensus Statements. *Children (Basel)* 2021; 30; 8(10): 873.
- ▶ EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, 20 January 2010). www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence
- ▶ EMEA. Reflection paper: formulation of choice for the paediatric population. 2016. www.ema.europa.eu
- ▶ Flinn, F.B., Brodie, B.B. . The effect on the pain threshold of N-acetyl p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J Pharmacol Exp Ther* 1948; 94: 76.
- ▶ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 14 ottobre 2021. Serie generale - Numero 246. Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Tachipirina». Estratto determina AAM/PPA n. 153 del 5 ottobre 2021.
- ▶ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 1 giugno 2017 Anno 158° - Numero 1. Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Tachipirina». Estratto determina AAM/PPA n. 490 del 5 maggio 2017.
- ▶ Gruppo di Lavoro su Covid-19 in Pediatria della Regione Emilia-Romagna (RE-CO-PED). Gestione del Covid-19 in età pediatrica: documento di consenso. *Medico e Bambino* 2021; 40(2): 85-101.
- ▶ Gupta H, Shah D, Gupta P, Sharma KK. Role of paracetamol in treatment of childhood fever: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 2007; 44(12): 903-11.
- ▶ Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, Sasaki H, Takehara K, Ishiguro A, Kubota M. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2021; 180(4): 987-997.
- ▶ Hauer J, Houtrow AJ; Section on hospice and palliative medicine, council on children with disabilities. Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous system. *Pediatrics* 2017; 139(6): e20171002.
- ▶ Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 20-5.
- ▶ Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008; 22: 383-90
- ▶ Högestätt ED, Jönsson BA, Ermund A et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005; 280: 31405-12.
- ▶ Hunskaar S, Fasmer OB, Hole K: Acetylsalicylic acid, paracetamol and morphine inhibit behavioral responses to intrathecally administered substance P or capsaicin. *Life Sci* 1985; 37: 1835-1841.
- ▶ Ji P, Wang Y, Li Z, Doddapaneni S, Hertz S, Furness S, Sahajwalla CG. Regulatory review of acetaminophen clinical pharmacology in young pediatric patients. *J Pharm Sci* 2012; 101(12): 4383-9.
- ▶ Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014; 71(1): 11-23.
- ▶ Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315(1): 1-7.
- ▶ Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131: e964-e999.
- ▶ Linee Guida SIP. Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria: Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. 2013 (Management of the fever sign/symptoms in children: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, 2013. Available from URL: http://www.snlg-iss.it/cms/ files/LG_SIP_febbre.pdf f.)
- ▶ Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs* 2001; 3(11): 817-58.
- ▶ Lopalco A, Denora N. Paediatric formulation: design and development. *Int J Mol Sci* 2020; 21(19): 7118.
- ▶ Mahgoobifard M, Mirmesdagh Y, Imani F, Najafi A, Nataj-Majd M. The analgesic efficacy of preoperative oral ibuprofen and acetaminophen in children undergoing adenotonsillectomy: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Med* 2014; 4(1): e15049.
- ▶ Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One* 2010; 5(9): e12748.
- ▶ Marchisio P, Galli L, Bortone B, et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(12S Suppl): S10-S21.
- ▶ Marseglia GL, Alessio M, Da Dalt L, Giuliano M, Ravelli A, Marchisio P. Acute pain management in children: a survey of Italian pediatricians. *Ital J Pediatr* 2019; 45, 156
- ▶ Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2014; 173(4): 415-25.
- ▶ Mattia A, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 644-53.
- ▶ McBride JT. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics* 2011; 128(6): 1181-5.
- ▶ Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3(5):337-51.
- ▶ MHRA. UK Public Assessment Report. Liquid paracetamol for children: revised UK dosing instructions have been introduced. November 2011
- ▶ Milani GP, Benini F, Dell'Era L, Silvagni D, Podestà AF, Mancusi RL, Fossali Ef; PIERRE GROUP STUDY. Acute pain management: acetaminophen and ibuprofen are often under-dosed. *Eur J Pediatr* 2017; 176(7): 979-982.
- ▶ Ministero della Salute. Il dolore nel bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia. Editing: Rodrigo EditoreSrl, 2013 (Italian Ministry of Health. Pain in children: practical instruments for assessment and therapy. 2013. Available from URL: http://salute.gov.it/ imgs/C_17_pubblicazioni_1256_allegato.pdf.)
- ▶ Ministero della Salute. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 (aggiornata al 26 aprile 2021) Available from URL: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=80056&parte=1%20&serie=null>;
- ▶ Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSA IDs - a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(3): 381-388.
- ▶ Moreira M, Sarraguça M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. *Int J Pharm* 2020; 590: 119905.
- ▶ Najaf-Zadeh A, Dubos F, Hue V et al. Risk of bacterial meningitis in young children with a first seizure in the context of fever: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(1): e55270.
- ▶ Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev* 2017; 39(1): 2-9.
- ▶ NICE. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Published by the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London 2013
- ▶ Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24:63-67

