

Mattia Doria¹, Domenico Careddu¹,
Flavia Ceschin¹, Maria Libranti¹,
Valentina Perelli², Monica Pierattelli¹,
Elena Chiappini³

¹ Pediatra di Famiglia, Federazione Italiana Medici Pediatri; ² Psicologa-psicoterapeuta, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa; ³ SOD Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

Comprendere il *discomfort* per il trattamento appropriato della febbre



PREMESSA

Pur essendo disponibili linee guida nazionali e internazionali sulla gestione della febbre in età pediatrica e adolescenziale, persistono alcune pratiche inappropriate sia da parte dei genitori e di chi si occupa del bambino (*caregivers*) sia da parte degli operatori sanitari sia dei farmacisti. Lo sforzo di gestire la febbre con il preminente obbiettivo di riportare il bambino a una condizione di normotermia può condurre alla scelta di farmaci inappropriati per la gestione del sintomo, come i cortisonici, oppure alla combinazione od alternanza di trattamenti antipiretici non necessari. Da oltre 35 anni si è diffuso il concetto di *fever-phobia* per descrivere l'ansia nei confronti della febbre che in parte è causata dalla sovrabbondante e persistente diffusione, aumentata anche dall'utilizzo dei social media, di informazioni non basate su evidenze scientifiche. È sempre importante, quindi, che il Pediatra continui a fornire un'adeguata informazione ai genitori per valutare la comparsa di segni e sintomi di un'eventuale patologia severa sottostante e per indagare lo stato di malessere del bambino piuttosto che concentrarsi solo sul grado della temperatura.

Le linee guida, infatti, suggeriscono di trattare il paziente febbrile soltanto in caso di *discomfort* (malessere); tuttavia, non essendo presente in letteratura una definizione chiara e univoca di *discomfort*, l'approccio al paziente febbrile si è sempre concentrato principalmente sull'abbassamento della temperatura corporea.

Ecco perché un chiarimento delle dimensioni del disagio del bambino febbrile e degli strumenti utili a valutarlo aiuterebbe a rendere operativa la raccomandazione secondo la quale è opportuno che sia il malessere associato alla febbre a guidare la necessità di un trattamento con antipiretico¹.

OBBIETTIVO

Obiettivo di questo "expert opinion paper" è condividere una definizione di *discomfort* e un metodo per valutarlo, utile per migliorare la gestione nel bambino febbrile e per promuovere l'adesione alle linee guida da parte di sanitari e *caregivers*.

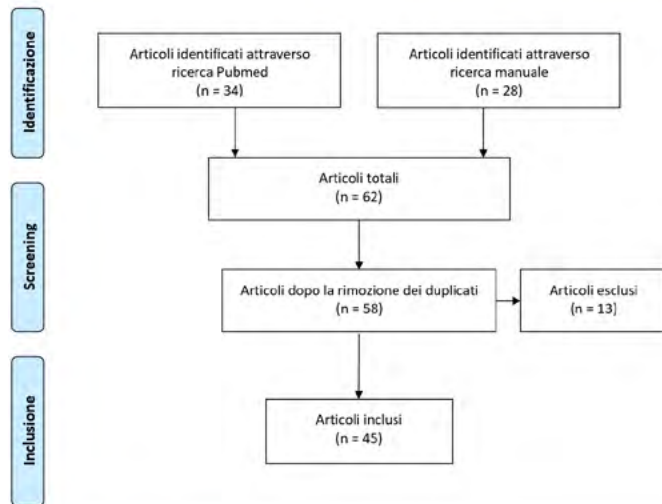
METODI

Per affrontare la tematica in oggetto che ha come *target* principale l'Assistenza Primaria (*Primary Health Care*), è stata utilizzata la metodologia della *narrative literature review*. Dunque, per realizzare il seguente lavoro, è stata condotta una ricerca all'interno della principale banca dati di medicina e scienze affini, Pubmed, utilizzando la seguente stringa di ricerca:

fever[MeSH Terms] AND *children*[MeSH Terms] AND *discomfort*[Title/Abstract] AND ("2000/01/01"[PDat]: "2019/06/24"[PDat]) AND (English[lang] OR Italian[lang])

Parallelamente è stata effettuata anche una ricerca manuale.

Sono stati applicati filtri specifici alla ricerca: pubblica-

Figura 1.**Albero della selezione delle evidenze scientifiche.**

zioni degli ultimi 19 anni, in lingua inglese o italiana, che comprendessero solo soggetti di età compresa tra i 3 mesi e i 18 anni. Si è deciso di escludere la popolazione 0-3 mesi poiché, in caso di febbre, in questa fascia di età è consigliabile uno stretto monitoraggio del paziente e l'eventuale valutazione in *setting* ospedaliero.

Vengono altresì esclusi gli articoli riguardanti comorbidità quali tumori, patologie cardiovascolari, immunodeficienza, interventi chirurgici e post-operatorio, patologie nefro-epatiche, febbre tifoide, tonsillectomia. I risultati della nostra ricerca hanno condotto a 45 articoli coerenti con i criteri di inclusione ed esclusione, le cui caratteristiche vengono specificate nell'**Allegato A**.

DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La febbre è il sintomo più comune in Pediatria, rappresentando la principale causa di *triage* telefonico e la ragione di oltre il 30% di tutte le visite pediatriche². La febbre è definita come un incremento della temperatura corporea centrale al di sopra dei limiti di normalità che, per le linee guida italiane e in accordo alla definizione pratica fornita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), equivale a una temperatura compresa tra 36,5 e 37,5°C misurata a livello ascellare³. Benché sia ben acquisito il concetto che l'aumento

della temperatura corporea rappresenti un meccanismo fisiologico e benefico per contrastare le infezioni, che ne sono la causa più frequente in età pediatrica, l'alterata percezione del "rischio" correlato alla febbre continua a persistere nell'opinione comune e coinvolge non solo genitori/*caregivers*, ma anche medici, farmacisti e operatori sanitari.

