

Paracetamolo e/o ibuprofene nel trattamento della febbre?

Ricerca delle prove di efficacia

Elena Cama, Valeria Ferraù, Simona Adelardi, Andrea Chiaro, Giuseppe Ciccarello, Maria Carmela Lia, Simona Faraci, Valeria Manzo, Carmen Donatella Sindoni, Università di Messina

In collaborazione con i partecipanti al corso "La risoluzione di scenari clinici con il supporto dell'EBM come strumento di formazione continua per il pediatra"^o

Abstract

The treatment of fever: Acetaminophen and/or Ibuprofen? A search for efficacy

The most frequently prescribed drug to treat fever in childhood – the widespread situation the paediatrician has to cope with – is Acetaminophen. Several studies about fever treatment by the combined use of Ibuprofen and Acetaminophen, or their single use, have recently been published. All the available studies have been analysed in order to search for evidence regarding a better efficacy of Ibuprofen (in combined or alternate use) compared to Acetaminophen in treating fever. When prescribed individually, a slightly better antipyretic efficacy of Ibuprofen compared to Acetaminophen has been shown by secondary literature resources, with no differences in side effects. RCTs comparing alternating treatment regimens showed a slightly better antipyretic efficacy than monotherapy. In order to encourage this treatment regimen larger studies are needed to evaluate serious adverse events.

Quaderni acp 2007; 14(3): 107-110

Key words Acetaminophen. Ibuprofen. Fever

Il paracetamolo è il farmaco più utilizzato nel trattamento dell'evenienza più comune con cui si confronta quotidianamente il pediatra: la febbre. La recente letteratura scientifica, tuttavia, propone nuovi schemi terapeutici per il trattamento della febbre, che prevedono l'utilizzo dell'ibuprofene, come farmaco singolo, associato o alternato al paracetamolo. Ci siamo chiesti se esistano evidenze in letteratura che dimostrino una maggiore efficacia dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo e della terapia combinata o alternata dei due farmaci rispetto alla monoterapia. I dati di letteratura secondaria mostrano un effetto antipiretico lievemente maggiore dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo e maggiore durata della defervescenza con tollerabilità dei due farmaci sovrapponibile. Gli RCT che confrontano lo schema terapeutico con i due farmaci somministrati alternativamente rivelerebbero una riduzione della febbre maggiore rispetto alla monoterapia. Sono tuttavia necessari studi che valutino gli effetti avversi per suggerire questa prassi come trattamento routinario.

Parole chiave Paracetamolo. Ibuprofene. Febbre

Scenario clinico

Giunge presso l'ambulatorio pediatrico una bambina di 7 anni con febbre (38,8° C), comparsa da due giorni, e sintomi lievi di infezione delle prime vie aeree (scolo nasale, faringe moderatamente iperemico), trattata con paracetamolo (12,5 mg/kg/dose in 4 somministrazioni/die per via rettale). La terapia non ottiene l'effetto atteso: la bambina resta febbrile e la madre è preoccupata e chiede al pediatra se sia possibile somministrare un'altra terapia che controlli meglio la febbre. La richiesta di un far-

maco che sfebbrì il bambino quando questo non si verificò con il più comune antipiretico, il paracetamolo, è sempre più frequente da parte dei genitori. Di fronte a questo scenario si è diffuso uno schema terapeutico che utilizza i due farmaci alternati.

Abbiamo voluto rivedere la letteratura sull'argomento per verificare se vi siano prove di maggiore efficacia a favore di uno dei trattamenti antifebbrili, il paracetamolo o l'ibuprofene in monoterapia o associati in regime sequenziale o alternato.

Background

Febbre

Rappresenta il più comune segno di malattia ed è responsabile del 19-30% delle visite pediatriche. I bambini sono particolarmente suscettibili alla febbre per l'alto rapporto tra superficie, peso corporeo e scarso grasso sottocutaneo [1-2]. È considerata come utile risposta fisiologica ai processi infettivi, in quanto un moderato incremento della temperatura corporea migliora la risposta immune. Ma la pratica clinica quotidiana mostra che la febbre viene trattata perché il bambino febbrile è spesso irritabile e "sta male" e che nei genitori la "fever fobia", termine con cui si definisce l'infondata ed eccessiva preoccupazione per la febbre, induce a considerarla non come un sintomo ma come una vera e propria malattia, capace di provocare serie conseguenze (convulsioni, meningite, polmonite, danno cerebrale, sepsi, ipertensione) se non prontamente trattata [3]. In realtà il WHO raccomanda la terapia antipiretica con paracetamolo esclusivamente per la febbre elevata, definita da temperatura ascellare > 38,5° C e rettale > 39° C [4].

