

La gestione della febbre nel bambino: istruzioni per l'uso

Mauro Calvani*, Maurizio Pizzoli**

*Divisione Pediatrica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

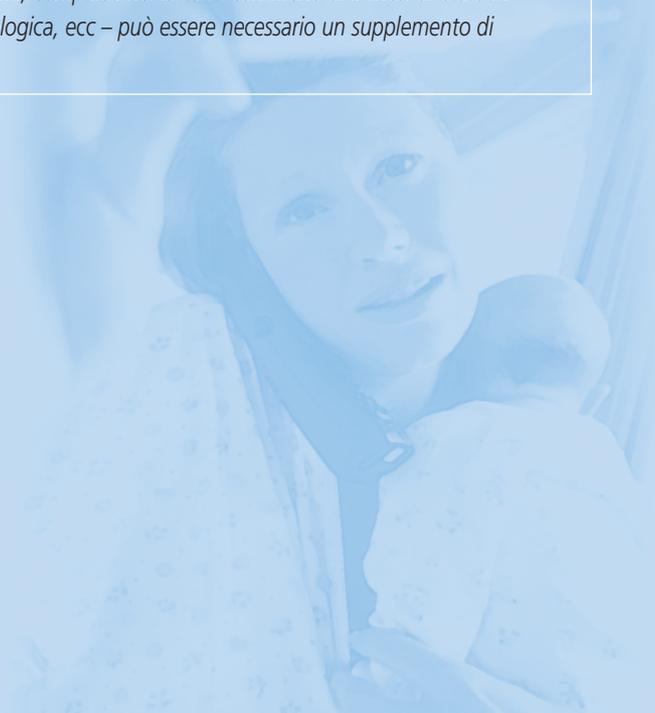
**Divisione di Pediatria, Ospedale S. Camillo, Rieti

ABSTRACT

La febbre, considerata per molto tempo una reazione di difesa utile all'organismo, è un meccanismo biologico di origine molto antica, la cui funzione è ancora parzialmente ignota. E' spesso causa di allarme e di paura per i genitori e motivo ricorrente di visita agli ambulatori e al Pronto Soccorso.

Partendo dal presupposto che la stessa definizione di febbre è controversa – perché la temperatura corporea dipende da molti fattori, tra cui il ritmo circadiano, la temperatura ambientale, l'esercizio fisico e anche la sede di misurazione –, è importante che il pediatra chiarisca ai genitori, durante le visite di controllo, il significato delle febbre, i metodi di misurazione più idonei nelle diverse situazioni e il trattamento più adeguato.

A questo proposito è bene ricordare che esiste un meccanismo regolatorio che impedisce l'elevazione della temperatura al di sopra dei 41°C e che, nella maggior parte dei casi, la febbre è una reazione fisiologica dell'organismo, che spesso non necessita di alcun trattamento. Solo in casi particolari – associazione ad altri sintomi, comparsa nei lattanti con meno di 3 mesi di età o in bambini con alterata risposta immunologica, ecc – può essere necessario un supplemento di indagine.



Dossier

FEBBRE

OBIETTIVI DEL DOSSIER

- 1 Accennare ai principali meccanismi fisiologici che determinano la comparsa della febbre
- 2 Indicare le diverse modalità di misurazione della febbre
- 3 Indicare quali sono i principali vantaggi o svantaggi della febbre
- 4 Valutare l'utilità e i limiti dei metodi di antipiresi fisica e della terapia farmacologia della febbre
- 5 Proporre un protocollo di comportamento nei confronti del bambino con febbre

CONCETTI CHIAVE

- 1 Anche in Italia, come negli Stati Uniti, è molto diffusa nella popolazione una fobia della febbre
- 2 Nella febbre l'innalzamento della temperatura corporea fa seguito all'innalzamento del set point ipotalamico, ovvero di quel livello di temperatura corporea che l'ipotalamo fissa come normale
- 3 Nella ipertermia, a differenza che nella febbre, la temperatura corporea si eleva al di sopra, e nonostante, il set point fissato dall'ipotalamo
- 4 La febbre è causata dalla liberazione di alcune interleuchine, prodotte dai macrofagi stimolati
- 5 Definire con precisione la temperatura oltre la quale si può parlare di febbre è difficile perché la temperatura corporea non ha un cut-off ma un range di normalità, peraltro variabile in funzione di una molteplicità di fattori
- 6 Nella pratica si può parlare di febbre se la temperatura corporea supera i 37-37,2°C se misurata a livello ascellare, oltre 37,6°C - 38,0°C se misurata a livello rettale
- 7 Il termometro a mercurio può ancora costituire uno strumento utile alla rilevazione della temperatura in regione ascellare, nel bambino collaborante
- 8 Quando è necessaria una rilevazione particolarmente accurata della temperatura, o nel bambino non collaborante, è indicata la rilevazione a livello rettale, con termometri a mercurio o digitali
- 9 La febbre è una risposta fisiologica "regolata" dal termostato ipotalamico, e per tale motivo solo raramente supera la temperatura di 41°C
- 10 La febbre moderata (< 39°C) favorisce molte risposte immunologiche
- 11 Non esiste un motivo urgente che imponga il trattamento di tutti gli stati febbrili, né la necessità di riportare sempre la temperatura corporea a livelli normali
- 12 I genitori spesso interpretano la febbre come la malattia e non come un sintomo della malattia
- 13 La terapia antipiretica è indicata per diminuire la temperatura quando questa superi i 39°C e/o per risolvere il malessere e gli altri sintomi che accompagnano lo stato febbrile
- 14 Due trial randomizzati hanno dimostrato che gli antipiretici non sembrano avere un ruolo nel prevenirne le recidive delle convulsioni febbrili
- 15 La dose consigliata di paracetamolo è 10-15 mg/kg dose ogni 4-5 ore, non superando la dose di 65 mg/kg/die nel bambino. Dosi non molto superiori (>90 mg/kg/die) sono in grado di determinare danno epatico
- 16 La via di somministrazione da preferire è quella orale, mentre la via rettale va riservata solo a particolari situazioni che rendono difficile o controindicata la via orale
- 17 L'ibuprofene, alla dose di 7,5-15 mg/kg/die, suddiviso in tre somministrazioni, può essere considerato una valida alternativa al paracetamolo
- 18 Non vi è alcuna indicazione nell'alternare o associare paracetamolo e ibuprofene
- 19 La antipiresi fisica non sembra particolarmente utile nella febbre, anche se elevata
- 20 I suggerimenti sulla gestione della febbre sono utili per ridurre la paura della febbre nei genitori, ma andrebbero dati in occasione di visite di controllo

La gestione della febbre nel bambino: istruzioni per l'uso

Mauro Calvani*, Maurizio Pizzoli**

*Divisione Pediatrica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

**Divisione di Pediatria, Ospedale S. Camillo, Rieti

La febbre è sempre stata considerata una reazione difensiva, utile all'organismo, sin dai tempi di Ippocrate e fino a quando, nella metà del XIX secolo Claude Bernard dimostrò che aumentando la temperatura di 5-6 gradi con il riscaldamento era possibile indurre rapidamente la morte negli animali da esperimento. Da allora si è insinuato il dubbio che la febbre potesse essere pericolosa e che quindi fosse utile o in alcuni casi necessario un trattamento antipiretico. Con il passare del tempo questo dubbio è divenuto per i genitori una certezza, tanto che oggi la febbre è certamente la principale causa di consultazione per un pediatra, e ricorre molto frequentemente anche tra le motivazioni addotte per giustificare un accesso al Pronto Soccorso pediatrico. D'altra parte la febbre è certamente una evenienza piuttosto frequente in età pediatrica, in specie nei primi anni di vita, verificandosi mediamente 3-4 volte l'anno, ma con una ampia variabilità da bambino a bambino, soprattutto nei primi anni di vita: in una nostra casistica di circa 650 bambini affluiti presso un ambulatorio pediatrico allergologico, venivano riferiti mediamente $2,4 \pm 2,3$ nel primo anno di vita, $4,0 \pm 2,6$ nel secondo e $4,5 \pm 2,4$ nel terzo (1).

Per i genitori la comparsa della febbre è causa di allarme anche perché nella gran parte dei casi è essa stessa ritenuta sinonimo di malattia: è esperienza comune che se il bambino ha la febbre i genitori chiamano frequentemente e accettano volentieri una terapia mentre se è apiretico spesso interrompono la terapia assegnata e lo considerano guarito. Nella gran parte dei casi focalizzano tutta la loro attenzione sulla febbre, sul cui andamento riferiscono puntigliosamente, mentre trascurano spesso di riferire altri sintomi assai più allarmanti, perché indicativi di possibile infezione batterica grave, per i quali potrebbe essere certo più necessario un intervento.