La preoccupazione per un aumento della temperatura nel bambino può essere comprensibile in funzione del fatto che essa potrebbe essere, anche solo potenzialmente, il segno di una patologia grave; l'ansia eccessiva in presenza di un rialzo termico, tuttavia, è ingiustificata e controproducente e rischia di determinare ulteriore stress nel bambino sottoposto a misurazioni ravvicinate della temperatura e di comportare un intervento terapeutico non necessario, inappropriato e talvolta rischioso per la salute (aumento degli effetti collaterali).

Sono numerosi gli studi che rivelano come il fenomeno della "fever-phobia" sia la reale guida ansiogena responsabile di comportamenti errati¹ e il principale ostacolo all'applicazione delle raccomandazioni delle linee guida³. La fobia della febbre è, peraltro, un problema comune a livello internazionale, indipendente dal tipo di organizzazione dei sistemi sanitari e dalla tipologia dell'assistenza erogata, ed è un argomento che tutti i Pediatri, in ogni parte del mondo, affrontano in maniera crescente nonostante le evidenze oramai disponibili sull'argomento. Seppure negli anni le conoscenze sulla gestione del bambino con febbre siano migliorate, i comportamenti continuano a conformarsi assai poco alle linee guida: molti genitori/*caregivers* continuano a utilizzare i tradizionali mezzi fisici e a somministrare farmaci antipiretici con indicazioni e posologia inappropriate²; d'altro canto, la mancanza di indicazioni universalmente condivise dalle comunità scientifiche, favorisce la diffusione, anche tra gli operatori sanitari, di pratiche discrepanti rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida².

Per esempio, sebbene le linee guida italiane ne sconsiglino l'uso, in letteratura non vi è unanime accordo sull'utilizzo dei mezzi fisici per abbassare la febbre⁴. Spugnature con acqua o alcool, immersioni in acqua fredda, clisteri freddi o applicazione di borse di ghiac-

cio, non agendo sul set point ipotalamico, riducono solo temporaneamente e modestamente la temperatura ($-0,2^{\circ}\text{C}$) a fronte di un rischio di effetti collaterali anche gravi (irritabilità, pianto, aumento paradossale della temperatura corporea, brividi scuotenti, ipoglicemia, coma o decesso per uso di alcool etilico o isopropilico) ⁵; tali metodiche rappresentano tuttavia pratiche ancora molto diffuse, spesso finalizzate al contenimento dell'ansia del genitore o dell'operatore.

Per questo nasce l'esigenza universale di una comunicazione forte, univoca e coerente sulla gestione del bambino con febbre ⁶⁻⁸; sono necessari programmi educativi puntuali focalizzati sull'importanza di considerare la febbre come meccanismo filogeneticamente adattativo e che aiutino a definire e identificare sintomi e segni di oggettiva pericolosità, distinguendoli da quelli meno significativi, spostando l'attenzione dall'entità del rialzo febbrile all'effettivo malessere del bambino. Una corretta informazione deve raggiungere chiunque si occupi di bambini, ovvero medici, operatori sanitari, farmacisti, insegnanti, genitori e *caregivers* in generale, passando dall'obiettivo ansiogeno di raggiungere la normotermia a quello di una gestione adeguata e razionale della condizione generale e del comfort del bambino.

Poiché è noto che i comportamenti e le credenze dei genitori possono essere notevolmente influenzati dall'atteggiamento dei Pediatri, diventano fondamentali gli interventi educativi finalizzati alla corretta gestione del bambino febbrile attuati precocemente nel *setting* di assistenza primaria ⁹.

IL DISCOMFORT NEL BAMBINO CON FEBBRE

Le linee guida sulla gestione della febbre (Canada, Francia, USA, UK, Italia, OMS) concordano sulla necessità e sull'importanza di valutare il livello di *discomfort* che deve essere considerato l'unico vero razionale della farmacoterapia sintomatica.

Non esiste, tuttavia, in letteratura una chiara descrizione di tale stato e l'esperienza clinica mette in luce che il grado di malessere negli stati di malattia, e in particolare quelli febbrili, può variare molto nella sua espressività e intensità, da livelli modesti di disagio a marcato senso di malessere. Un recente studio mostra

che le variazioni comportamentali nel bambino sono indipendenti dall'aumento del valore della temperatura corporea e che alcuni bambini continuano normalmente a giocare come sempre o manifestano solo una lieve stanchezza anche con temperature molto elevate, mentre altri mostrano esternazioni più importanti di disagio con rialzi termici più modesti ¹⁰.

Gli studi presenti in letteratura non permettono di individuare una definizione univoca di *discomfort*, poiché i parametri presi in considerazione e gli ambiti in cui vengono studiati sono molto variabili; la maggior parte della produzione scientifica prende in considerazione aspetti "generici", come il nervosismo, il fastidio, il dolore, la paura, la noia, la stanchezza ¹¹ o si riferisce a funzioni di base come il sonno, l'alimentazione e il livello di attività ¹². Altri Autori individuano anche elementi come la mancanza di iniziativa o di vivacità, la presenza di disturbi dell'umore, il lamento fino al pianto inconsolabile o la riduzione delle relazioni sociali e la perdita generale di interesse ¹³⁻²⁰.

