

# Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (luglio-agosto 2023)

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstracts (con motore di ricerca). L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet. Di seguito è riportato l'elenco delle nuove revisioni di area pediatrica di luglio e agosto 2023. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter pediatrica. Cliccando sul titolo si viene indirizzati all'abstract completo disponibile in MEDLINE, la banca dati governativa americana, o presso la Cochrane Library. Di alcune revisioni vi offriamo la traduzione italiana delle conclusioni degli autori.

## Revisioni sistematiche nuove o aggiornate di area pediatrica luglio-agosto 2023 (Issue 7-7, 2023)

1. Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children
2. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child
3. High flow nasal cannula for respiratory support in term infants
4. Continuous positive airway pressure (CPAP) for apnoea of prematurity
5. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants
6. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants
7. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation
8. Pharmacological pain and sedation interventions for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants on assisted ventilation - an overview of systematic reviews
9. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates
10. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease
11. Physical activity and education about physical activity for chronic musculoskeletal pain in children and adolescents
12. Interventions for improving adherence to airway clearance treatment and exercise in people with cystic fibrosis
13. Addition of long-acting beta2 agonists or long-acting muscarinic antagonists versus doubling the dose of inhaled corticosteroids (ICS) in adolescents and adults with uncontrolled asthma with medium dose ICS: a systematic review and network meta-analysis
14. Healthy eating interventions delivered in early childhood education and care settings for improving the diet of children aged six months to six years
15. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children
16. Topical ophthalmic anesthetics for corneal abrasions
17. Sucrose analgesia for heel-lance procedures in neonates
18. Vocabulary interventions for second language (L2) learners up to six years of age
19. Lay health workers in primary and community health care for maternal and child health: identification and treatment of wasting in children
20. Medical treatment of eosinophilic esophagitis
21. Mobile phone-based interventions for improving contraception use
22. Healthcare workers' perceptions and experiences of primary healthcare integration: a scoping review of qualitative evidence
23. Specific psychological therapies versus other therapies or no treatment for severe and enduring anorexia nervosa
24. Systemic corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia, a network meta-analysis

## Medicinali per bambini con reflusso

Mark P Tighe et al.

### Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children

*The Cochrane Library, 2023*

**Neonati.** Nei neonati non vi è alcun effetto chiaro dell'omeprazolo sui sintomi del reflusso rispetto al placebo. Uno studio (30 neonati; evidenza di certezza molto bassa) ha mostrato che il tempo di pianto/agitazione nei neonati di età compresa tra 3 e 12 mesi era alterato da  $246 \pm 105$  minuti/giorno al basale (media  $\pm$  deviazione standard, DS) a  $191 \pm 120$  minuti/giorno nel gruppo omeprazolo e da  $287 \pm 132$  minuti/giorno a  $201 \pm 100$  minuti/giorno nel gruppo placebo (differenza media (MD) inferiore di 10 minuti/giorno (IC 95% -89.1, 69.1). L'indice di reflusso è cambiato nel gruppo omeprazolo da  $9.9 \pm 5.8\%$  in 24 ore a  $1.0 \pm 1.3\%$  e nel gruppo placebo da  $7.2 \pm 6.0\%$  a  $5.3 \pm 4.9\%$  in 24 ore (MD inferiore del 7%, IC 95% -4.7, -9.3). Omeprazolo versus ranitidina: uno studio (76 neonati; evidenza di certezza molto bassa) ha dimostrato che l'omeprazolo può o meno fornire un beneficio sintomatico equivalente alla ranitidina. I punteggi dei sintomi nel gruppo omeprazolo sono cambiati da  $51.9 \pm 5.4$  a  $2.4 \pm 1.2$  e nel gruppo ranitidina da  $47 \pm 5.6$  a  $2.5 \pm 0.6$  dopo due settimane: MD -4.97 (IC 95% -7.33, -2.61). Esomeprazolo rispetto al placebo: l'esomeprazolo non sembrava mostrare alcuna riduzione aggiuntiva nel numero di sintomi di MRGE rispetto al placebo (1 studio, 52 neonati; evidenza di certezza molto bassa): sia il gruppo esomeprazolo (da  $184.7 \pm 78.5$  a  $156.7 \pm 75.1$ ) che il gruppo placebo (da  $183.1 \pm 77.5$  a  $158.3 \pm 75.9$ ) hanno presentato un miglioramento: MD -3.2 (IC 95% -4.6, -1.8).