Paracetamolo

L'antipiretico di maggiore utilizzo è il paracetamolo, un derivato del para-amminofenolo; è assorbito dal tubo gastroenterico e raggiunge il picco di concentrazione nel plasma in 30 minuti e la massima riduzione della temperatura corporea (TC) in 2 ore. La sua attività si esplica in una diminuzione della sintesi ipotalamica delle prostaglandine. La Cochrane Collaboration ha pubblicato nel 2004 una revisione sistematica e una metanalisi della letteratura, analizzando gli studi pubblicati dal 1966 al 2004, che valutavano efficacia e tollerabilità del paracetamolo rispetto al placebo o alla terapia

Per corrispondenza:
Maria Francesca Siracusano
e-mail: marsirac@tin.it

TABELLA 1: REVISIONI SISTEMATICHE E METANALISI: CONFRONTO PARACETAMOLO VERSUS IBUPROFENE

Autore/anno	Metodi	Outcome	Risultati
Perrott, 2004 [10]	Selezionati 17 RCT pubblicati tra il 1985 e il 2002. Per l'outcome febbre vengono valutati solo 10 RCT che utilizzano un dosaggio di ibuprofene comparabile.	Efficacia e tollerabilità di una singola dose di Ibuprofene (4-10 mg/kg) o paracetamolo (7-15 mg/kg) nel trattamento del dolore o della febbre a diversi time points.	Effetto antipiretico (misure di RR*) a 2 ore RR*: 0,19 (IC 95%: 0,05-0,33); a 4 ore RR: 0,31 (IC 95%: 0,19-0,44); a 6 ore RR: 0,33 (IC 95%: 0,19-0,47). Sicurezza RR** pari a 0,96 (IC 95%: 0,68-1,36) per eventi avversi minori (eventi avversi che non richiedono l'uscita dallo studio, come nausea, rash cutaneo) e RR pari a 1 (IC 95%: 0,55-1,82) per eventi avversi maggiori.
Wahba, 2004 [11]	Selezionati 22 RCT pubblicati dal 1966 al 2000, 10 dei quali analizzati anche da Perrott [10].	Efficacia di ibuprofene (10 mg/kg/dose) vs paracetamolo (10 mg/kg/dose) nel trattamento della febbre, con valutazione della temperatura rettale ai diversi time points (30-60 min, 2-4-6 ore dopo il trattamento).	Il paracetamolo determina una più elevata riduzione della TC iniziale di circa 0,2 °C a 30 min. L'ibuprofene determina un più significativo effetto antipiretico a 4 h (p<0,02) e la defervescenza dura più a lungo. Uguale tollerabilità tra i 2 farmaci.
Goldman, 2004 [12]	Selezionati 22 trial (10 di quali inclusi nella metanalisi di Perrott). La popolazione selezionata ha un'età compresa tra 2 mesi e 13 anni	Effetti antipiretici di ibuprofene e paracetamolo.	Maggiore vantaggio dell'ibuprofene (sia a singola che multipla dose) rilevato in pochi studi. Rischio di severi eventi avversi*** minimo e non diverso in base alla scelta del farmaco. Non dati relativi all'uso prolungato dei 2 farmaci.

* Un rischio relativo (RR) pari a 1 indica che i due farmaci sono pressoché equivalenti; > 0 indica che l'ibuprofene è più efficace del paracetamolo
** Un rischio relativo (RR) pari a 1 indica che i due farmaci sono pressoché equivalenti; > 1 indica che l'ibuprofene è meno sicuro del paracetamolo; < 1 indica che il paracetamolo è meno sicuro dell'ibuprofene
*** Ospedalizzazione per sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale, anafilassi, ipotermia, dolori addominali e vomito