Quasi tutti gli studi esaminati utilizzano informazioni raccolte dai genitori, mentre sono relativamente pochi i tentativi di costruzione di scale osservative per la valutazione oggettiva del *discomfort*, che invece viene incluso come parametro all'interno di lavori sulla valutazione del dolore nel bambino in condizioni cliniche complesse (malattie oncologiche, croniche, condizioni acute che richiedono ospedalizzazione o indagini procedurali invasive) ¹¹. In un solo lavoro ¹⁰ sono stati studiati i cambiamenti comportamentali nel bambino con febbre, cercando di individuare le componenti cliniche e la loro relazione con la febbre.

Inoltre, gli studi incentrati sulla febbre nel bambino si sono occupati del *discomfort* prevalentemente in relazione alle modalità di intervento e cura senza averne fornito una definizione univoca.

Certamente una valutazione quantitativa del malessere è più complessa rispetto alla rilevazione della temperatura corporea; la stima e definizione del malessere del bambino con febbre può non essere semplice, sia per la mancanza di riferimenti chiari e definiti, sia per il rischio di un'interpretazione eccessivamente soggettiva e poco affidabile su cui potrebbe inserirsi anche un'asimmetria informativa nel rapporto medico-paziente.

Gli studi in ambito della psicologia dello sviluppo possono offrire alcuni riferimenti per individuare e definire il livello di malessere espresso da un bambino in caso di stato febbrile. Condivisione generale è che i segnali aspecifici di distress più frequenti nel bambino riguardino:

- cambiamenti sul piano comportamentale;
- cambiamenti dell'umore;
- alterazioni del ritmo sonno-veglia, dell'alimentazione, del livello di attività, degli interessi, del gioco;
- comparsa di manifestazioni di irritabilità e agitazione, lamentele, pianto;
- ritiro o disfunzionalità nelle modalità di interazione sociale.

Ciò che davvero è rilevante per valutare situazioni di disagio è tuttavia un sostanziale cambiamento del funzionamento abituale del bambino, sia rispetto alle tappe di sviluppo tipico che in relazione alle caratteristiche individuali e temperamentali ²¹.

Le modalità con cui un bambino manifesta il proprio disagio sono legate a diversi fattori che vanno tenuti in considerazione nella valutazione soggettiva: età, sesso, livello di sviluppo cognitivo, cultura di appartenenza, paura, credenze e rappresentazione della malattia, vissuti emotivi, personalità, componenti familiari, ambiente in cui vive e la reazione del contesto al suo *discomfort*. Esistono, inoltre, differenze individuali dovute alla diversa sensibilità e al diverso temperamento e, in presenza di una sintomatologia dolorosa associata a febbre, è d'obbligo considerare le variazioni dei vissuti emotivi, i processi mentali e le manifestazioni comportamentali messe in atto da ciascun individuo. Nei bambini più piccoli è più difficile individuare i sintomi del malessere, in quanto si osserva un'oggettiva difficoltà nel comunicare un disagio (perché in età pre-verbale o perché meno in grado di indicare le proprie sensazioni) ed è, quindi, necessario interpretare segnali più macroscopici e generali, per lo più di tipo comportamentale, quali ad esempio l'irritabilità, la riduzione dell'attività o iperattività, la riduzione dell'appetito, le alterazioni del ritmo sonno-veglia. Nel bambino in età scolare, nel quale è più semplice identificare alcuni elementi clinici, quali il dolore muscoloscheletrico diffuso o la cefalea che accompagnano spesso il rialzo febbrile,

non vanno sottovalutati vissuti emotivi o paure correlate alla malattia che possono interferire con la segnalazione dei sintomi (minimizzazione o esagerazione del disagio o del dolore, paura di essere medicalizzato). La famiglia ha poi un'influenza notevole sulla manifestazione e valutazione del disagio del bambino. Fattori rilevanti nella lettura del disagio del bambino possono essere legati a fattori socioculturali, ma possono intervenire nell'interpretazione del malessere anche la storia familiare e clinica, i bisogni e le paure dei genitori, aspetti emotivi, lo stile di *coping* familiare, la rappresentazione della malattia ed infine la qualità della relazione medico-paziente.

Partendo da queste considerazioni appare importante definire che cosa si intenda per *discomfort* del bambino febbrile in senso descrittivo e operativo e valutare se possa rappresentare un'entità misurabile attraverso uno strumento sintetico, pratico, con un linguaggio sufficientemente comunicativo che possa essere utilizzato dai Pediatri e compreso dai genitori e dai *caregivers*. In questo contesto occorre tener presente che va differenziata la ricerca dei segnali di *discomfort*, finalizzata alla gestione della febbre, da quella dei sintomi specifici che attengono, invece, al processo di riconoscimento della causa della febbre e determinano l'orientamento clinico e l'intervento terapeutico specifico, al fine di garantire un percorso clinico adeguato e una precoce identificazione di situazioni di emergenza. Cefalea e artromialgie, in quanto espressioni di dolore, seguiranno uno specifico percorso di gestione, indipendentemente dalla correlazione a uno stato febbrile. È altresì importante lo sviluppo di un approccio che eviti il rischio di medicalizzare eccessivamente il *discomfort*.

Tenendo conto dell'evidenza clinica e degli studi presenti in letteratura si possono isolare alcuni indicatori comportamentali rilevanti e tipici, valutabili in senso generale e facilmente identificabili nei termini di una variazione significativa delle normali abitudini del bambino, partendo dalle informazioni che si possono raccogliere dai *caregivers*.

Dunque, macroscopicamente appare utile considerare innanzitutto parametri quali la variazione del ritmo sonno-veglia, la variazione dell'appetito, dell'attività motoria, del tono dell'umore, delle abitudini quotidiane

TABELLA I.