Che negli Stati Uniti esista una vera fobia per la febbre fu evidenziato già quasi 25 anni fa da Barton Schmitt (2), che evidenziò come oltre il 90% delle madri ritenessero che la febbre potesse determinare complicazioni, che in oltre il 60% erano ritenute serie (e tra queste il 45% indicava un danno cerebrale e l'8% addirittura la morte), e che il 20% riteneva potessero verificarsi già a una temperatura di 38,9°C. A distanza di 20 anni, nel 2001, la situazione non è migliorata molto: un recente studio di Crocetti ha

Bibliografia

1) Calvani M Jr, Alessandri C, Bonci E. Fever episodes in early life and the development of atopy in children with asthma. *Eur Respir J* 2002;20:391-6l.

2) Schmitt BD. Fever phobia. Misconceptions of parents about fever. *AJDC* 1980;134:176-81.

LIVELLI DI TEMPERATURA CONSIDERATI ELEVATI DAI GENITORI DI 140 BAMBINI AFFLUITI PRESSO IL PRONTO SOCCORSO E GLI AMBULATORI DELL'AZIENDA OSPEDALIERA S. CAMILLO - FORLANINI (ROMA)

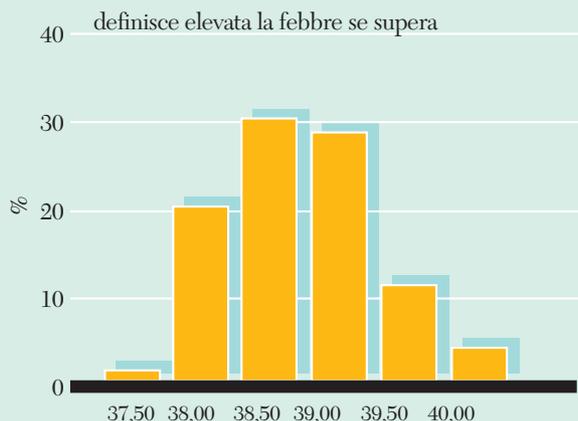


Figura 1

LIVELLO DI PREOCCUPAZIONE PER LA FEBBRE ESPRESSO DAI GENITORI DI 140 BAMBINI AFFLUITI PRESSO IL PRONTO SOCCORSO E GLI AMBULATORI DELL'AZIENDA OSPEDALIERA S. CAMILLO - FORLANINI (ROMA)

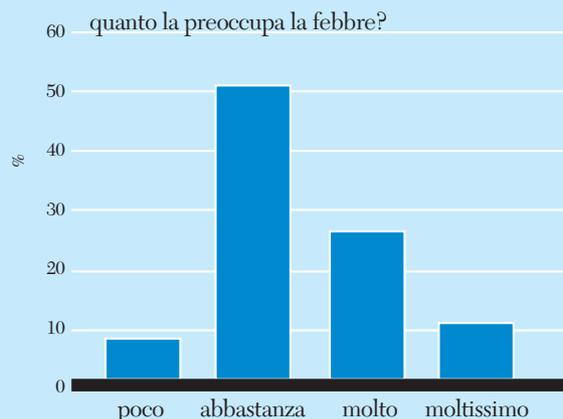


Figura 2

Bibliografia

3) Crocetti M, Moghbeli N, Servint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107: 241-46.

4) Dinarello CA. Endogenous pyrogens. *Methods Enzymol* 1988;163:495-510.

mostrato che la gran parte delle paure sono tuttora presenti: oltre il 50% di 340 genitori sono molto preoccupati per la febbre. Tra le complicanze sono ora più temute le convulsioni (nel 32% dei casi) ma tuttora la si ritiene possibile causa di danno cerebrale (nel 21% dei casi) o di morte (nel 14% dei casi). D'altra parte le stesse madri riferiscono che le loro conoscenze circa la febbre derivano nella metà dei casi da ciò che il medico (o la *nurse*) gli hanno riferito, mentre nell'altra metà le informazioni sono state fornite soprattutto da amici, parenti o da riviste (3).

Anche in Italia la febbre è certamente motivo di allarme: somministrando un questionario simile a circa 140 genitori di bambini che affluivano consecutivamente presso il Pronto Soccorso o gli Ambulatori Pediatrici dell'Ospedale S.

Camillo de Lellis di Roma, abbiamo potuto accertare che circa il 30% dei genitori riferisce di essere molto preoccupato a causa delle complicanze della febbre, e il 10% addirittura *moltissimo* preoccupato. Tra le complicanze più temute ci sono le convulsioni (nell'80,9% dei casi), ma anche la disidratazione (40,1%) e il delirio (3,7%): solo il 6,3% teme come possibile complicanza l'insorgenza di danni permanenti e solo 4/142 (2,8%) la morte.

È quindi evidente che esiste una diffusa opinione che la febbre possa essere causa di complicanze e che la terapia antipiretica possa ridurne la evenienza, è vero? Vediamo quali sono effettivamente le problematiche correlate alla febbre e quale dovrebbe essere la corretta gestione di un bambino con febbre.

FISIOLOGIA DELLA FEBBRE

La febbre si verifica per un complesso meccanismo adattativo, che coinvolge il sistema autonomo, neuroendocrino e comportamentale, usato da quasi tutti i vertebrati come risposta della fase acuta

a uno stimolo immunologico.

Normalmente la temperatura corporea viene regolata dall'ipotalamo, in particolare dai nuclei dell'area preottica, che provvedono a mantenere costante la

nostra temperatura, equilibrando finemente i processi metabolici che portano alla produzione di calore e quelli che ne determinano la dispersione. Gli stessi meccanismi entrano in azione nel corso della risposta febbrile, determinando una elevazione della temperatura corporea (**tabella I**). Nella febbre infatti l'innalzamento della temperatura corporea fa seguito all'innalzamento del *set point* ipotalamico, ovvero di quel livello di temperatura corporea che l'ipotalamo fissa come normale, e che tende a mantenere contrastando l'esposizione al calore o al freddo. Questo differenzia la febbre dalla **ipertermia**, dove invece la temperatura corporea si eleva al di sopra, e nonostante, il *set point* fissato dall'ipotalamo, a causa di condizioni che ostacolano o impediscono i meccanismi di compenso ipotalamico (per esempio la termodispersione), questo si verifica per una eccessiva esposizione al calore esogeno, come nel colpo di calore o per iperproduzione di calore endogeno, come nella sindrome della ipertermia maligna (**tabella II**).

Inizialmente si riteneva che la febbre fosse causata dalla liberazione di sostanze denominate pirogeni da parte dei batteri. In seguito divenne evidente che un ruolo più importante era certamente svolto dalla liberazione di sostanze endogene, prodotte dai globuli bianchi, che furono denominate appunto *pirogeni endogeni*. La prima di queste sostanze a essere identificata fu la interleuchina 1, che, prodotta dai macrofagi stimolati dalla endotossina, è appunto in grado di determinare febbre. In seguito è apparso evidente che le sostanze dotate di un effetto pirogeno sono diverse, e tra tutte le più importanti sono certamente la Interleuchina β , gli interferon β e γ , la

interleuchina 1β , il *tumor necrosis factor* a (4).

La liberazione di questi pirogeni viene riconosciuta dal cervello attraverso alcuni neuroni situati negli organi circumventricolari, caratterizzati dall'esser circondati da capillari fenestrati, che li mettono facilmente a contatto con le sostanze che circolano nel sangue. È questa l'unica zona del cervello in cui la barriera ematoencefalica è ridotta. In particolare i responsabili della reazione febbrile sembrano essere i neuroni dell'*organum vasculosum* della lamina terminale (5). La attivazione di questi neuroni determina la secrezione di altre interleuchine e di neurotrasmettitori, ma soprattutto la liberazione di prostaglandine, in particolare della serie E2, certamente importanti nel determinare l'insorgenza della febbre, come dimostra l'efficace effetto antipiretico degli inibitori della sintesi delle prostaglandine.