fisica nel trattamento della febbre [5]. Sono stati selezionati 12 trial che includono una popolazione di 1509 bambini di età compresa tra 3 mesi e 15 anni: 7 studi confrontano il paracetamolo (a un dosaggio compreso tra 8 e 15 mg/kg/dose per os, mentre un solo trial utilizza la via di somministrazione rettale) con il placebo, 5 studi il paracetamolo con la terapia fisica. Nei vari studi la misura di outcome non è omogenea; per l'outcome che gli Autori considerano principale, cioè la clearance della febbre, non ci sono dati; per l'outcome secondario, cioè la diminuzione della febbre a determinati tempi, la misura più utilizzata è la media delle differenze della temperatura, non essendo riportato di quale ordine di grandezza si tratti. Gli Autori concludono che l'attività antipiretica del paracetamolo ha una evidenza debole non dovuta alla sua inefficacia, ma al fatto che gli studi valutabili sono in numero troppo scarso per potere dimostrare l'efficacia terapeutica del farmaco. Volendo tradurre il lavoro in un messaggio utile per il clinico, la revisione sistematica ci dice che stiamo utilizzando un farmaco che in non tutti i pazienti otterrà l'effetto di abbassare la temperatura, che è maneggevole e sufficientemente sicuro.

ibuprofene

L'ibuprofene è un FANS, derivato dell'acido prostaglandinico. Inibisce la biosintesi delle prostaglandine. È assorbito dal tratto gastrointestinale e raggiunge la concentrazione massima in 1 ora e la massima riduzione della TC in 3 ore. Una revisione della letteratura evidenzia che l'attività antipiretica dell'ibuprofene è stata valutata in 9 RCT in doppio cieco rispetto a paracetamolo o placebo [6]. L'analisi dei risultati di questi trial dimostra una maggiore efficacia dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo nel determinare un decremento medio maggiore della temperatura, anche se la differenza sembra clinicamente poco rilevante (0,2-0,3°C) [6].

Paracetamolo e ibuprofene in regime alternato

Mayoral C. et al. hanno pubblicato su *Pediatrics* nel 2001 una survey sull'attitudine prescrittiva nei confronti della febbre, che evidenzia che questa viene trattata con approcci molto diversi e le differenze includono "la scelta dell'antipiretico e le indicazioni per l'uso, dosaggio e frequenza... I pediatri frequentemente alternano il paracetamolo con l'ibuprofene specialmente in caso di febbre

persistente. Un questionario informale indica che questo schema terapeutico è stato appreso dai senior residents" [7]. Gli Autori riportano che "Una ricerca su Medline della letteratura dal 1970 al 1998 non ha trovato dati sul metodo di alternare paracetamolo e ibuprofene o su quanto sia sicuro somministrare questa combinazione". Anche in Italia questo schema terapeutico viene utilizzato ed è stato valutato [8-9]. Abbiamo voluto fare una ricerca su Medline sul razionale di questa terapia. Utilizzando nella stringa di ricerca "terapia combinata" o "terapia alternata" non abbiamo trovato nessun articolo fino al 2000. Gli RCT pubblicati recentemente che confrontano paracetamolo e ibuprofene, e i due farmaci in regime alternato o associato con la monoterapia, non riportano bibliografia sul razionale di tale uso.

La domanda

In bambini con febbre [POPOLAZIONE] ibuprofene, in monoterapia o in regime associato o alternato [INTERVENTO] rispetto al solo paracetamolo [CONFRONTO], è più efficace nel determinare la diminuzione della temperatura? [OUTCOME]

TABELLA 2: EFFICACIA DELLA TERAPIA CON PARACETAMOLO E IBUPROFENE ALTERNATI O ASSOCIATI (RCT)