Segnali di malessere del bambino febbrile.

Segnali di malessere	Variazioni del ritmo sonno-veglia	Fase di sonno ritardata
		Fase di sonno anticipata
		Risvegli notturni
	Variazioni dell'appetito	Mangia di meno
		Non assume liquidi
	Variazione dell'attività motoria	Irrequietezza
		Agitazione
		Debolezza
		Affaticamento
	Variazione del tono dell'umore	Irritabilità
		Rabbia
		Pianto
	Variazione nelle abitudini quotidiane	Non gioca
		Non mostra interessi
		Ricerca di conforto
		Non collaborativo
	Variazione dell'espressione del volto	Cambiamento sguardo
		Denti serrati
		Labbra arricciate
		Fronte corrugata
Pallore/cambiamento colorito		
Altri segnali	Tachipnea	
	Brividi	
	Dolenzie diffuse	

e altri segnali; ciascuna dimensione può comprendere diverse ulteriori valutazioni, che possono favorire la comunicazione con i *caregivers*.

A tal scopo, viene di seguito proposta una tabella (Tab. I) utile nella pratica clinica per il riconoscimento dei segnali di malessere.

Il miglioramento della capacità dei genitori e *caregivers* nel riconoscimento e nel monitoraggio dei segnali di malessere può permettere una migliore gestione della febbre raggiungendo il duplice obiettivo di salvaguardarne la sua natura benefica evitando trattamenti inappropriati o non necessari e di intervenire, quindi, solo in caso di malessere poco governabile dai sistemi di accudimento familiare.

USO RAZIONALE DEGLI ANTIPIRETICI

Nonostante i pochi dati specifici di letteratura a riguardo del trattamento dello stato di *discomfort* del bambino con febbre²²⁻²⁴, il paracetamolo appare lo strumento farmacologico maggiormente indicato e raccomandato, sia in termini di sicurezza ed efficacia, sia in quanto in grado di ridurre il disagio del bambino, portando a un miglioramento sintomatico precoce in corso di malattia febbrile.

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 a infezione non complicata delle vie aeree superiori. L'assunzione di 15 mg/kg di paracetamolo ha determinato un miglioramento del comfort del paziente ($p < 0,001$). Dopo 6 ore dal trattamento sono migliorati lo stato di attività (60%), l'allerta (58%), l'umore (36%), l'appetito (20%) e l'assunzione di liquidi (22%) ($p < 0,001$)²².

Paracetamolo e ibuprofene sono attualmente gli unici farmaci raccomandati per il trattamento della febbre in età pediatrica. Paracetamolo è il principio attivo di riferimento per l'età pediatrica per la gestione del sintomo febbre, nonché l'unico indicato fin dalla nascita. Ibuprofene è indicato a partire dai 3 mesi d'età.

Numerosi studi confermano l'efficacia dei due antipiretici, se utilizzati alle dosi corrette².

L'aggiornamento 2016 delle linee guida della Società Italiana di Pediatria per un'ottimale gestione della febbre in età pediatrica, raccomanda la somministrazione di paracetamolo alla dose di 15 mg/kg ogni 6 ore fino a un massimo di 60 mg/kg/die. Nel neonato e nel lattante fino a 3 mesi è appropriato un dosaggio prossimo ai 10 mg/kg/dose, fino a un massimo di 40 mg/kg/die. Le stesse linee guida raccomandano, qualora venga utilizzato ibuprofene, un dosaggio di 10 mg/kg/dose fino a 3 somministrazioni al giorno (dosaggio terapeutico 20-30 mg/kg/die).

In uno studio di confronto tra i due farmaci¹⁸ alle dosi raccomandate dalle linee guida, ovvero ibuprofene alla dose di 10 mg/kg/dose e paracetamolo alla dose di 15 mg/kg/dose, è stata osservata equivalente efficacia e tollerabilità.

È da notare, tuttavia, che recentemente l'Agenzia

Francese per la Sicurezza dei Medicinali (*Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des Produits de Santé*) ha condotto un'indagine di farmacovigilanza in relazione all'aumento di segnalazioni di gravi complicanze infettive a seguito dell'assunzione di ibuprofene e ketoprofene usati per il trattamento della febbre o del dolore in età pediatrica. Per tale motivo, a fronte del rischio di complicanze infettive associate all'uso dei FANS, l'ANSM consiglia a *caregivers* e operatori sanitari di favorire l'uso di paracetamolo²⁵. Peraltro, già nel 2010 il *working group* pediatrico AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) aveva raccomandato cautela sull'uso dei FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) nei bambini a causa del rischio di tossicità (trattamenti farmacologici, vomito, stato di disidratazione); è raccomandata cautela in casi di grave insufficienza epatica o renale o in soggetti con malnutrizione grave. La pratica dell'uso combinato o alternato di antipiretici è, inoltre, ancora oggetto di discussione e spesso abusata: le linee guida italiane sconsigliano l'utilizzo abbinato di paracetamolo e ibuprofene a causa della scarsità degli studi disponibili a riguardo, della mancanza di dati sulla sicurezza dell'uso in combinazione o alternato²⁶ e dello scarso vantaggio clinico potenzialmente ottenibile. Inoltre, l'indicazione all'uso combinato e alternato può aumentare la preoccupazione del genitore senza tradursi in un reale vantaggio per il bambino.