Come si definisce la febbre

La XXV edizione del dizionario Stedman pubblicato nel 1990 definisce la febbre come la temperatura corporea al di sopra di 37°C (ovvero $98,6^{\circ}\text{F}$) (6) e questo coincide con quella che è la opinione diffusa nella nostra realtà. Tuttavia, contrariamente a quanto comunemente si ritiene, su questo comodo e utile *cut-off* non vi è affatto accordo nella letteratura. A conferma di ciò è uno stu-

COMPONENTI DELLO STATO FEBBRILE

● ENDOCRINE E METABOLICHE

- aumentata produzione di glucocorticoidi
- aumentata secrezione di ormone della crescita
- aumentata secrezione di aldosterone
- diminuite secrezione di vasopressina
- diminuiti livelli di cationi bivalenti plasmatici
- secrezione delle proteine della fase acuta

● AUTONOME

- deviazione del flusso cutaneo dalla cute ai vasi profondi
- aumento della pressione e della frequenza cardiaca
- diminuita sudorazione

● COMPORTAMENTALI

- tremori (irrigidimento)
- ricerca di calore (brividi)
- anoressia
- sonnolenza
- malessere

da: Flier JS. *N Engl J Med* 1994, modificata

Tabella I

Bibliografia

- 3) Crocetti M, Moghbeli N, Servint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107: 241-46.
- 4) Dinarello CA. Endogenous pyrogens. *Methods Enzymol* 1988;163:495-510. emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42:530-45.
- 5) Katsuura G, Arimura A, Koves K, Gottschall PE. Involvement of organum vasculosum of lamina terminalis and preoptic area in interleukin 1β -induced ACTH release. *Am J Physiol* 1990;258:e 163-71.
- 6) Stedman's Medical Dictionary. 25th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990:573.

PRINCIPALI CAUSE DI IPERTERMIA

● DA SOVRACCARICO DI CALORE ESOGENO

- colpo di calore in condizioni di elevata temperatura e/o umidità ambientale

● DA SOVRACCARICO DI CALORE ENDOGENO

- Esercizio fisico
- Ipertermie maligne
 - intossicazioni (monossido di carbonio, atropina, salicilici)
 - sindrome maligna da neurolettici
 - intossicazione da ecstasy o anfetamine
 - tempesta tiroidea nell'ipertiroidismo
- Anomalie della termoregolazione centrale
 - Sindrome di Riley Day
 - Epilessia temporale
 - Dopo arresto cardiaco
 - Sindrome di Werner
- Malattie disendocrine-dismetaboliche
 - Galattosemia
 - Malattia di Farber
- Crisi emolitiche acute
 - sferocitosi ereditaria
 - anemia falciforme
- Traumatiche
 - encefalopatia post anossia neonatale
 - danno cerebrale post trauma cranico
 - Emorragia intra o extracerebrale

● DA IMPEDITA TERMODISPERSIONE

- Cause esogene
 - eccessivo vestiario o coperte
- Cause endogene
 - displasia ectodermica anidrotica
 - ittiosi
 - sclerodermia
 - fibrosi cistica

Da: Calvani Mario. *La febbre e l'ipertermia nella pratica pediatrica*. Roma: CIC edizioni Internazionali, 2004, modificata

Tabella II

Bibliografia

7) Impicciatore P, Pandolfini C, Casella N, Bonati M. Reliability of health information for the public on the world wide web: systematic survey of advice on managing fever in children at home. *Br Med J* 1997;314:1875.

8) Jean-Mary MB, Dicanzio J, Shaw J, Bemstein HH. Limited accuracy and reliability of infrared axillary and aural thermometers in a pediatric outpatient population. *J Pediatr* 2002; 141:671-6.

dio eseguito mediante una ricerca sistematica su Internet di tutti i siti in cui ricorrevano le parole chiave *fever management, child and parent information*. Gli autori hanno individuato 41 pagine web, di cui circa un quarto legate a strutture sanitarie accreditate, evidenziando come esista una notevole variabilità nel definire la temperatura al di sopra della quale si debba considerare febbre, che risulta variare tra 37,3°C -37,6°C (media 37,2°C) per la misurazione ascellare, tra 37,4°C -38,3°C (media 38°C) per quella rettale e tra 37,4°C -37,8°C (media 37,6°C) per quella orale (7).

Questa incertezza nel definire la febbre deriva dal fatto che in realtà la temperatura corporea non ha un *cut-off* ma una *range* di normalità, peraltro variabile da bambino a bambino, ma anche in funzione di una molteplicità di fattori, quali il ritmo circadiano (che ha un nadir verso le 4-6 del mattino e uno zenith verso le 16-18 di sera), la temperatura ambientale, la alimentazione, l'esercizio fisico. Infine la temperatura dipende anche dalla sede dove viene misurata: esiste infatti una differenza tra la temperatura esterna dell'or-

ganismo, per esempio a livello della cute della regione ascellare o dell'inguine, e quella interna, per esempio a livello della regione anorettale. La differenza tra le diverse sedi non è sempre uguale, poiché tende a essere anche maggiore a temperature più basse di quella febbrile e minore a temperature di febbre elevata. Allo stesso modo tale differenza tende ad aumentare con l'età, essendo trascurabile nei bambini di età < 12 mesi ma rilevante in quelli di età superiore (8). La differenza tra la temperatura ascellare e quella rettale può variare anche maggiormente nel corso del rialzo o della caduta febbrile, dato che la temperatura può alzarsi prima a livello rettale che a livello ascellare, probabilmente a causa della vasocostrizione legata all'aumento della temperatura stessa, mentre durante la defervescenza la temperatura può calare più lentamente a livello rettale, a causa del relativo ritardo con cui la temperatura interna può calare rispetto a quella esterna.

Nella pratica si può parlare di febbre se la temperatura corporea supera i 37-37,2°C se misurata a livello ascellare, oltre 37,6°C -38,0°C se misurata a livello rettale. La differenza di 0,6°C tra temperatura ascellare, auricolare o orale e quella rettale è infatti da ritenere probabile nel bambino più grande, mentre nel bambino piccolo e nel neonato tale differenza può arrivare anche a 1,0°C (8).

COME MISURARE LA FEBBRE

In linea di massima una misura precisa della temperatura non è particolarmente importante: ciò che è veramente rilevante di solito è sapere se è presente febbre

o meno, per avvalorare la presenza di una eventuale infezione o infiammazione o se la temperatura è elevata (> 39°C) tanto da giovare di una terapia antipiretica.

Tuttavia ci sono diverse situazioni cliniche, come nell'età neonatale, nei soggetti immunocompromessi, o in altre condizioni, come per esempio nel sospetto di una polmonite, dove avere una misura precisa della temperatura può essere di una certa importanza, per avvalorare la possibile presenza di una infezione batterica e dare quindi corso ad accertamenti o eventuali terapie antibiotiche (9). Pertanto è utile sapere che esistono diversi metodi per misurare la temperatura, ognuno con pregi e difetti, per poter meglio interpretare i loro risultati.

Premesso che il *gold standard* sarebbe misurare la temperatura centrale, ovvero quella del sangue che irrorava l'ipotalamo, è evidente come nella pratica quotidiana sia oggi solo possibile cercare la sede e la metodica di misurazione che più si avvicini al *gold standard*. Studi sperimentali hanno mostrato che la misurazione della temperatura con sonde a livello del terzo inferiore dell'esofago o a livello dell'arteria polmonare (10) forniscono i valori più vicini a quelli della temperatura centrale, ma ovviamente non sono utilizzabili nella pratica clinica.

Le sedi di misurazione

Tra tutte le sedi di misurazione proposte, quella **rettale** viene dai più ritenuta quella più vicina alla temperatura centrale (11), e quindi quella da utilizzare nella pratica clinica. Tuttavia essa presenta gli svantaggi di essere relativamente invasiva, sgradita ai bambini e agli adolescenti e possibile fonte di infezioni. Risente inoltre della profondità a cui il termometro viene inserito, della presenza di feci, del flusso ematico locale, e da alcuni è

stata fatta rilevare la possibilità che la temperatura rettale possa modificarsi con un certo ritardo rispetto alla temperatura centrale, probabilmente per motivi anatomici legati alla complessa vascolarizzazione della regione.

La regione ascellare è certamente quella più usata e preferita nelle nostre abitudini, e potrebbe fornire risultati attendibili se il termometro è situato nelle vicinanze della arteria ascellare. Tuttavia questo non avviene sempre nella pratica e numerosi studi hanno sottolineato come, specie nel bambino non collaborante, la rilevazione a livello ascellare sia poco accurata. (11,12) e non si correla in modo sufficientemente preciso con la temperatura rettale, in specie se il termometro non viene trattenuto in sede un tempo sufficiente (almeno 5 minuti) (13).

La regione inguinale non presenta particolari vantaggi rispetto a quella ascellare, mentre ne conserva gli stessi svantaggi, viene di rado considerata nella letteratura e specie nel bambino piccolo può essere gravata da artefatti legati alla influenza del movimento, oltre che dalla possibile irritazione locale legata al contatto con feci e urine.