Studio	Pazienti Setting	Intervento	Outcome	Risultati
Nabulsi, 2006 [13]	70 bambini (6 mesi-14 anni) con TR $\geq 38,8$ °C Due ospedali di Beirut	Gruppo A (n 37) ibuprofene per os in singola dose (10 mg/kg) seguita da paracetamolo per os (15 mg/kg) dopo 4 ore Gruppo B (n 33) ibuprofene per os (10 mg/kg) seguito da placebo 4 ore dopo	Outcome primario: - N. di bambini con TR normale* a 6 ore Outcomes secondari: - N. di bambini con febbre a 7 e 8 h dal trattamento; massimo declino della TC - durata dello sfebbramento rispetto al tempo zero: a 4-5-6-7-8 ore - effetti avversi	A 6 h N. di bambini con TR normale: Gruppo A: 30/36 (83%) Gruppo B: 19/33 (57%) (p<0,018) OR=3,68 (IC 95%: 1,2- 11,2); non differenze significative nei 2 gruppi (p=0,6) NNT = 4 (IC 95%: 2-21) Persi al follow-up 1%
Sarrell, 2006 [14]	480 bambini (6-36 mesi) TR $\geq 38,4$ °C Tre centri di cure primarie	Gruppo A (n 160) paracetamolo (12,5 mg/kg/dose max 50 mg/kg/die) ogni 6 ore Gruppo B (n 160) ibuprofene (5 mg/kg/dose max 20 mg/kg/die) ogni 8 ore Gruppo C (n 160) paracetamolo (12,5 mg/kg/dose, max 50 mg/kg/die) alternato a ibuprofene (5 mg/kg/dose max 20 mg/kg/die) ogni 4 ore Metà dei bambini di ogni gruppo riceveva una dose iniziale di paracetamolo (25 mg/kg) e l'altra metà di ibuprofene (10 mg/kg)	Outcomes primari: - Temperatura corporea - Stress score (NCCPC test)** Effetti avversi: - Alterazioni dei dati di laboratorio della funzionalità epatica e renale - Sintomi gastrointestinali: dolore addominale, vomito, diarrea, sangue occulto nelle feci, sindrome di Reye	- Il farmaco di partenza non determina differenze statisticamente significative (p=0,52) - La media della febbre nei bambini del Gruppo C (regime alternato) mostrava differenze statisticamente significative rispetto ai Gruppi A (p<0,001) e B (p<0,001) - Non differenze significative tra i Gruppi A e B - Significativo declino dei livelli di stress misurato attraverso NCCPC** in tutti i gruppi di trattamento, ma più marcato nel Gruppo C rispetto ad A e B (p<0,001) Persi al follow-up 16%
Erlwyn-Lajeunesse, 2006 [15]	123 bambini (6 mesi- 10 anni) con TC ≥ 38 °C Reparto di emergenza pediatrica	Gruppo A (n 41) una dose di paracetamolo 15 mg/kg Gruppo B (n 42) una dose di ibuprofene 15 mg/kg Gruppo C (n 40) ibuprofene + paracetamolo	TC a 1 ora	- Differenze significative della TC a 1 ora tra Gruppo A e Gruppo C (0,35 °C; IC 95%: 0,10-0,6) p=0,028 - Non differenze significative tra Gruppo B e Gruppo C (p=0,166) - Non differenze significative tra Gruppo A e Gruppo B (p=0,735) Persi al follow-up 13%

* TR: Temperatura rettale normale compresa tra 36,5 e 37,9 °C

** NCCPC test (Noncommunicating Children's Pain Checklist) attribuito sulla base del dolore dopo una osservazione di 10 minuti circa

Strategia di ricerca

La ricerca è stata effettuata in letteratura secondaria su *Cochrane Library*, *DARE* e *PubMed* nella finestra *Find Systematic Review* di *Clinical Queries*, utilizzando i termini "**Ibuprofen - Acetaminophen - fever**"; su *PubMed*, utilizzando i termini [MeSH] "**Acetaminophen AND Ibuprofen AND Fever**" si ottengono 88 articoli; con la funzione LIMITS: **added to PubMed in the last 5 years, All Infant: birth-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Randomized Controlled Trials** (tenuto conto delle date di pubblicazione degli articoli contenuti nelle pubblicazioni secondarie). La nostra ricerca esita in 3 metanalisi e revisioni sistematiche e 5 RCT di cui tre pertinenti che abbiamo analizzato [10-15].