Il paracetamolo rimane, dunque, l'antipiretico di fiducia dei *caregivers* e dei pediatri italiani: i risultati di una *survey* condotta nel 2012 indica il paracetamolo come prima scelta per la gestione della febbre da parte dei pediatri italiani (98,3%), preferenzialmente per via orale²⁷. Questo dato è stato confermato da un'indagine più recente, in cui l'82,3% dei *responders* (Pediatri di famiglia, ospedalieri e *caregivers*) ha ritenuto il paracetamolo orale come il farmaco di prima linea per la gestione della febbre, motivando la scelta con la migliore tollerabilità rispetto ad ibuprofene a parità di efficacia²⁸.

CONCLUSIONI

Le linee guida sulla gestione della febbre in età evolutiva suggeriscono di trattare il paziente febbrile soltanto in caso di *discomfort* (malessere). Tuttavia, non essendo

presente in letteratura una definizione chiara e univoca di *discomfort*, l'approccio prevalente al paziente febbrile è ancora orientato a perseguire principalmente l'obiettivo di abbassare la temperatura con la somministrazione dell'antipiretico oltre un determinato *cut-off*. Benché sia stato ben recepito il concetto che l'aumento della temperatura corporea rappresenta un meccanismo fisiologico e benefico per contrastare le infezioni, che ne sono la causa più frequente in età pediatrica, l'alterata percezione del "rischio" correlato alla febbre continua a persistere nell'opinione comune e coinvolge non solo genitori/*caregivers*, ma anche medici, farmacisti e operatori sanitari.

Gli studi presenti in letteratura non permettono di individuare una definizione univoca di *discomfort*, poiché i parametri presi in considerazione e gli ambiti in cui vengono studiati sono molto variabili.

Ciò che davvero è rilevante per valutare situazioni di disagio è tuttavia un sostanziale cambiamento del funzionamento abituale del bambino, sia rispetto alle tappe di sviluppo tipico, che in relazione alle caratteristiche individuali e temperamentali.

Tenendo conto dell'evidenza clinica e degli studi presenti in letteratura si possono isolare alcuni indicatori comportamentali rilevanti e tipici, valutabili in senso generale e facilmente identificabili nei termini di una variazione significativa delle normali abitudini del bambino, partendo dalle informazioni che si possono raccogliere dai *caregivers*.

Dunque, macroscopicamente appare utile considerare innanzitutto parametri quali la variazione del ritmo sonno-veglia, la variazione dell'appetito, dell'attività motoria, del tono dell'umore e delle abitudini quotidiane; ciascuna dimensione può comprendere diverse ulteriori valutazioni, che possono favorire la comunicazione con i *caregivers*.

È indispensabile un coinvolgimento operativo esteso (medici, farmacisti, operatori sanitari e *caregivers*) sull'obiettivo principale del trattamento della febbre del bambino, ovvero il sollievo dal malessere indotto dal rialzo febbrile e non l'abbassamento della temperatura corporea oltre un determinato *cut off*².

Occorre sostenere i genitori e i *caregivers* nel ridurre la medicalizzazione dei sintomo/segno febbre ma al

tempo stesso nel non rischiare di medicalizzare i segni di malessere quando essi possano essere gestiti e contenuti da un adeguato stile di accudimento familiare evitando di investire nel farmaco quando non necessario.

Bibliografia

- 1 Bertille N, Purssell E, Hjelm N, et al. *Symptomatic management of febrile illnesses in children: a systematic review and meta-analysis of parents' knowledge and behaviors and their evolution over time*. *Front Pediatr* 2018;6:279.
- 2 Chiappini E, Bortone B, Galli L, et al. *Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II*. *BMJ Open* 2017;7:e015404. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015404>.
- 3 Chiappini E. *La gestione della febbre in età pediatrica*. Edit-Symposia Pediatria & Neonatologia 2/2018.
- 4 Barberi S, Bona G, Capecchi E, et al. *La gestione di febbre e dolore in età pediatrica. Una guida pratica per l'ambulatorio del pediatra*. *Pediatria Preventiva & Sociale* 2017;XII(Suppl):7-40. www.sipps.it/pdf/editoriale/GestioneFebbreDolore.pdf.
- 5 Meremikwu M, Oyo-Ita A. *Physical methods for treating fever in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004264.
- 6 Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al. *Risultati di un questionario distribuito a 644 genitori di bambini di età 0-6 anni di 12 scuole del comune di Lastra a Signa, marzo-giugno 2010*.
- 7 Choi AR, Kim JS. *Fever phobia: a survey of children's parents in a pediatric outpatient clinic*. *Child Health Nurs Res* 2014;20:113-22.
- 8 Spiers JA, Enarson MC, Ali S, et al. *Beliefs and expectations of canadian parents who bring febrile children for medical care*. *Pediatrics* 2012;130:e905. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2140>.
- 9 Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al. *Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children*. *BMC Pediatr* 2012;12:97. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-97>.
- 10 Corrad F, Copin C, Wollner A, et al. *Sickness behavior in febrile children is independent of the severity of fever. An observational, multicenter study*. *PLoS One* 2017;12:e0171670.
- 11 Staphorst M, Benninga M, Bisschoff M, et al. *The child's perspective on discomfort during medical research procedures: a descriptive study*. *BMJ Open* 2017;7:e016077.
- 12 Kanabar D. *A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever*. *Drugs* 2014;14:45-55.
- 13 Dantzer R, Kelley KW. *Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior*. *Brain Behav Immun* 2007;21:153-60.
- 14 Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, et al. *Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin*. *Lancet* 1991;337:591-4.
- 15 McIntyre J, Hull D. *Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever*. *Arch Dis Child* 1996;74:164-7.
- 16 Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, et al. *Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever*. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:367-71.
- 17 Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. *Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.
- 18 Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. *Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study*. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2205-11.
- 19 Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, et al. *Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children*. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:907-11.
- 20 Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. *Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial*. *BMJ* 2008;337:a130215.
- 21 Guarino A. *Psiconcologia dell'età evolutiva*. Ericson ed. 2006.
- 22 Gupta H, Shah D, Gupta P, et al. *Role of paracetamol in treatment of childhood Fever: a double-blind randomized placebo-controlled trial*. *Indian Pediatr* 2007;44:903-11.
- 23 Cranswick N, Coghlan D. *Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years*. *Am J Ther* 2000;7:135-41.
- 24 de Martino M, Chiarugi A. *Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management*. *Pain Ther* 2015;4:149-68. <https://doi.org/10.1007/s40122-015-0040-z>.
- 25 ANSM 2019 (Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des Produits de Santé). https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf.
- 26 Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, et al. *Prescribing controversies: an updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children*. *Front Pediatr* 2019;7:217. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00217>.
- 27 Chiappini E, D'Elia S, Mazzantini R, et al. *Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey*. *BMC Pediatr* 2013;13:210. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-210>.
- 28 Raffaelli G, Orenti A, Gambino M, et al. *Fever and pain management in childhood: healthcare providers' and parents' adherence to current recommendations*. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:pii:E499. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050499>.