La regione auricolare è certamente preferita dai genitori e da molti operatori sanitari, data la facile accessibilità del condotto uditivo esterno e la relativa rapidità di rilevazione dei termometri auricolari a infrarossi. La temperatura della membrana timpanica dovrebbe riflettere bene e con rapidità la temperatura dell'ipotalamo, dato che entrambe le regioni sono irrorate direttamente da rami dell'aorta. In condizioni ideali (bambino anestetizzato) questa sede di misurazione fornisce dati molto vicini

Bibliografia

9) American College of Emergency Physicians. Clinical Policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42:530-45.

10) Fulbrook P. Core body temperature measurement: a comparison of axilla, tympanic membrane and pulmonary artery blood temperature. *Intensive Crit Care Nurs* 1997;13:266-72.

11) Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR. Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J Pediatr* 1998;133:553-56.

12) Duce SJ. A systematic review of the literature to determine optimal methods of temperature measurements in neonates, infants and children. *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 1996; p1;1-124.

13) Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* 2000;320: 1174-8.

● Punto chiave

NELLA PRATICA SI PUÒ PARLARE DI FEBBRE SE LA TEMPERATURA CORPOREA SUPERA I 37-37,2°C SE MISURATA A LIVELLO ASCELLARE, OLTRE 37,6°C - 38,0°C SE MISURATA A LIVELLO RETTALE

Bibliografia

14) Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet* 2002;360:603-9.

alla temperatura centrale (11). Nella pratica tuttavia fornisce spesso risultati discordanti, e anche il suggerimento di rilevare tre volte la temperatura e di considerare come attendibile la più alta delle tre misurazioni non è da tutti condiviso.

La regione frontale viene utilizzata classicamente dai genitori per valutare la temperatura con le mani o con le labbra, ma anche per misurarla con strisce reattive o con termometri a rilevazione infrarossa, che tuttavia, come vedremo, non presentano sufficiente attendibilità diagnostica.

Dispositivi di misurazione: i termometri

Esistono diversi dispositivi di misurazione della temperatura: il classico termometro a mercurio, o i più recenti termometri digitali, i termometri a cristalli e i termometri a infrarossi, i termometri a striscia reattiva. (figura 3). Tutti questi dispositivi presentano vantaggi e svantaggi, così come le varie sedi di misurazione (tabella III).

Termometro a mercurio: è il più antico, ma ancora da noi molto usato. È uno strumento semplice preciso e affidabile, che non richiede alcuna taratura e ha inoltre il vantaggio del basso costo e di poter essere impiegato sia a livello ascellare che orale o rettale. I principali svantaggi sono rappresentati dal fatto che richiede un tempo relativamente lungo per la rilevazione (3-5 minuti) e che facilmente si può rompere, e in quel caso se usato in bocca, può ferire o causare danni per la possibile ingestione di mercurio. Negli USA è molto meno

impiegato da quando nel 2001 la AAP ne ha sconsigliato l'impiego sia per la possibile tossicità del mercurio, in caso di inavvertita ingestione, sia per le difficoltà legate allo smaltimento del mercurio stesso.

Termometri a infrarossi: il più utilizzato è quello per la misurazione della temperatura a livello auricolare. Introdotto in commercio dal 1985 ha avuto in diversi paesi un grosso successo, tanto che oggi è l'apparecchio più utilizzato nel Regno Unito. Utilizza un sensore a infrarossi che rileva la radiazione elettromagnetica emessa dai tessuti posti nelle sue vicinanze e un microprocessore calcola il valore della temperatura osservata e poi la converte, mediante un algoritmo nella temperatura ascellare o rettale o orale, a seconda dei diversi dispositivi. I vantaggi di questo metodo di rilevazione sono ovvi, e legati alla estrema brevità della rilevazione (tre secondi) e alla facilità di applicazione del sensore, mentre gli svantaggi sono legati al costo maggiore e alla notevole variabilità (anche fino a 0,6°C) delle rilevazioni, sia in difetto (ad esempio per la possibilità di orientare il sensore contro il condotto uditivo e non contro la membrana timpanica o per la presenza di cerume, sangue o altre secrezioni) che in eccesso (secondo alcuni se in presenza di una otite media).

Tutto ciò rende in generale poco attendibile e sconsigliabile questo mezzo di rilevazione, in specie laddove sia necessario conoscere con precisione la temperatura (14).

Esistono inoltre anche altri due tipi di termometri a infrarossi, uno che permette la rilevazione a livello della fronte

PRINCIPALI TIPI DI TERMOMETRO IN COMMERCIO

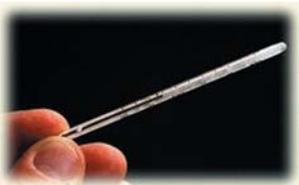


Figura 3

o per contatto, il secondo che ne permette la rilevazione anche a distanza, per mezzo di un puntatore ottico. Anche questi dispositivi, seppure comodi, non presentano sufficiente accuratezza, poiché per esempio la presenza di sudore sulla fronte o di polvere sul sensore interferiscono con la misurazione della temperatura.

I termometri elettronici presentano il vantaggio di un minore tempo di attesa rispetto a quelli a mercurio, ma la loro accuratezza è inferiore ai primi, cosa che ne rende l'impiego poco consigliabile (13). Il loro costo è relativamente basso e possono essere impiegati sia a livello ascellare che orale o rettale.

I termometri a striscia reattiva sono costituiti da cristalli liquidi colorati che, applicati sulla fronte del soggetto mutano di colore rapidamente (due-tre secondi) in funzione della temperatura, e ne permettono quindi la rilevazione. Sono quindi facili da usare, infrangibili e non tossici, e tuttavia non sono sufficientemente accurati per poter essere impiegati nella rilevazione della febbre nel bambino.

La rilevazione della temperatura **con la mano** è assolutamente inadatta a rilevare la febbre, mentre sembra aver un buon valore predittivo nell'escluderla.

Una revisione sistematica della Cochrane, relativamente recente, ha indagato quale possa essere definito il metodo ottimale per misurare la temperatura nei neonati e nei bambini (12). Nei risultati gli autori affermano che i termometri elettronici digitali o a cristalli sono altrettanto accurati dei termometri a mercurio. Per quanto riguarda la sede della misurazione, la ascella fornisce

VANTAGGI E SVANTAGGI DEI VARI DISPOSITIVI DI MISURAZIONE DELLA TEMPERATURA

	● VANTAGGI	● SVANTAGGI
Termometro a mercurio	Preciso Affidabile Basso costo Può esser impiegato per misurare la temperatura in sedi diverse	Tempo lungo per la misurazione La facile rottura espone al rischio di possibile ingestione di mercurio (se si misura la temperatura nella regione orale)
Termometro a infrarossi	Breve tempo di misurazione Gradito dai genitori Sicuro	Precisione non elevata a causa di numerosi fattori in grado di interferire con la rilevazione della temperatura
Termometri elettronici	Tempo di misurazione relativamente breve Può esser impiegato per misurare la temperatura in sedi diverse	Precisione inferiore ai termometri a mercurio
Termometri a striscia reattiva	Breve tempo di misurazione Atossici e infrangibili	Scarsa precisione

Tabella III

risultati attendibili solo nei neonati di età inferiore a un mese, mentre al di sopra di questa età i risultati sono spesso inaccurati, al pari di quanto rilevato misurando la temperatura a livello auricolare utilizzando termometri timpanici con sonda da 8 mm.

In conclusione pensiamo di poter suggerire che nella nostra realtà, dove nella pratica non si impiega mai la regione orale per misurare la febbre, i termometri a mercurio possano ancora costituire uno strumento utile alla rilevazione della temperatura del bambino collaborante se effettuata in regione ascellare, mentre quando sia necessaria una rilevazione particolarmente accurata o nel bambino non collaborante, sia indicato ricorrere alla rilevazione a livello rettale, con termometri a mercurio o digitali.

● **Punto chiave**

QUANDO È NECESSARIA UNA RILEVAZIONE PARTICOLARMENTE ACCURATA DELLA TEMPERATURA, O NEL BAMBINO NON COLLABORANTE, È INDICATA LA RILEVAZIONE A LIVELLO RETTALE, CON TERMOMETRI A MERCURIO O DIGITALI

Bibliografia

- 15) Eichenwald HF. Fever and antipyresis. Bulletin of the World Health Organization 2003;81:372-4.
- 16) Shann F. Antipyretics in severe sepsis (Comment). Lancet 1995;345(8946):338.
- 17) Narang AS. Fever: to treat or not to treat. Conterpoint. Clin Pediatr 2002;41:9-16.
- 18) Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Sumner WR, Steinberg KP et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. New England Journal of Medicine 1997;336:912-8.
- 19) Shann F, Barker J, Poore P. Clinical signs that predict death in children with severe pneumonia. Pediatric Infectious Disease Journal 1989; 8:852-5.
- 20) Holding PA, Stevenson J, Peshu N, Marsh K. Cognitive sequelae of severe malaria with impaired consciousness. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999;93(5):529-34.