Risultati

Nella *tabella 1* vengono riportati i risultati degli articoli di letteratura secondaria selezionati. Nella metanalisi di Perrott gli Autori rilevano un maggiore effetto antipiretico dell' ibuprofene alla dose di 10 mg/kg rispetto a quello del paracetamolo (da 10 a 15 mg/kg) come dimostrano i risultati di rischio relativo [10]. I risultati sono forniti in medie della temperatura corporea (TC). La superiorità di un farmaco in studio rispetto al controllo è valutata in "effect size", uno strumento che dà un messaggio più chiaro per il clinico: è la misura della percentuale di pazienti che hanno mostrato un vantaggio per il trattamento dato. Così calcolato a 4 e 6 ore circa il 15% in più dei bambini ha una riduzione della temperatura con ibuprofene rispetto al paracetamolo,

e questo valore quasi raddoppia alla dose di 10-15 mg/kg/dose. La sicurezza dei due farmaci risulta sovrapponibile. L'unico dato poco chiaro di questo risultato è di quale valore di diminuzione in termini di gradi di temperatura sia il vantaggio del farmaco. Le revisioni sistematiche di Wahba e di Goldman utilizzano in gran parte gli stessi articoli di Perrott e non aggiungono molto [11-12]. Gli RCT che paragonano schemi terapeutici con ibuprofene e paracetamolo in dosi alternate o combinate sono riassunti in *tabella 2*. Lo studio di Nabulsi mostra un significativo decremento della temperatura nei soggetti che sperimentano la terapia alternata [13]. L' NNT da noi calcolato è 4, ma con IC 95% da 2 a 21, quindi molto ampio. Inoltre, la media della temperatura a 4 ore risulta 37,5 °C

sia nei pazienti in monoterapia che in quelli in regime alternato. È evidente che entrambi gli schemi terapeutici sono in grado di abbassare la temperatura a 4 ore. Gli Autori si soffermano nei loro commenti a sottolineare che, benché la terapia alternata sia più efficace, la loro osservazione dei pazienti, protratta soltanto per 8 ore, li induce a non consigliare questo regime, in quanto un periodo di osservazione così breve non consente l'osservazione di effetti avversi che sono stati riportati in letteratura [16-17]. Lo studio di Sarrell è il più interessante [14]. La metodologia è buona, come mostra il Jadad score (*vedi nota in questa pagina*), riguardo a randomizzazione e cecità; è riportato il calcolo del potere dello studio per rilevare la differenza statistica tra i due interventi. L'utilizzo dei due farmaci in regime alternato ogni 4 ore per tre giorni è più efficace nel ridurre la febbre, calcolata anche in questo caso come riduzione media della temperatura, già al primo giorno e per un periodo di tempo più lungo rispetto alla monoterapia. Non sono comparsi effetti avversi gravi. Ma gli stessi Autori segnalano che è probabile che la loro assenza sia ascrivibile a una terapia a breve termine (3 giorni), e sottolineano che l'attività dell'ibuprofene sulla prostaglandina renale potrebbe determinare un accumulo renale di paracetamolo e quindi tossicità. E aggiungono: "Inoltre, il piccolo numero di bambini e la breve durata della terapia (3 giorni) nel nostro campione riducono il potere statistico per trovare seri eventi avversi", e indicano numerose limitazioni all'uso: età inferiore ai sei mesi, bambini con malnutrizione, problemi epatici o renali, malattie endocrine o neoplastiche, o bambini in cui siano note reazioni avverse agli antinfiammatori o agli antipiretici. Il lavoro di Erlewyn-Lajeunesse è descritto in tutti i suoi risultati nella *tabella 2*: non aggiunge nulla alla conoscenza e ha Jadad score scarso pari a 2 [15].

Conclusioni

I dati della letteratura evidenziano un effetto antipiretico dell'ibuprofene lievemente maggiore del paracetamolo e sicurezza sovrapponibile, ma la diminuzione della temperatura non appare clinicamente significativa. Gli RCT che esaminano la terapia alternata, confermano l'efficacia del trattamento, anche se il beneficio

clinico rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci non sembra far propendere in modo certo verso una particolare indicazione. Inoltre, per stessa ammissione degli Autori, non sono in grado di escludere effetti avversi gravi, che sono stati segnalati [16-17]. Considerando che la febbre è un evenienza tutt'altro che rara in un bambino, bisogna essere molto prudenti nel consigliare uno schema terapeutico che i genitori potrebbero somministrare a ogni episodio febbrile, e che proprio nei bambini più gravi (per esempio quelli con disidratazione) potrebbe avere più rischi. Al momento la terapia alternata può trovare spazio in alcune e selezionate situazioni cliniche e per brevi periodi sotto controllo medico. Nel bambino con episodi febbrili banali curato a casa dal proprio pediatra il farmaco in monoterapia (paracetamolo o ibuprofene) è ancora la scelta terapeutica più sicura. ♦