ALLEGATO A

Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca Pubmed).

N.	Titolo	Autori	Rivista/anno di pubblicazione	Riferimenti	Incluso/escluso	Definizione di <i>discomfort</i> (inclusi)
1	Diagnostic accuracy of pediatric atypical appendicitis: Three case reports	Wang ZH, Ye J, Wang YS, et al.	Medicine (Baltimore) 2019	doi: 10.1097/MD.00000000000015006. PMID: 30921220	Escluso: appendicite	
2	Knowledge, attitudes and misconceptions of Italian healthcare professionals regarding fever management in children	Chiappini E, Cangelosi AM, Becherucci P, et al.	BMC Pediatr 2018	doi: 10.1186/s12887-018-1173-0. PMID: 29914424	Incluso	Pianto prolungato, irritabilità, attività ridotta, appetito ridotto, sonno disturbato
3	Principles, practices and knowledge of clinicians when assessing febrile children: a qualitative study in Kenya	Hoof AM, Ripp K, Ndenga B, et al.	Malar J 2017	doi: 10.1186/s12936-017-2021-7. PMID: 28931399	Escluso: malaria	
4	Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a systematic literature review	Narayan K, Cooper S, Morphet J, et al.	J Paediatr Child Health 2017	doi: 10.1111/jpc.13507. PMID: 28437025	Incluso	Qualsiasi dolore, irritabilità, pianto o stress osservati nei bambini
5	Sickness behavior in feverish children is independent of the severity of fever. An observational, multicenter study	Corrad F, Copin C, Wollner A, et al.	PLoS One 2017	doi: 10.1371/journal.pone.0171670. PMID: 28278190	Incluso	Tendenza a irritarsi, arrabbiarsi, lamentarsi, piangere, cambiare espressione facciale
6	A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in Children	Kanabar DJ.	Inflammopharmacology 2017	doi: 10.1007/s10787-016-0302-3. PMID: 28063133	Incluso	Tosse, raffreddore, mal d'orecchie, febbre
7	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	Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al.	J Pediatr 2017	doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.043. PMID: 27810155	Incluso	Febbre, reazioni locali, convulsioni febbrili
8	Healthcare professionals approach paediatric fever in significantly different ways and fever phobia is not just limited to parents	Martins M, Abecasis F	Acta Paediatr 2016	doi: 10.1111/apa.13406. PMID: 26998922	Incluso	Convulsioni, irritabilità, disidratazione
9	Cochrane in context: Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children	Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al.	Evid Based Child Health 2014	doi: 10.1002/ebch.1979. PMID: 25236310	Incluso	Febbre, sintomi associati a 24 e 48 ore, dolore
10	Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children	Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al.	Evid Based Child Health 2014	doi: 10.1002/ebch.1978. PMID: 25236309	Incluso	Dolore, sintomi associati alla febbre, stress, giorni lontani dall'asilo nido, attività ridotta, riduzione dell'appetito e sonno disturbato
11	A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever	Kanabar D.	Drugs R D 2014	doi: 10.1007/s40268-014-0052-x. PMID: 24916274	Incluso	Desiderio di mangiare o bere ridotto, sintomo e comportamento generale influenzato

(continua)

Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca Pubmed) (segue).