**Bambini.** Nei bambini gli inibitori della pompa protonica (PPI) a dosi diverse possono fornire un beneficio sintomatico ed endoscopico minimo o nullo. Il rabeprazolo somministrato a dosi diverse (0.5 mg/kg e 1 mg/kg) può fornire un miglioramento dei sintomi simile (127 bambini in totale; evidenza di certezza molto bassa). Nel gruppo a dosaggio più basso (0.5 mg/kg), i punteggi

dei sintomi sono migliorati sia nel gruppo di bambini a basso peso (< 15 kg) (media  $-10.6 \pm DS 11.13$ ) sia nel gruppo di bambini ad alto peso (> 15 kg) (media  $-13.6 \pm 13.1$ ). Nei gruppi a dosaggio più elevato (1 mg/kg), i punteggi sono migliorati nei gruppi a basso peso ( $-9 \pm 11,2$ ) e nei gruppi a peso superiore ( $-8.3 \pm 9.2$ ). Per il gruppo di peso superiore, la differenza media del punteggio dei sintomi tra i 2 diversi regimi di dosaggio era di 2.3 (IC 95%  $-2.9, 6.6$ ), mentre per il gruppo di peso inferiore, il punteggio dei sintomi MD era di 4.6 (IC 95%  $-2.9, 12$ ). Il pantoprazolo può o meno migliorare i punteggi dei sintomi al dosaggio di 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg e 1.2 mg/kg di pantoprazolo nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni entro l'ottava settimana, senza alcuna differenza tra i dosaggi da 0.3 mg/kg e 1.2 mg/kg. Kg (0.3 mg/kg media  $-2.4 \pm 1.7$ ; 1.2 mg/kg  $-1.7 \pm 1.2$ ; MD 0.7 (IC 95%  $-0.4, 1.8$ ) (1 studio, 60 bambini; evidenza di certezza molto bassa). Non c'erano dati riassuntivi sufficienti per valutare altri farmaci.

In conclusione, esistono prove di certezza molto basse sui miglioramenti dei sintomi e sui cambiamenti negli indici di pH per i neonati. Non ci sono dati riassuntivi per i cambiamenti endoscopici. I farmaci possono o meno fornire un beneficio (sulla base di prove di certezza molto basse) per i bambini i cui sintomi rimangono fastidiosi, nonostante gli interventi non medici o la rassicurazione dei genitori. Se è necessario un farmaco, non vi è alcuna chiara evidenza basata sui dati riassuntivi per omeprazolo, esomeprazolo (nei neonati), H<sub>2</sub> antagonisti e alginati per il miglioramento dei sintomi (evidenza di certezza molto bassa). Sono necessari ulteriori studi con follow-up più lungo. Nei bambini più grandi affetti da MRGE, negli studi con dati sintetici estratti, vi è una prova di certezza molto bassa che gli PPI (rabeprazolo e pantoprazolo) possano o meno migliorare gli esiti della MRGE. Non esistono dati attendibili per altri farmaci. Sono necessarie ulteriori RCT in tutte le aree, compresi i sottogruppi (neonati pretermine e bambini con neurodisabilità).

### Allattamento al seno o latte materno per il dolore da procedura nei neonati

Prakeshkumar S Shah et al.

#### Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates

*The Cochrane Library, 2023*

La revisione ha incluso solo RCT poiché forniscono i dati più affidabili. In questa revisione Cochrane sono stati identificati 66 studi (oltre 6.200 neonati). 36 studi hanno valutato l'allattamento al seno, 29 studi hanno valutato il latte materno supplementare, mentre 1 studio li ha confrontati tra loro. In oltre la metà degli studi il sollievo dal dolore è avvenuto durante la procedura di puntura del tallone. In altri, è stato durante la vaccinazione, il prelievo di sangue da una vena o altre procedure. Gli studi hanno utilizzato una varietà di gruppi comparativi, ad esempio placebo, nessun intervento, abbraccio materno, contatto pelle a pelle, somministrazione di acqua, ciuccio, cure di routine, saccarosio o glucosio in quantità variabili, posizione del bambino (posizione flessa con le braccia vicine al corpo e le mani posizionate per favorire la suzione), fasce, sfregamento dei talloni, anestetico crema per la pelle o una combinazione di questi. Gli studi hanno utilizzato un'ampia varietà di scale del dolore, nonché variazioni della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della durata

del pianto per valutare il dolore.