◦ *Sandro Bianchi, Miriana Callegari, Elena Cama, Roberta Ciambra, Pasquale Causa, Isodiana Crupi, Giuseppe De Caro, Paolo Fiammengo, Giuseppe Liotta, Stefania Manetti, Federico Marolla, Luisa Marolla, Gianfranco Mazzarella, Manuela Pasini, Salvatore Pellegrino, Ivo Picotto, Franco Raimo, Antonella Stazzoni, Laura Reali, Mara Tommasi, Giacomo Toffol, Michele Valente, Margherita Zanellato, Luisa Zuccolo, Sergio Conti Nibali, Maria Francesca Siracusano, Antonio Clavenna.*

Nota

In questo scenario gli RCT sono stati valutati assegnando il Jadad score. Si tratta di un punteggio numerico che misura la qualità del disegno dello studio. Questo punteggio costituisce una scala sviluppata e validata da Jadad et al. (Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17[1]:1-12). Il metodo di valutazione assegna un punteggio ad alcuni degli elementi del disegno di uno studio (randomizzazione, cecità e valutazione dei pazienti persi al follow-up). Il calcolo non dà conto, quindi, di tutti gli elementi che costituiscono la qualità di un RCT. Il Jadad score è calcolato utilizzando i sette elementi sottoindicati. I primi cinque quesiti sono indicatori di buona qualità dello studio, e ciascuno di essi assegna un punto. I due quesiti finali (*corsivo*) indicano una cattiva qualità e un punto viene sottratto per ognuno. Il range del punteggio possibile è da 0 a 5.

Calcolo del Jadad score (Item score)

– Lo studio è descritto come randomizzato (questo include parole come randomly, random, and randomization)? Score 0/1.

– Il metodo usato per generare la sequenza di randomizzazione è descritto e appropriato (tavola di numeri casuali computer-generated)? Score 0/1.

– Lo studio descritto è in doppio cieco? Score 0/1.
– Il metodo del doppio cieco è descritto e appropriato (placebo non identificabile rispetto al trattamento ecc.)? Score 0/1.

– Vi è la descrizione dei persi al follow-up? Score 0/1.

– *Sottrarre un punto se il metodo usato per generare la randomizzazione è descritto e inappropriato (pazienti attribuiti alternativamente, o secondo la data di nascita, ecc.).* Score 0/1.

– *Sottrarre un punto se lo studio è descritto come doppio cieco ma il metodo è inappropriato (per esempio confronto tra compresse e iniezioni).* Score 0/1.

Bibliografia

- [1] Bonati M, Impicciatore P, Pandolfini C. La febbre e la tosse nel bambino. Il Pensiero Scientifico Editore, 1998.
- [2] Eskerud JR, Laerum E, Fagerthun H, et al. Fever in general practice. I: frequency and diagnosis. *Fam Pract* 1992;9:263-9.
- [3] Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever Phobia Revisited: Have Parental Misconceptions About Fever Changed in 20 Years? *Pediatrics* 2001; 107:1241-6.
- [4] World Health Organization. Integrated Management of Childhood Illness. IMCI Adaptation Guide WHO 2002 part II; 66-70.
- [5] Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2006.
- [6] Marchetti F. Ibuprofene in pediatria. *Medico e Bambino* 2001;20:387-91.
- [7] Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, et al. Alternating Antipyretics: Is This an Alternative? *Pediatrics* 2000;105:1009-12.
- [8] Efficacia e sicurezza del trattamento antifebbrile realizzato con due farmaci alternati. *Medico e Bambino* 2006;25:387-8.
- [9] Tozzi A E. La terapia della febbre. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Formazione Continua in Pediatria 2006;3:117-21.
- [10] Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD, et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-6.
- [11] Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy* 2004;24:80-4.
- [12] Goldman R D, Ko K, Linett L J, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Annals of Pharmacotherapy* 2004;38:146-50.
- [13] Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med* 2006;4:4.
- [14] 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.
- [15] Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-6.
- [16] Del Vecchio MT, Sundel ER. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2001; 108:1236-7.
- [17] Rosefsky JB. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2001;108:1236-7.