QUALE È IL SIGNIFICATO DELLA FEBBRE

La febbre è un meccanismo biologico di origine molto antica, la cui presenza è altamente conservata in tutti i mammiferi, nonostante il suo alto costo metabolico e nutrizionale, cosa che lascia intuire un ruolo importante e benefico nella evoluzione della specie. Tuttavia, tuttora non è chiaro se la febbre sia un meccanismo di difesa importante oppure una risposta biologica accidentale, anche perché è difficile capire quanto le modificazioni che accompagnano la febbre siano dovute alla febbre per sé o alle numerose altre variazioni immunologiche, endocrine o metaboliche che la accompagnano (15). Probabilmente per questa domanda non esiste una risposta univoca applicabile a tutte le situazioni cliniche e probabilmente esistono delle condizioni nelle quali la febbre svolge un ruolo benefico e altre in cui può produrre un danno.

I pro

Diversi lavori suggeriscono che la febbre possa avere di per sé effetti benefici, aumentando la resistenza dell'ospite alle infezioni (16). La febbre moderata (< 39°C) favorisce molte risposte immunologiche e ostacola la proliferazione di diversi patogeni sia virali (per esempio il *rhinovirus*) che batterici (per esempio il gonococco e alcuni treponemi). Questo effetto *antinfettivo* sarebbe sia diretto, ovvero legato all'incapacità dei patogeni di

sopravvivere a temperature di 38-39°C, sia indiretto, dato che la febbre determinerebbe un aumento del fabbisogno di ferro da parte di diversi patogeni, ferro che invece viene sequestrato dall'organismo nel corso delle infezioni. E d'altra parte la complessa risposta che si determina nel corso della elevazione della febbre comporta anche la riduzione del flusso ematico cutaneo privilegiando invece il flusso negli organi interni, favorendo quindi l'effetto inibente dell'aumento della temperatura sui patogeni eventualmente presenti nel circolo ematico (17).

Alcuni studi suggeriscono inoltre che la febbre possa avere un effetto benefico nel corso di infezioni batteriche e la sopravvivenza nel corso di infezioni gravi sembra inferiore nei soggetti con ipotermia o con scarsa febbre (18). Allo stesso modo uno studio prospettico eseguito in Nuova Guinea su 748 bambini con malnutrizione e polmonite ha dimostrato che la mortalità è più bassa nei bambini febbrili rispetto a quelli senza febbre (19). Un possibile effetto favorevole della febbre è descritto anche nei soggetti affetti da malaria cerebrale, dove appunto l'assenza di febbre costituisce insieme al coma, alla ipoglicemia e alle convulsioni un fattore di rischio in grado di aumentare di oltre quattro volte lo sviluppo di danni cognitivi a lungo termine (20).

Inoltre alcuni recenti osservazioni, tra le quali una personale, evidenziano l'esistenza di una correlazione inversa tra gli episodi febbrili nei primi periodi

della vita e le sensibilizzazioni allergiche in età scolare, portando ad ipotizzare che la febbre nei primi anni di vita possa contribuire a orientare la risposta immunologica in senso TH-1, riducendo quindi la comparsa delle allergie negli anni successivi (21, 22).

I contro

Indubbiamente la febbre ha un costo, poiché determina tutta una serie di alterazioni metaboliche che vanno dall'aumento del metabolismo basale (del 10-12% per ogni grado di aumento della temperatura), all'aumento del consumo di ossigeno, della produzione di CO₂ e della gittata cardiaca, del catabolismo muscolare con negativizzazione del bilancio azotato e calo ponderale, riduzione della produzione di glucosio e aumento del fabbisogno calorico e idrico. Inoltre spesso si associano alla febbre alcuni disturbi neurologici, variabili per intensità e frequenza, dalla comune semplice riduzione della acutezza mentale al più infrequente delirio. Inoltre, come è ben noto, la febbre può aumentare il rischio di convulsioni benigne, in specie in bambini di età inferiore ai cinque anni, con particolare predisposizione genetica.

La febbre è comunque una risposta fisiologica regolata dal termostato ipotalamico, e per tale motivo solo raramente supera la temperatura di 41°C, diversamente da quanto può succedere nella ipertermia, per esempio da eccessiva esposizione ambientale al calore, in cui la temperatura può certamente salire a livelli molto più pericolosi (23). A conferma di ciò uno studio

eseguito in un pronto soccorso evidenzia come una temperatura uguale o superiore a 41°C è stata registrata solo 100 volte in un periodo di otto anni, con una incidenza di 1:2100 rilevazioni (24). Queste ed altre osservazioni hanno portato a ipotizzare che esista un meccanismo regolatorio che normalmente impedisce una elevazione della temperatura al di sopra di 41°C.

Che la febbre elevata possa determinare danni tessutali è un timore diffuso ma mai dimostrato (25). Di certo la complicanza più frequente e temuta della febbre è la insorgenza di **convulsioni febbrili**. Queste si verificano nel 3-5% dei bambini tra i sei mesi e i 5 anni, e costituiscono certamente un evento allarmante per i genitori, sia nell'immediato, sia nel corso dei successivi episodi febbrili, data la possibilità di ricorrenze che si verifica nel 50% dei casi se il primo episodio si è verificato nel primo anno di vita e nel 30% dei casi se si è verificato dopo (26).

Il rischio di ricorrenza è maggiore nei bambini di età tra 12 e 24 mesi, mentre una familiarità di primo grado per convulsioni febbrili o afebrili, una storia familiare di convulsioni afebrili, una convulsione febbrile parziale (non generalizzata) sono tutti fattori di rischio per successive crisi convulsive complesse. E tuttavia non sembra superfluo ricordare che queste si verificano solo in una minoranza di bambini, che non vi sono evidenze a sostegno che le convulsioni febbrili semplici possano causare danno cerebrale, né successivi deficit cognitivi.

Bibliografia

- 21) Calvani M Jr, Alessandri C, Bonci E. Fever episodes in early life and the development of atopy in children with asthma. *Eur J Pediatr* 2002; 20: 391-6.
- 22) Williams LK, Peterson EL, Ownby DR, Johnson CC. The relationship between early fever and allergic sensitization at age 6 to 7 years. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:291-6.
- 23) Knoebel EE, Narang AS, Ey JL. Fever: to treat or not to treat. *Clin Pediatr* 2002;41:9-16.
- 24) Mc Carthy PL, Dolan TF. Hyperpyrexia in children: *Am J Dis Child* 1976;130:849-51.
- 25) Hasday JD, Garrison A. Antipyretic therapy in patients with sepsis. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31 Suppl 5:S234-41.
- 26) Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978;61:720-7.

● Punto chiave

LA FEBBRE È UNA RISPOSTA FISIOLÓGICA "REGOLATA" DAL TERMOSTATO IPOTALAMICO, E PER TALE MOTIVO SOLO RARAMENTE SUPERA LA TEMPERATURA DI 41°C

Bibliografia

27) Russell FM, Shann F, Curtis N, Mulholland K. Evidence on the use of paracetamol in febrile children. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:367-72.

28) May A, Bauchner H. Fever phobia: the pediatrician's contribution. *Pediatrics* 1992;90:851-57.

29) Mackowiak PA. Fever: blessing or curse? A unifying hypothesis. *Annals of Internal Medicine* 1994;120:1037-40.

Punto chiave

NON ESISTE UN MOTIVO URGENTE CHE IMPONGA IL TRATTAMENTO DI TUTTI GLI STATI FEBBRILI, NÉ LA NECESSITÀ DI RIPORTARE SEMPRE LA TEMPERATURA CORPOREA A LIVELLI NORMALI

IL TRATTAMENTO DELLA FEBBRE

Nella incertezza del significato, è ragionevole affermare che non esiste un motivo urgente che imponga il trattamento di tutti gli stati febbrili, né che esista la necessità di riportare sempre la temperatura corporea a livelli normali. Al contrario la febbre può essere trattata se supera 39°C e certamente se è superiore a 41°C, ma anche, pur essendo più bassa, quando il bambino prova fastidio, se è in condizioni critiche, se è a rischio di shock settico, o di insufficienza cardiaca o respiratoria, o se è affetto da danno neurologico oppure presenta una alterazione del bilancio idroelettrolitico (27).