N.	Titolo	Autori	Rivista/anno di pubblicazione	Riferimenti	Incluso/escluso	Definizione di <i>discomfort</i> (inclusi)
12	Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey	Chiappini E, D'Elmos S, Mazzantini R, et al.	BMC Pediatr 2013	doi: 10.1186/1471-2431-13-210. PMID: 24350822	Incluso	Malessera, irritabilità, pianto prolungato, segni di infezione
13	Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children	Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al.	Cochrane Database Syst Rev 2013	doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2. PMID: 24174375	Incluso	Ridotta attività, riduzione dell'appetito e sonno disturbato
14	Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice	Teller J, Ragazzi M, Simonetti GD, Lava SA.	Acta Paediatr 2014	doi: 10.1111/apa.12464. PMID: 24127699	Escluso: <i>discomfort</i> inteso come piccolo disagio associato all'uso di termometri timpanici	
15	Clinical and laboratory features of viral hepatitis A in children	Blechová Z, Trojáněk M, Kynčl J, et al.	Wien KlinWochenschr 2013	doi: 10.1007/s00508-012-0316-9. PMID: 23358879	Escluso: epatite	
16	Pediatric urinary tract infection: does the evidence support aggressively pursuing the diagnosis?	Newman DH, Shreves AE, Runde DP	Ann Emerg Med 2013	doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.034. PMID: 23312370	Escluso: infezioni del tratto urinario	
17	Are temporal artery temperatures accurate enough to replace rectal temperature measurement in pediatric ED patients?	Reynolds M, Bonham L, Gueck M, et al.	J Emerg Nurs 2014	doi: 10.1016/j.jen.2012.07.007. PMID: 23142099	Escluso: <i>discomfort</i> inteso come disagio fisico e psicologico associato alla misurazione della temperatura rettale	
18	Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, Web-based survey	Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, et al.	Clin Ther 2012	doi: 10.1016/j.clinthera.2011.12.002. PMID: 22218087	Escluso: un questionario per descrivere la gestione dei bambini con la febbre; mancante la definizione di <i>discomfort</i>	
19	Performance of non-contact infrared thermometer for detecting febrile children in hospital and ambulatory settings	Chiappini E, Sollai S, Longhi R, et al.	J Clin Nurs 2011	doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03565.x. PMID: 21492277	Escluso: <i>discomfort</i> inteso come disagio associato al metodo di misurazione della temperatura	
20	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	Chiappini E, Principi N, Longhi R, et al.	Clin Ther 2009	doi: 10.1016/j.clinthera.2009.08.006. PMID: 19808142	Incluso	Pianto prolungato, irritabilità, riduzione dell'attività, riduzione dell'appetito e sonno disturbato
21	Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial	Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, et al.	Health Technol Assess 2009	doi: 10.3310/hta13270. PMID: 19454182	Incluso	Dolore, angoscia, pianto

(continua)

Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca Pubmed) (segue).

N.	Titolo	Autori	Rivista/anno di pubblicazione	Riferimenti	Incluso/escluso	Definizione di <i>discomfort</i> (inclusi)
22	Comparative effectiveness of tepid sponging and antipyretic drug versus only antipyretic drug in the management of fever among children: a randomized controlled trial	Thomas S, Vijaykumar C, Naik R, et al.	Indian Pediatr 2009	PMID: 19242030	Incluso	Pianto, irrequietezza e irritabilità
23	Clinical and radiological features of generalized lymphangiomatosis	Wong CS, Chu TY.	Hong Kong Med J 2008	PMID: 18840914	Escluso: linfangiomatosi	
24	Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial	Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C, et al.	BMJ 2008	doi: 10.1136/bmj.a1490. PMID: 18782838	Incluso	Attività ridotta, appetito ridotto e sonno disturbato
25	Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial	Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al.	BMJ 2008	doi: 10.1136/bmj.a1302. PMID: 18765450	Incluso	Attività ridotta, appetito ridotto e sonno disturbato
26	Tepid sponging plus dipyron versus dipyron alone for reducing body temperature in febrile children	Alves JG, Almeida ND, Almeida CD.	Sao Paulo Med J 2008	PMID: 18553033	Incluso	Pianto, tremori, irritabilità
27	When the child has a fever	BMJ Group.	Drug Ther Bull 2008	doi: 10.1136/dtb.2008.03.0005. PMID: 18337462	Incluso	Mialgia o mal di testa
28	Hyper-reactive malarial splenomegaly: rare cause of pyrexia of unknown origin	Verma S, Aggarwal A.	Indian J Pediatr 2007	PMID: 17476089	Escluso: splenomegalia malarica	
29	'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers	Betz MG, Grunfeld AF.	Eur J Emerg Med 2006	PMID: 16679875	Incluso	Malessere, vomito
30	Childhood illnesses and the use of paracetamol (acetaminophen): a qualitative study of parents' management of common childhood illnesses	Lagerlöv P, Helseeth S, Holager T.	Fam Pract 2003	PMID: 14701898	Incluso	Dolore
31	Evidence on the use of paracetamol in febrile children	Russell FM, Shann F, Curtis N, et al.	Bull World Health Organ 2003	PMID: 12856055	Incluso	Condizioni dolorose
32	Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol	Oborilová A, Mayer J, Pospíšil Z, et al.	J Pain Symptom Manage 2002	PMID: 12551812	Escluso: pazienti oncologici	
33	Management of the child with fever	Robertson J.	Collegian 2002	PMID: 12054395	Escluso: comparazione dell'efficacia dell'uso combinato o singolo approccio di spugnature e paracetamolo	
34	Antipyretics in children	Chandra J, Bhatnagar SK	Indian J Pediatr 2002	PMID: 11876124	Escluso: raccomandazioni per il modo migliore per controllare la temperatura	

Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca manuale).

