

# Paracetamolo vs Ibuprofene per il trattamento di febbre e dolore in bambini di età inferiore a 2 anni

Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, Dalziel SR.

Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Network Open. 2020;3(10):e2022398

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Daniele De Brasi*

*Paracetamolo e ibuprofene sono i farmaci più prescritti in età pediatrica per febbre e dolore. Lo studio paragona i due farmaci nel trattamento a breve termine in bambini con meno di 2 anni attraverso una ricerca sistematica di alcune banche dati. Gli outcome primari erano febbre o dolore dopo 4 ore dall'inizio del trattamento, mentre altri outcome erano il profilo di sicurezza in termini di effetti avversi gravi quali danno renale, sanguinamento gastrointestinale, epatotossicità, infezione severa dei tessuti molli, empiema, asma e/o wheezing. L'analisi rivelava che, paragonato al paracetamolo, l'ibuprofene riusciva a ridurre maggiormente la temperatura a meno di 4 ore e a 4-24 ore dalla somministrazione, e a controllare meglio il dolore a 4-24 ore. Gli effetti avversi risultavano poco frequenti, con un profilo di sicurezza simile nei 2 farmaci. In conclusione, nel trattamento di febbre e dolore, l'ibuprofene risultava più efficace del paracetamolo nelle prime 24 ore, con effetti collaterali equivalenti.*

## **Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years**

*Acetaminophen (paracetamol) and ibuprofen are the most widely prescribed medications for management of fever and pain in children younger than 2 years. Authors compare these 2 medications by a systematic search of some databases. The primary outcomes were fever or pain by 4 hours of treatment onset. Safety outcomes included serious adverse events, kidney impairment, gastrointestinal bleeding, hepatotoxicity, severe soft tissue infection, empyema, and asthma and/or wheeze. Compared with acetaminophen, ibuprofen resulted in better reducing temperature at less than 4 hours, and at 4 to 24 hours, and less pain at 4 to 24 hours. Adverse events were uncommon. Acetaminophen and ibuprofen appeared to have similar serious adverse event profiles. In conclusion, use of ibuprofen vs acetaminophen for the treatment of fever or pain in children younger than 2 years was associated with reduced temperature and less pain within the first 24 hours of treatment, with equivalent safety.*

### **Background**

Paracetamolo e ibuprofene sono i farmaci più prescritti in età pediatrica per la febbre ed il dolore. Uno studio di coorte su 6.476 bambini rivela che il 95% dei bambini sono trattati per tali in-

dicazioni con paracetamolo nei primi 9 mesi di vita. Sotto i 6 mesi di vita è raccomandato l'uso del paracetamolo fin dall'età neonatale con un dosaggio variabile di 60-90 mg/kg/die, mentre l'ibuprofene è prescritto usualmente dopo 6 mesi di vita al dosaggio di 30-40 mg/kg/die, anche se in alcuni contesti è prescritto a partire dal secondo mese di vita a dosaggio ridotto (5 mg/kg x 3-4 volte/die). Molti autori suggeriscono cautela nell'utilizzo dell'ibuprofene nei bambini piccoli principalmente per il rischio di danno renale specie in caso di disidratazione, e per il possibile sviluppo di complicanze infettive (infezioni dei tessuti molli, empiema). Viceversa, l'uso del paracetamolo, considerato il farmaco di prima linea per il trattamento di febbre e dolore, sembra essere associato ad un maggior rischio di sviluppare asma e allergie a lungo termine. Precedenti revisioni sistematiche hanno dimostrato un effetto equivalente di paracetamolo e ibuprofene nel dolore, ed una maggiore efficacia dell'ibuprofene nella febbre, senza differenze significative nel profilo di sicurezza, analizzando tuttavia una popolazione pediatrica molto ampia riguardo il range di età esaminata (1 mese-18 anni). Un unico studio dimostra la sicurezza dell'ibuprofene nel trattamento di febbre e dolore nei bambini di 3-6 mesi e peso di 5-6 kg, ponendo tuttavia particolare attenzione allo stato di idratazione, senza tuttavia raffrontarlo al paracetamolo.

### **Scopi**

Paragonare l'effetto antipiretico, antidolorifico ed il profilo di sicurezza di paracetamolo e ibuprofene nel trattamento a breve termine in bambini con età inferiore a 2 anni, e in quelli con età inferiore ai 6 mesi.