È necessario tenere bene a mente queste indicazioni e spiegarle ai genitori, in quanto certamente anche da noi esiste una vera fobia della febbre, che viene spesso interpretata dai genitori come *la malattia* e non come *un sintomo della malattia* (3).

Un certo ruolo nel creare la fobia della febbre è stato certamente giocato anche dai pediatri, come dimostrato da uno studio che ha evidenziato come la maggioranza (58%) di 151 pediatri del Massachusetts riteneva che la febbre > 40°C potesse causare una crisi convulsiva in un bambino sano (28). D'altra parte spesso i pediatri richiamano molto l'attenzione dei genitori sulla febbre (tra le raccomandazioni viene spesso suggerito di trattare la temperatura elevata e di richiamare se la febbre non recede entro alcuni giorni), ma al contempo spendono poco tempo per chiarire che la febbre stessa è nella gran parte dei casi solo una risposta dell'organismo alla infezione, che è un processo autolimitante (ovvero non sale all'infinito se non trattata) e

che non è essa stessa necessariamente causa di problemi.

Esistono sostanzialmente due tipi di terapia per la febbre: una terapia farmacologica e la antipiresi fisica.

La terapia farmacologica

Per quanto esposto sopra, appare ragionevole proporre una eventuale terapia antipiretica allo scopo di diminuire la temperatura quando questa superi i 39°C, ma soprattutto per risolvere anche il malessere e gli altri sintomi che accompagnano lo stato febbrile e tuttavia anche queste raccomandazioni sono opinabili, dato che esistono poche evidenze che la terapia farmacologica riesca effettivamente a contrastare gli effetti negativi della febbre (29) e d'altra parte la stessa terapia farmacologica può esser causa di problemi.

◆ **I PRO.** Esistono poche evidenze a sostegno che la terapia farmacologica sia effettivamente in grado di contrastare la febbre o i sintomi sgradevoli che la accompagnano. L'unico trial controllato e randomizzato disponibile in letteratura è quello di Kramer che ha arruolato 225 bambini tra i sei mesi e i sei anni affetti da febbre di probabile origine virale, superiore a 38°C da 1-4 giorni. I bambini sono stati randomizzati ad assumere paracetamolo alla dose di 10-15 mg/kg ogni quattro ore o placebo. La terapia non ha modificato la durata complessiva della febbre né dei sintomi di accompagnamento, mentre è apparsa significativamente efficace nel modificare solo alcuni dei sintomi associati alla febbre. In parti-

colare dopo somministrazione di paracetamolo miglioravano la attività (38% vs 11%) e la vigilanza (33% vs 12%) con un NNT (ovvero il numero di bambini a cui è necessario da somministrare il farmaco per fare in modo che uno di loro ottenga il miglioramento descritto) rispettivamente di 3,7 e 4,7, mentre non vi era alcuna differenza circa l'umore, il benessere, l'appetito o la assunzione di liquidi (30).

La terapia con antipiretici è in grado di ridurre i costi metabolici della febbre, e quindi è certamente utile nei bambini severamente ammalati o con malattie croniche cardiopolmonari: uno studio effettuato su 12 bambini gravemente malati e affetti da sepsi ha evidenziato come la somministrazione di paracetamolo sia in grado di ridurre il consumo di ossigeno del 18%, la produzione di anidride carbonica del 20% e il sovraccarico cardiaco del 23% (31).

♦ **I CONTRO.** Alcune osservazioni suggeriscono che la stessa terapia antipiretica possa avere un effetto negativo, forse alterando la risposta immune dell'ospite, prolungando la escrezione virale e addirittura aumentando la mortalità nelle infezioni gravi (32). La somministrazione di paracetamolo prolunga la persistenza delle lesioni crostose nella varicella (33) così come sia il paracetamolo che l'aspirina sembrano aumentare la escrezione virale e la sintomatologia nasale in soggetti adulti con infezione da *rhinovirus*, sopprimendo inoltre la produzione di anticorpi neutralizzanti (34). La terapia con ibuprofene è stata associata a un maggior sviluppo di empiema polmonare. Non è chiaro se la associazione sia dovuta al fatto che la terapia, migliorando le condizioni generali possa aver ritardato la diagnosi e quindi l'inizio

della terapia antibiotica o se possa di per sé favorirne la comparsa, dato che a basse dosi sembra esercitare un effetto proinfiammatorio, aumentando l'influsso dei neutrofili e di citochine proinfiammatorie nel polmone (35).

Il trattamento antipiretico impedisce di valutare eventuali caratteristiche della febbre, che possono costituire un utile indizio diagnostico, anche se questo criterio diviene tanto più rilevante quanto maggiore è la durata dell'episodio febbrile. E d'altra parte la risposta alla terapia antipiretica non è utile nel discriminare una infezione virale da una infezione batterica: uno studio effettuato su 140 bambini di età inferiore ai due anni non ha mostrato alcuna differenza nella risposta alla somministrazione di paracetamolo alla dose di 10-15 mg/kg tra bambini con accertata infezione batterica e un gruppo di controllo (36).

Infine, per quanto riguarda le convulsioni febbrili, due trial randomizzati hanno dimostrato che gli antipiretici non sembrano avere un ruolo nel prevenirne le recidive. Nel primo sono stati arruolati 180 bambini affetti da un primo episodio di convulsione febbrile e trattati, nel caso di nuovo episodio febbrile, con diazepam, paracetamolo o placebo variamente combinati. Nella gran parte dei casi si verificarono episodi febbrili e nel corso di questi episodi il 21% dei bambini manifestò nuove crisi di tipo convulsivo, ma in modo simile nei quattro gruppi di trattamento (figura 4). Il numero degli episodi febbrili e la presenza di temperatura elevata furono i soli cofattori correlati alla insorgenza di crisi convulsive (37). Risultati del tutto simili sono evidenziati dal secondo trial, in cui l'antipiretico utilizzato era l'ibuprofene (38).

Bibliografia

- 30) Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, McDougall A, Leduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991;337:591-4.
- 31) Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatila W, Pohlman A et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;151:10-4.
- 32) Shann F. Antipyretics in severe sepsis (Comment). *Lancet* 1995; 345 (8946):338.
- 33) Doma TF, DeAngelis C, Baumgardner RA et al. Acetaminophen: more harm than good for chicken pox? *J Pediatr* 1989;114:1045-8.
- 34) Stanley ED, Jackson GG, Panusam C et al. Increased viral shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA* 1975;231:1248-51.
- 35) Byington CL, Spencer LY, Johnson TA et al. Parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 434-40.
- 36) American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 530-45.
- 37) Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:991-5.
- 38) Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998;102(5):pE51.

PERCENTUALE DI BAMBINI CHE SVILUPPARONO UNA CRISI CONVULSIVA NEI 2 ANNI DI STUDIO, SUDDIVISI NEI 4 GRUPPI DI TRATTAMENTO: NON C'È ALCUNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA. (DA UHARI M ET AL, 1995)

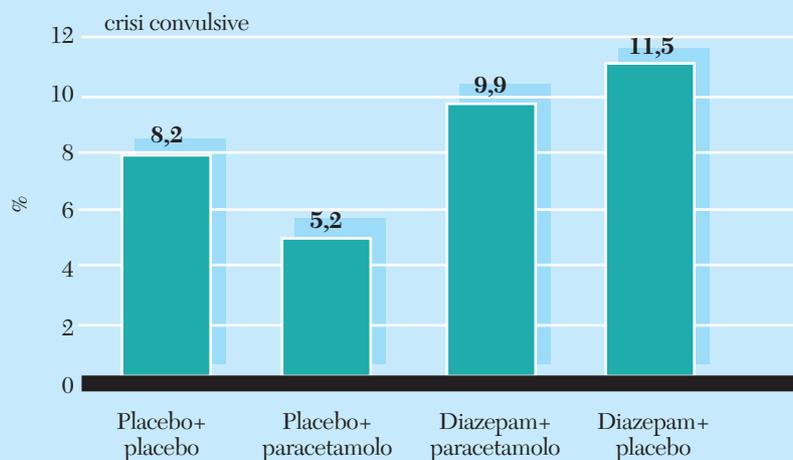


Figura 4

QUALI ANTIPIRETICI

I farmaci consigliati per l'antipiresi nel bambino, soprattutto per la scarsa tossicità, sono il paracetamolo e l'ibuprofene. Il paracetamolo agisce bloccando i meccanismi chimici che portano all'aumento della temperatura solo a livello centrale, l'ibuprofene, sia a livello centrale che a livello periferico.