- ▶ Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, Vranka K. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 6(6): CD003031.
- ▶ OMS. Linee Guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi. Edizione italiana della Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori 2014
- ▶ Parri N, Lazzeri S. Efficacy of ibuprofen in musculoskeletal post-traumatic pain in children: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15(12): e0243314.
- ▶ Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). EMA/CHMP/PhVWP/13278 3/2011 Patient Health Protection. February 2011 Issue number: 1102. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/02/WC500102322.pdf
- ▶ Pini LA, Vitale G, Ottani A, Sandrini M. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(2): 934-40.
- ▶ Piñeiro-Carrero VM, Piñeiro EO. Liver. *Pediatrics* 2004; 113(4 Suppl): 1097-106.
- ▶ Poirier MP, Collins EP, McGuire E. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr* 2010; 49: 530-4.
- ▶ 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. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 1993-2004.
- ▶ Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol - An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020; doi: 10.1111/1440-1681.13392.
- ▶ Quaglietta L, Martinelli M, Staiano A. Serious infectious events and ibuprofen administration in pediatrics: a narrative review in the era of COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr* 2021; 47(1): 20.
- ▶ 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.
- ▶ Rawlins MD, Henderson DB, Hijab AR. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11:283-6.
- ▶ RCP «Tachipirina» 120 mg/5 ml sciroppo. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000219_012745_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
- ▶ RCP «Tachipirina» 100 mg/ml gocce orali, soluzione. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000219_012745_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
- ▶ RCP «Tachipirina» 120 mg/5 ml sospensione orale.
- ▶ Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizure in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Pediatr Neurol* 2013; 17: 585-8.
- ▶ Ruiz F, Vallet T, Dufaÿ Wojcicki A, Belissa É, Fontan JE, de Pontual L, Nathanson S, Chevallier A, Laribe-Caget S, Boudry V. Dosage form suitability in vulnerable populations: A focus on paracetamol acceptability from infants to centenarians. *PLoS One* 2019; 14(8): e0221261.
- ▶ Ruperto N, Carozzino L, Jamone R, Freschi F, Piccolo G, Zera M et al. A randomized, double blind, placebo- controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians. *Ital J Pediatr* 2011, 37: 48.
- ▶ Sahajwalla CG, Ayres JW. Multiple-dose acetaminophen pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 1991; 80(9): 855- 60.
- ▶ Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Bacharier LB, Cabana MD, Covar R, Holguin F, Lemanske RF Jr, Martinez FD, Pongracic JA, Beigelman A, Baxi SN, Benson M, Blake K, Chmiel JF, Daines CL, Daines MO, Gaffin JM, Gentile DA, Gower WA, Israel E, Kumar HV, Lang JE, Lazarus SC, Lima JJ, Ly N, Marbin J, Morgan WJ, Myers RE, Olin JT, Peters SP, Raissy HH, Robison RG, Ross K, Sorkness CA, Thyne SM, Wechsler ME, Phipatanakul W; NIH/NHLBI AsthmaNet. Acetaminophen versus Ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2016; 375(7): 619-30.
- ▶ 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.
- ▶ Sordillo JE, Scirica CV, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Bunyavanich S, Camargo CA Jr, Weiss ST, Gold DR, Litonjua AA. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(2): 441-8.
- ▶ Spooner JB, Harvey JG The history and usage of paracetamol. *J Int Med Res* 1976; 4(4 Suppl): 1-6.
- ▶ Sullivan JE, Farrar HC, Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 580-7.
- ▶ Temple AR, Temple BR, Kuffner EK. Dosing and antipyretic efficacy of oral acetaminophen in children. *Clin Ther* 2013; 35(1361-75): e1-45.
- ▶ Temple AR, Zimmerman B, Gelotte C, Kuffner EK. Comparison of the efficacy and safety of 2 acetaminophen dosing regimens in febrile infants and children: A report on 3 legacy studies. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017; 22(1): 22-32.
- ▶ Temple AR. Review of comparative antipyretic activity in children. *Am J Med* 1983; 75(5A): 38-46.
- ▶ Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA et al. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 617-38.
- ▶ Tréluyer JM, Tonnelier S, d'Athis P, Leclerc B, Jolivet-Landreau I, Pons G. Antipyretic efficacy of an initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15-mg/kg maintenance dose. *Pediatrics* 2001; 108(4): E73.
- ▶ Trippella G, Ciarcia M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing controversies: an update review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *Front Pediatr* 2019; 7: 217.
- ▶ Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Donà D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, Nicolini G, Bianchini S, Krzysztofiak A, Galli L, Villani A, Castelli-Gattinara G; Italian SITIP-SIP SARS-Cov-2 pediatric infection study group. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1): 139.
- ▶ 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(1): 25-31.
- ▶ Yin HS, Parker RM, Sanders LM, Dreyer BP, Mendelsohn AL, Bailey S, Patel DA, Jimenez JJ, Kim KA, Jacobson K, Hedlund L, Smith MC, Maness Harris L, McFadden T, Wolf MS. Liquid Medication Errors and Dosing Tools: A Randomized Controlled Experiment. *Pediatrics* 2016; 138(4): e20160357.
- ▶ World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illness.2012. Available from URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120_Guidelines.pdf
- ▶ www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population
- ▶ www.immune.org.nz
- ▶ www.tachipirina.it

Contributo non condizionato



ANGELINI
PHARMA