### **Metodi**

La revisione sistematica è stata condotta in accordo con le linee guida dei Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Sono state utilizzate le comuni banche dati MEDLINE, Embase, CINAHL, e la Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), utilizzando le parole chiave paracetamolo, acetaminofene, ibuprofene, neonato, lattante, bambino, divezzo e pediatrico. Sono stati inclusi tutti gli studi pubblicati (trial, studi di coorte, studi caso-controllo) di qualsiasi setting di cure o nazione che comparasse i due farmaci nel trattamento di febbre e dolore nei bambini di età inferiore ai 2 anni, e riportasse uno o più outcome primari

e secondari. Sono stati inclusi anche lavori con bambini di età superiore ma che includessero i dati di bambini con età inferiore ai 2 anni. Gli outcome primari erano febbre o dolore a 4 ore dall'inizio del trattamento. Gli outcome secondari erano febbre o dolore a 4-24 ore, 1-3 giorni, e più di 3 giorni dall'inizio del trattamento. Gli outcome secondari sul profilo di sicurezza venivano misurati entro 28 giorni dall'inizio del trattamento e successivamente, e includevano eventi avversi gravi (SAE), danno renale, sanguinamento gastrointestinale, epatotossicità, infezione severa dei tessuti molli, empiema, asma e/o wheezing.

### Risultati

Sono stati inclusi nell'analisi 19 studi controllati (11 randomizzati e 8 non randomizzati), di cui 4 analizzavano bambini con età inferiore ai 2 anni e 6 con età inferiore ai 6 mesi. In rapporto al paracetamolo, l'ibuprofene è risultato più efficace nel ridurre la temperatura a meno di 4 ore, senza differenze anche in caso di confronto tra i due farmaci a basse ed alte dosi. Lo stesso risultato veniva osservato a 4-24 ore dall'inizio del trattamento antipiretico. Viceversa, nessuna differenza veniva osservata nei 1-3 giorni successivi. Riguardo il dolore, l'uso dell'ibuprofene risultava più efficace a 4-24 ore dall'inizio del trattamento. Un singolo studio con basso livello di qualità non evidenziava differenze tra paracetamolo e ibuprofene a 1-3 giorni. Per completezza, occorre segnalare che tutti gli studi con bassi livelli di qualità non evidenziavano differenze statisticamente significative tra paracetamolo e ibuprofene né sulla febbre né sul dolore nelle prime 24 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Gli effetti avversi erano poco frequenti. Alcuni studi non riportavano alcun effetto collaterale. In altri studi randomizzati con evidenze di moderata qualità veniva riscontrato un profilo simile tra paracetamolo e ibuprofene riguardo gli effetti collaterali gravi precoci (<28 giorni), ed una frequenza simile veniva osservata per le problematiche renali, l'epatotossicità, e l'asma/wheezing. Gli studi non randomizzati e di più bassa qualità non evidenziavano differenze significative, neanche per tempi più lunghi (>28 giorni).

### Discussione

Lo studio dimostra una maggiore efficacia dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo per il trattamento della febbre e del dolore nei bambini con età inferiore ai 2 anni nelle prime 24 ore dall'esordio dei sintomi, con un simile profilo di sicurezza. La stessa differenza non è stata riscontrata oltre le 24 ore riguardo la febbre. Gli effetti collaterali riscontrati erano comunque rari. Sebbene gli studi che hanno identificato questa differenza siano randomizzati e pertanto danno maggiore forza al risultato, i reali benefici clinici sono tutti da dimostrare. Peraltro, il punto cruciale non è tanto la riduzione della febbre in sé ma la riduzione del malessere del bambino, aspetto non usualmente valutato negli studi analizzati, tranne in uno. Riguardo il dolore, nessuno studio ha analizzato questo aspetto nelle prime 4 ore dopo la somministrazione del farmaco, ma solo a 4-24 ore, dimostrando una modesta evidenza di una maggiore efficacia dell'ibuprofene sul paracetamolo. Riguardo il profilo di sicurezza nel trattamento a breve termine dell'ibuprofene vs paracetamolo nei bambini febbrili o con dolore di età <6 mesi, solo 2 studi randomizzati analizzati nella presente review includevano bambini della suddetta età, senza tuttavia che ci fossero dati utilizzabili per questa sottoclasse di età. Un unico studio RCT (Boston Fever Study) [3] rileva

come nessuno dei 319 bambini della fascia di età 1-6 mesi trattati con paracetamolo o ibuprofene per febbre era stato ricoverato per sanguinamento intestinale acuto, insufficienza renale acuta, asma o bronchiolite, e che il rischio di ricovero era indipendente dall'antipiretico utilizzato. In nessuno studio analizzato si esaminavano sintomi come dolore e febbre in neonati pretermine trattati con paracetamolo o ibuprofene per l'induzione della chiusura del dotto di Botallo. Riguardo il rischio dell'ibuprofene nel determinare infezioni batteriche severe (specie infezioni cutanee da streptococco di gruppo A nell'ambito ad es. di varicella, o empiema), i dati analizzati non dimostrano evidenze sufficienti a favore o contro questa ipotesi. Solo 2 studi randomizzati con 202 partecipanti non evidenziavano differenze, mentre un'unica review sistematica che comparasse i due farmaci non era conclusiva. Riguardo, infine, il rischio di asma e/o wheezing poco dopo la somministrazione di paracetamolo o ibuprofene, l'analisi non ha dimostrato differenze tra i 2 farmaci, ma solo un debole vantaggio dell'ibuprofene, con una qualità di evidenza molto bassa. Alcuni autori hanno riscontrato viceversa un ruolo protettivo dell'ibuprofene nello sviluppo di asma/wheezing fino a 28 giorni dopo la somministrazione, mentre altri un ruolo del trattamento con paracetamolo nel primo anno di vita nello sviluppo di asma o wheezing a 6-7 anni di vita. È in corso attualmente un largo studio su questo argomento (ACTRN 12618000303246).