Il paracetamolo è l'antipiretico più utilizzato, e spesso indicato come prima scelta. La dose consigliata è di 10-15 mg/kg dose ogni 4-5 ore, non superando la dose di 65 mg/kg/die nel bambino. A queste dosi la frequenza di effetti avversi è veramente ridotta mentre dosi non molto superiori (> 90 mg/kg/die) sono talora in grado di determinare una ipertransaminesemia (39) e talora insufficienza epatica acuta, più frequente nei bambini malnutriti, di età inferiore ai due anni, disidratati, descritta non infrequentemente e gravata da una elevata mortalità. Le dosi elevate (> 140 mg/kg/die per alcuni giorni) si associano a elevato rischio di danno epatico (40) a una diminuzione dei livelli di glutatone ridotto, di superossido dismutasi e di antiossidanti,

probabilmente associati alla possibilità di insorgenza del danno epatico.

L'utilità di fornire indicazioni chiare circa la dose di antipiretico da somministrare emerge anche da uno studio recente dove circa il 50% delle madri intervistate circa la dose di antipiretico da somministrare indicavano una dose sbagliata, e l'errore era più frequente nei bambini di età inferiore a un anno (41).

L'intossicazione da paracetamolo è la causa più frequente di insufficienza epatica acuta negli Stati Uniti e interessa nel 12% dei casi soggetti di età inferiore ai 12 anni. Nel 60% dei casi avviene per un iperdosaggio accidentale ed è una evenienza estremamente seria, dato che la morte si verifica in circa un quarto dei casi (42).

Diverse situazioni cliniche costituiscono un fattore di rischio per intossicazione (tabella IV).

La via di somministrazione da preferire è certamente quella orale, mentre la via rettale va riservata solo a particolari situazioni che rendono difficile o controindicata la via orale (nausea, vomito, ridotto livello di coscienza). Infatti dopo somministrazione rettale i livelli di picco possono variare fino a nove volte di più che dopo dose orale, e spesso non permettono di raggiungere la dose terapeutica anche alle dosi raccomandate. Per via rettale inoltre il tempo di assorbimento è più lungo e per questo la somministrazione deve essere fatta a intervalli più distanziati (ogni 6-8 ore). Inoltre l'abitudine di suddividere le supposte per ottenere dosaggi più bassi appare sconsigliabile dato che il farmaco può essere distribuito in modo non uniforme nella supposta (43).

D'altra parte la somministrazione di

Bibliografia

- 39) Kozer E, Barr J, Bulkowstein M, Avgil M, Greenberg R, Matias A, Petrov I, Berkovitch A prospective study of multiple supratherapeutic acetaminophen doses in febrile children *M Vet Hum Toxicol* 2002 Apr;44(2):106-9.
- 40) Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am J Ther* 2000;7:135-41.
- 41) Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents *Pediatr Emerg Care* 2000;16(6):394-7.
- 42) Wooltorton E. Brief safety updates: acetaminophen, ASA and kava. *JAMC* 2002;167:1034.
- 43) Acetaminophen Toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020:24.

dosi più elevate (30 mg/kg/die) per via rettale non offre un miglior controllo della temperatura che non dosi di 15 mg date sia per via orale che rettale mentre l'impiego a dosaggio più elevato (25-40 mg/kg), ovviamente non continuativo, è preferibile se si vuole impiegare il farmaco a scopo analgesico, senza rischio di effetti tossici, per singole somministrazioni (44).

Una recente *review* della Cochrane ha ricercato le evidenze circa l'efficacia del paracetamolo nel trattamento della febbre. Gli autori hanno identificato 91 pubblicazioni rilevanti, ma solo 12 sono state incluse perché soddisfacevano i requisiti minimi. Gli studi hanno dimostrato che il paracetamolo rispetto al placebo non riduce la durata della febbre o dei sintomi della malattia, mentre è in grado di indurre lo sfebbramento entro due ore in modo significativamente superiore al placebo. Gli effetti collaterali, lievi in tutti i casi, non erano più frequenti che nel gruppo placebo. Rispetto alla antipireisi fisica, il paracetamolo sembra avere un miglior effetto solo nell'indurre lo sfebbramento dopo due ore e si nota una tendenza, seppure non statisticamente significativa, nella riduzione degli effetti collaterali, mentre non vi è alcuna differenza nel ridurre la durata della febbre o nello sfebbramento dopo un'ora. Gli autori concludono che vi sono solo deboli e inconsistenti evidenze a supporto che il paracetamolo sia utile nel ridurre la febbre nei bambini. Questo ovviamente non significa che il paracetamolo non sia efficace, ma semplicemente che il numero di studi affidabili che paragona il paracetamolo al placebo o ai metodi fisici è scarso e insufficiente ad assicurare il suo effetto terapeutico (45).

L'ibuprofene, un antinfiammatorio non steroideo derivato dell'acido propionico, può essere considerato una valida alternativa al paracetamolo. Infatti il suo profilo di sicurezza è paragonabile a quello del paracetamolo (46), la sua efficacia come antipiretico è almeno equivalente (47), presenta il vantaggio di una maggior durata dell'effetto antipiretico, cosa che consente un minor numero di somministrazioni giornaliere, ma deve essere impiegato con una certa attenzione in corso di disidratazione. Come antipiretico viene consigliato alla dose di 7,5-15 mg/kg/die suddiviso in tre somministrazioni quotidiane, nei bambini di età superiore ai sei mesi.

È importante sottolineare che non vi è alcuna indicazione ad alternare o associare il paracetamolo con l'ibuprofene: infatti nessuno studio ha dimostrato l'efficacia clinica di questo approccio e la loro diversa emivita potrebbe favorire il verificarsi di intossicazioni (48).

Il dipirone o metamizolo e l'acido acetilsalicilico sono entrambi efficaci nel trattamento della febbre ma associati il primo alla comparsa di agranulocitosi e il secondo alla sindrome di Reye e per questo sconsigliati in età pediatrica.

La nimesulide non viene comunemente considerata una prima scelta, poiché sono segnalati effetti collaterali di un certo rilievo, quali la ipotermia, i dolori addominali, le emorragie gastrointestinali e elevazione degli enzimi epatici. Tuttavia una recente revisione sistematica della letteratura ha identificato 16 trial in cui il farmaco veniva usato in modo comparativo al placebo (tre studi) o al paracetamolo (nove studi), o al ketoprofene, naprossene, acido mefamico, acido acetilsalicilico (uno studio ciascu-

Bibliografia

- 44) Howell TK, Patel D. Plasma paracetamol concentrations after different doses of rectal paracetamol in older children. A comparison of 1 gr vs 40 mg/kg. *Anesthesia* 2003;58:50-83.
- 45) Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003.
- 46) Lesko S, Mitchell AA. Safety of pediatric ibuprofen. *JAMA* 1995; 273:929-33.
- 47) Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipiretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992; 146: 622-25)(McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1999;74:164-7.
- 48) Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternative antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000;105:1009-12

FARMACI O SITUAZIONI CLINICHE CHE AUMENTANO LA SUSCETTIBILITÀ ALLA INTOSSICAZIONE DA PARACETAMOLO

- Carbamazepina
- Etanolo
- Isoniazide
- Fenobarbital
- Rifampicina
- Digiuno prolungato
- Diabete mellito
- Obesità
- Malnutrizione cronica
- Digiuno protratto
- Familiarità per reazioni epatotossiche (deficit di glutatione sintetasi?)
- Infezioni virali concomitanti

Da American Academy of Pediatrics: *Acetaminophen toxicity in children. pediatrics* 2001;108:1020-24

● Punto chiave

I SUGGERIMENTI SULLA GESTIONE DELLA FEBBRE SONO UTILI PER RIDURRE LA PAURA DELLA FEBBRE NEI GENITORI, MA ANDREBBERO DATI IN OCCASIONE DI VISITE DI CONTROLLO

no) includendo complessivamente 1.254 soggetti. Paragonando complessivamente gli effetti avversi, lo studio ha dimostrato che solo i dolori addominali risultano statisticamente più frequenti nei trattati e che se usata per brevi periodi (fino a 10 giorni), presenta effetti collaterali paragonabili agli altri antipiretici. Lo studio consiglia tuttavia di evitarla in bambini con sospetta patologia epatica o insieme ad altri farmaci potenzialmente epatotossici e afferma che non vi sono sufficienti studi per consigliarne l'impiego al di sotto dei sei mesi di età (49).

La antipiresi fisica

La antipiresi fisica, è una misura molto diffusa e frequentemente raccomandata per il trattamento della febbre: è probabilmente uno dei rimedi più antichi, dato che fu consigliata già ai tempi di Alessandro Magno. Viene di solito eseguita mediante spugnature di acqua tiepida, ma talora anche con acqua fredda o acqua mista ad alcool, o con applicazione di ghiaccio o mediante immersione del bambino in una vasca da bagno o con una aumentata ventilazione.