N.	Titolo	Autori	Rivista, anno di pubblicazione	Riferimenti	Definizione di discomfort o motivo di inclusione
1	Fever phobia: a survey of children's parents in a pediatric outpatient clinic	Choi AR, Kim JS	Child Health Nurs Res 2014	doi: 10.1186/s12887-015-0475-8	Brividi, ipoglicemia, coma e morte
2	ANSM 2019 (Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des Produits de Santé)	ANSM - Comité technique de pharmacovigilance	2019	https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf	Segnalazioni di gravi complicanze infettive a seguito dell'assunzione di ibuprofene e ketoprofene usati per il trattamento della febbre o del dolore in età pediatrica
3	Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever	Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, et al.	Eur J Clin Pharmacol 1997	PMID: 9049576	Pianto, espressione facciale anormale, comportamento anormale del bambino
4	Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study	Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA	Curr Med Res Opin 2007	doi: 10.1185/030079907X223323	Comfort inteso come comportamento generale e grado di sollievo. Efficacia e tollerabilità equivalenti di ibuprofene (10 mg/kg) e paracetamolo (15 mg/kg) nei bambini con febbre
5	Symptomatic management of febrile illnesses in children: a systematic review and meta-analysis of parents' knowledge and behaviors and their evolution over time	Bertille N, Pursell E, Hjelm N, et al.	Front Pediatr 2018	doi: 10.3389/fped.2018.00279	<i>Fever-phobia</i>
6	La gestione di febbre e dolore in età pediatrica	Barberi S, Bona G, Capecchi E, et al.	Supplemento 2017;XIII(3)	https://www.sipps.it/pdf/editoriale/GestioneFebbreDolore.pdf	Gestione del bambino con febbre
7	Risultati di un questionario distribuito a 644 genitori di bambini di età 0-6 anni di 12 scuole del comune di Lastra a Signa	Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al.	2010		Gestione del bambino con febbre
8	Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children	Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al.	BMC Pediatr 2012	doi: 10.1186/1471-2431-12-97	Disidratazione e convulsioni
9	Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II	Chiappini E, Bortone B, Galli L, et al.	BMJ Open 2017	doi: 10.1136/bmjopen-2016-015404	Obiettivo principale del trattamento della febbre del bambino è il sollievo dal malessere indotto dal rialzo febbrile e non l'abbassamento della temperatura corporea

(continua)

Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca manuale) (segue).

N.	Titolo	Autori	Rivista, anno di pubblicazione	Riferimenti	Definizione di discomfort o motivo di inclusione
10	La gestione della febbre in età pediatrica	Chiappini E	Edit-Symposia Pediatría & Neonatología 2/2018		Definizione della febbre come temperatura compresa tra 36,5 e 37,5°C misurata a livello ascellare
11	Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years	Cranswick N, Coghlan D	Am J Ther 2000	PMID: 11319581	Paracetamolo come trattamento di prima scelta per l'analgesia e l'antipireisi nei bambini
12	Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior	Dantzer R, Kelley KW	Brain Behav Immun 2007;21:153-60	doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.006	Perdita di appetito, sonnolenza, astinenza dalle normali attività sociali, febbre, dolori alle articolazioni e affaticamento
13	Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management	de Martino M, Chiarugi A	Pain Ther 2015;4:149-68	doi: 10.1007/s40122-015-0040-z. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26518691	Paracetamolo mostra un rischio inferiore di eventi avversi rispetto ai FANS ed è indicato per l'uso nei bambini di tutte le età
14	Psiconcologia dell'età evolutiva	Guarino A	Ericson ed. 2006	NA	Cambiamento del funzionamento abituale del bambino (tappe di sviluppo e caratteristiche individuali e temperamental)
15	Role of paracetamol in treatment of childhood fever: a double-blind randomized placebo-controlled trial	Gupta H, Shah D, Gupta P, et al.	Indian Pediatr 2007	PMID: 18175843	Efficace effetto antipiretico di paracetamolo con rapido miglioramento dei sintomi nei bambini con malattia febbrile senza prolungamento della durata della febbre o eccessivi effetti avversi
16	Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin	Kramer MS, Naimark LE, Roberts-BraEuer R, et al	Lancet 1991	doi: 10.1016/0140-6736(91)91648-e	Prurito, ridotta attività, ridotta appetito
17	Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children	Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, et al	Clin Pediatr (Phila) 2008	doi: 10.1177/0009922808319967	Riduzione significativa della febbre con regime alternato di paracetamolo e ibuprofene
18	Physical methods for treating fever in children	Meremikwu M, Oyo-lta A	Cochrane Database Syst Rev 2003	PubMed PMID: 12804512	Riduzione della temperatura mediante mezzi fisici

(continua)

Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca manuale) (*segue*).

N.	Titolo	Autori	Rivista, anno di pubblicazione	Riferimenti	Definizione di discomfort o motivo di inclusione
19	Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever	McIntyre J, Hull D	Arch Dis Child 1996	doi: 10.1136/adc.74.2.164	Efficacia e tollerabilità dell'ibuprofene paragonabile al paracetamolo nel trattamento della febbre nei bambini piccoli
20	Fever and pain management in childhood: health-care providers' and parents' adherence to current recommendations	Raffaelli G, Orenti A, Gambino M, et al.	Int J Environ Res Public Health 2016	doi: 10.3390/ijerph13050499. PMID: 27187436	Mal di gola associato a faringotonsillite
21	Antipyretic treatment in young children with fever	Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA	Arch Pediatr Adolesc Med 2006	doi: 10.1001/archpedi.160.2.197	Efficacia del regime di trattamento alternativo di paracetamolo e ibuprofene rispetto alla monoterapia nella riduzione della febbre nei neonati e nei bambini
22	Beliefs and expectations of Canadian parents who bring febrile children for medical care	Spiers JA, Enarson MC, Ali S, et al.	Pediatrics 2012	doi: 10.1542/peds.2011-2140	Diminuzione dell'interesse per le attività, l'energia, l'appetito, il bere e la minzione
23	The child's perspective on discomfort during medical research procedures: a descriptive study	Staphorst M, Benninga M, Bisschoff M, et al.	BMJ Open 2017	doi: 10.1136/bmjopen-2017-016077	Nervosismo, fastidio, dolore, paura, noia, stanchezza
24	Prescribing controversies: an updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children	Trippella G, Ciarcia M, de Martino M, Chiappini E	Front Pediatr 2019	doi: 10.3389/fped.2019.00217	L'efficacia della terapia combinata o alternata di paracetamolo e ibuprofene nel ridurre la temperatura corporea rispetto alla monoterapia non sembra essere clinicamente rilevante

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.