### Conclusioni

L'analisi eseguita nello studio evidenzia un miglior controllo della temperatura e del dolore nelle prime 24 ore dopo la somministrazione di ibuprofene rispetto al paracetamolo, senza differenze nel profilo di sicurezza tra i due farmaci e con in generale pochi effetti collaterali per entrambi. Sul rischio di infezioni batteriche, l'analisi non risulta conclusiva, mentre sono stati rilevati dati limitati sui bambini più piccoli e sugli effetti collaterali a più lungo termine. Gli autori concludono sulla necessità di ulteriori studi riguardo questi aspetti.

### Commento

La review di Tan et al. conferma l'efficacia dell'ibuprofene nel controllo di febbre e dolore in bambini piccoli (<2 anni) e molto piccoli (<6 mesi), con una efficacia superiore al paracetamolo nelle prime 24 ore dall'inizio somministrazione del farmaco, e con un buon profilo di sicurezza (paragonabile al paracetamolo, anche se i dati per i bambini <6 mesi non risultano statisticamente conclusivi). L'efficacia dell'ibuprofene sia come antipiretico che come antidolorifico è ben nota in letteratura [1,2], e in realtà lo studio non sembra aggiungere informazioni pratiche in questo ambito. Infatti, la differenza riscontrata tra ibuprofene e paracetamolo riguarda solo un maggiore controllo di febbre e dolore a breve termine (<24h), differenza che sembra avere uno scarso rilievo clinico, come evidente da alcuni articoli scientifici considerati, in cui il decremento della febbre indotto dall'ibuprofene corrisponde a poche frazioni di grado rispetto al paracetamolo [3]. Non viene viceversa valutata la differenza di efficacia oltre le 24 ore e soprattutto non viene valutato l'eventuale miglioramento del malessere del bambino, aspetto di gran lunga più importante. Anche il problema dei costi, che sono usualmente maggiori per l'ibuprofene rispetto al paracetamolo, va considerato nella scelta del farmaco, così come il dosaggio, variabile tra i diversi contesti di utilizzo, e la via di somministrazione che ne

condizionano certamente l'efficacia [4]. L'aspetto invece più interessante dello studio sembra essere il profilo di sicurezza dell'ibuprofene, di fatto comparabile al paracetamolo, anche nei bambini più piccoli (<6 mesi), anche se quest'ultimo dato è ricavato da pochi studi RCT. Esiste poca letteratura sull'utilizzo dell'ibuprofene nei bambini >3 <6 mesi [5] in cui è evidente come il suo utilizzo ragionevole e in sicurezza in particolare in questa fascia di età (come d'altronde ad ogni età) possa risultare di estrema utilità nel trattamento di febbre e dolore in alternativa al paracetamolo anche nel nostro paese (come già di fatto succede in altri contesti). E a tal uopo sarebbe utile, come suggerito peraltro dagli stessi autori, concentrare gli studi su questa fascia di età per dimostrare con ragionevole certezza l'equivalenza di ibuprofene e paracetamolo in termini di sicurezza, oltre che di efficacia. A margine di ciò, tuttavia, conviene continuare a seguire le raccomandazioni sull'utilizzo dell'ibuprofene in età pediatrica, specie in situazioni quali disidratazione e trattamento protratto in cui gli effetti indesiderati sono potenzialmente gravi, specie nei bambini più piccoli [5].

1. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*. 1995;273(12):929-933.
2. Perrot DA, Piira T, Goodenoguh B, et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain and fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-6.
3. Autret E, Breart G, Jonville AP, et al. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994; 46(3):197-201.
4. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, et al. Working towards an appropriate use of ibuprofen in children: an evidence-based appraisal. *Drugs*. 2017;77(12):1295-1311.
5. Ziesenitz VC, Zutter A, Erb TO, et al. Efficacy and safety of ibuprofen in infants aged between 3 and 6 months. *Paediatr Drugs*. 2017;19(4):277-290.

---

**Per corrispondenza**  
[dandebrasi@gmail.com](mailto:dandebrasi@gmail.com)