Tuttavia mentre di certo la antipiresi fisica è la terapia più efficace e assolutamente indicata in caso di ipertermia, essa non sembra particolarmente utile nella febbre, anche se elevata. Difatti poiché la antipiresi fisica abbassa la temperatura senza modificare la elevazione del *set point* ipotalamico, è spesso essa stessa causa di malessere, pianto e brividi. Infatti il confort termico è dato dalla percezione soggettiva della temperatura, e dipende dal rapporto tra *set point* ipotalamico e la reale temperatura corpo-

rea: tanto maggiore è l'accordo tra le due, maggiore è la sensazione di confort termico, maggiore è la differenza, tanto più si prova fastidio. Per questo motivo gli antipiretici alleviano il malessere, mentre la antipiresi fisica spesso è causa di malessere (50).

Inoltre da taluni è stato prospettato che talora l'abbassamento della temperatura possa essere solo apparente, dato che si potrebbe verificare una diminuzione della temperatura periferica per vasocostrizione senza diminuire o talora aumentando la temperatura centrale.

L'effetto dell'antipiresi fisica è generalmente modesto e più efficace degli antipiretici solo nei primi 30 minuti, mentre in seguito l'effetto diviene nettamente inferiore.

Una recente Cochrane ha ricercato le evidenze a sostegno della efficacia dei vari metodi fisici per abbassare la febbre, comparandola ai comuni farmaci antipiretici. Sono stati individuati 21 studi sull'argomento, di cui solo sette metodologicamente validi, seppure anche questi con limitazioni. Un solo studio ha dimostrato che le spugnature tiepide sono efficaci nell'abbassare la temperatura in bambini non trattati con antipiretici, ma l'effetto si otteneva solo dopo due ore. Tre studi invece hanno indagato l'effetto delle spugnature in associazione alla somministrazione di antipiretici, e ne hanno dimostrato un effetto aggiuntivo. In questi studi l'aggiunta della antipiresi fisica facilitava il completo sfebbramento o comunque l'abbassamento della temperatura dopo due ore, anche se era gravata dalla più frequente comparsa di effetti avversi lievi, come il pianto o i brividi, più frequenti nei trattati che nei controlli. Le spugnature con acqua

Bibliografia

- 49) Gupta P, Sachdev HP. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomised controlled trials. *Indian Pediatr* 2003;40:518-31.
- 50) Corrad F. Thermal comfort and fever or research on how to feel better. *Arch Pediatr* 1999;6(1):93-6.
- 51) Meremikvu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003.
- Emergency Physicians Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three
- 53) Kayman H: Management of Fever: making Evidence-Based decisions. *Clin Pediatr* 2003; 42: 383-92.

ghiacciata, così come quelle con acqua mista ad alcool, ottengono più rapidamente (già dopo un'ora) la riduzione della temperatura rispetto a quelle con acqua tiepida, ma sono ancor più frequentemente gravate dalla insorgenza di effetti collaterali, seppure lievi (51).

Di certo in corso di febbre è necessario suggerire di non coprire troppo i

bambini, dato che in questo modo si ostacola la fisiologica dispersione di calore per irradiazione e per convezione, che normalmente contribuiscono alla perdita di calore per oltre il 50%. In questo modo si facilita la riduzione della temperatura e si evita la comparsa di complicanze, che seppur raramente, sono descritte.

CONCLUSIONI

I suggerimenti sulla gestione della febbre sono utili per ridurre la paura della febbre nei genitori, ma andrebbero dati in occasioni di visite di controllo, e non nel corso di un episodio febbrile.

Quindi un approccio razionale sembra quello di spiegare ai genitori, già durante una delle prime visite di controllo, nel corso del primo anno di vita, che:

◆ la febbre è solo un segno frequente di una infezione o di una malattia, e pertanto costituisce un utile segnale di allarme, che deve indurre a ricercarne una causa;

◆ la febbre moderata, < 39°C ascellare (o la corrispondente temperatura rettale o auricolare ecc) in un bambino in buone condizioni cliniche che duri da 24-48 ore, non costituisce motivo di particolare allarme;

◆ in questi casi la febbre di per sé non è quasi mai causa di problemi e pertanto va trattata, solo se supera i 39°C ascellare o se alla febbre si associano sintomi che disturbano il bambino, come il malessere (15);

◆ è utile in caso di febbre non esporre il bambino a una elevata temperatura ambientale, scoprendo il bambino, ma non tanto da indurlo la sensazione di freddo e mantenere una adeguata idrata-

zione, offrendo liquidi frequentemente;

◆ al contrario, se la febbre, anche non elevata, si accompagna alla presenza di alcuni segni o sintomi suggestivi di una possibile infezione batterica (**tabella V**), o se si verifica in un lattante di età < 3 mesi (52) o in bambini con alterata risposta immunologica (**tabella VI**) è necessario un immediato inquadramento diagnostico;

◆ nei bambini con convulsioni febbrili, il trattamento della febbre non riduce la probabilità di nuovi episodi. Tranquillizzare sul fatto che le convulsioni febbrili nel bambino piccolo sono nella gran parte dei casi un evento benigno e che la profilassi va praticata, quando indicato, con benzodiazepine.

Diverso dovrebbe essere invece l'approccio nel bambino con limitate riserve metaboliche con malattie cardiovascolari, con importante trauma cranico, con meningite, con artrite suppurativa, con micobatteriosi, con anemia grave o in corso di shock settico, specie se da gram negativi, dove la febbre dovrebbe essere contrastata più attivamente, anche in modo continuativo, fino alla defervescenza, per ridurre i costi metabolici che la febbre stessa comporta (53).

CONDIZIONI CLINICHE DI ALTO RISCHIO IN CASO DI FEBBRE

- Bambini con anemia falciforme
- Bambini con asplenia
- Bambini con immunodeficienze
- Bambini con cardiopatie congenite
- Bambini con cateteri venosi centrali
- Bambini affetti da tumori
- Bambini con trauma cranico importante

Da: Kayman Y. Clin Pediatr 2003, modificata

Tabella VI

SITUAZIONI DI ALTO RISCHIO PER INFEZIONE BATTERICA

- Neonati e bambini di età inferiore a tre mesi
- Febbre > 41°C
- Febbre con petecchie o eruzione emorragica
- Febbre con polipnea o difficoltà respiratoria
- Febbre con brivido
- Febbre con estremità fredde
- Febbre con estrema prostrazione o torpore
- Febbre con cefalea e vomito
- Febbre con disturbi della minzione
- Febbre con dolore
- Febbre di durata superiore a tre giorni

Da: Calvani Mario, La febbre e l'ipertermia nella pratica pediatrica. Roma: CIC edizioni Internazionali, 2004, modificata

Tabella V

Il test consente di verificare l'apprendimento dei nuclei di aggiornamento presentati nel Dossier: è preparato in modo da valutare in prima persona una metodologia di formazione per obiettivi piuttosto che specifiche nozioni di carattere mnemonico.

ATTENZIONE: OGNI QUESITO PUÒ AVERE UNA O PIÙ RISPOSTE ESATTE

1. *Visitare il bambino prima di vaccinarlo è indispensabile?*

- a** sì, per accertarsi del suo benessere
- b** sì, per escludere segni di patologie allergiche
- c** sì, per escludere una immunodepressione
- d** sì, per escludere malattie febbrili
- e** no: le informazioni necessarie possono essere ricavate con una buona raccolta anamnestica

2. *Quali informazioni critiche devono essere raccolte con l'anamnesi prevaccinale?*

- a** presenza di epatopatia
- b** presenza di nefropatia
- c** precedenti reazioni anafilattiche
- d** sviluppo di importanti effetti collaterali in seguito alla somministrazione delle precedenti dosi del vaccino
- e** presenza di patologia malformativa cardiaca

CRISTINA SQUARCIA GIUSSANI
Medico chirurgo

LUCIA ZANNINI
*Dottore di Ricerca in Metodologia di Formazione
del personale medico e infermieristico*

d o s s i e r f e b b r e

*Gli autori del dossier pubblicato su Area Pediatrica 5 del 2004
hanno deciso di devolvere il compenso per la stesura del testo
alla organizzazione non governativa Emergency*

**RISPOSTE AL TEST DI AUTOVALUTAZIONE
DI AP N.5 MAGGIO 2004**

**1 c, 2 b, 3 d, 4 e, 5 e, 6 d, 7 c, 8 b, 9 b, 10 c, 11 e, 12 a,
13 b, 14a, 15 e, 16 e, 17 a, 18 d, 19 b, 20 e**