I neonati nel gruppo allattato al seno hanno sperimentato una frequenza cardiaca più bassa, una durata del pianto più breve, una percentuale più bassa del tempo di pianto e punteggi più bassi sulla scala del dolore infantile neonatale rispetto ai bambini che non hanno ricevuto alcun intervento. Concentrazioni moderate di glucosio/saccarosio possono avere un'efficacia simile all'allattamento al seno. Gli studi sul latte materno supplementare hanno mostrato risultati variabili. È stato riscontrato che il latte materno supplementare ha un aumento inferiore della frequenza cardiaca rispetto all'acqua e una durata del pianto inferiore rispetto al placebo.

L'allattamento al seno riduce il dolore valutato mediante frequenza cardiaca, durata del pianto o scala del dolore convalidata rispetto a nessun intervento. Il latte materno supplementare per procedure dolorose può ridurre il dolore rispetto a nessun intervento o al placebo.

A causa dell'elevato numero di gruppi di confronto, altre misure del dolore sono state valutate in un numero molto limitato di studi. La maggior parte degli studi non riportava effetti indesiderati o dannosi del trattamento. Coloro che lo hanno fatto non hanno identificato effetti indesiderati o dannosi del trattamento in nessun neonato.

### Interventi sull'alimentazione sana erogati in contesti educativi e assistenziali della prima infanzia per migliorare la dieta dei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni

Sze Lin Yoong et al.

#### Healthy eating interventions delivered in early childhood education and care settings for improving the diet of children aged six months to six years

*The Cochrane Library, 2023*

In questa revisione sono stati inclusi RCT di interventi con un'alimentazione sana rivolti a bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni condotti all'interno di agenzie educative. Queste strutture comprendevano scuole materne, asili nido, e asili nido familiari. Per essere inclusi, gli studi dovevano includere almeno una componente di intervento mirata alla dieta del bambino nell'ambito dell'agenzia educativa e misurare i risultati sulla dieta o sulla crescita del bambino, o entrambi. Sono stati inclusi 52 studi che hanno esaminato 58 interventi (descritti in 96 articoli). Tutti gli studi erano cluster-RCT. 29 studi presentavano una buona numerosità ( $\geq 400$  partecipanti) e 23 avevano reclutato meno di 400 partecipanti. 38 interventi incorporavano tutte e tre le componenti. Per gli esiti primari (risultati dietetici), sono stati valutati 19 studi come complessivamente ad alto rischio di bias, con bias di performance e rilevamento più comunemente giudicati come ad alto rischio di bias. Gli interventi per un'alimentazione sana rispetto alla pratica abituale o all'assenza di interventi possono avere un effetto positivo sulla qualità della dieta infantile (SMD 0.34, IC 95% 0.04, 0.65;  $p=0.03$ , I<sup>2</sup>=91%; 6 studi, 1.973 bambini) ma le prove sono molto incerte. Esistono prove con moderata certezza che gli interventi di alimentazione sana probabilmente aumentano il consumo di frutta da parte dei bambini (SMD 0.11, IC 95% 0.04, 0.18;  $p<0.01$ , I<sup>2</sup>=0%; 11 studi, 2.901 bambini). L'evidenza è molto incerta riguardo all'effetto

degli interventi di alimentazione sana basati sull'ECEC sul consumo di verdure da parte dei bambini (SMD 0.12, IC 95% da -0.01, 0.25;  $p=0.08$ , I<sup>2</sup> 70%; 13 studi, 3.335 bambini). Esistono prove con moderata certezza che gli interventi di alimentazione sana basati sull'ECEC probabilmente non comportano differenze minime o nulle nel consumo da parte dei bambini di alimenti non essenziali (ovvero meno salutari/discrezionali) (SMD -0.05, IC 95% -0.17, 0.08;  $p=0.48$ , I<sup>2</sup>=16%; 7 studi, 1.369 bambini) o consumo di bevande zuccherate (SMD -0.10, IC 95% -0.34, 0.14;  $p=0.41$ , I<sup>2</sup>=45%; 3 studi, 522 bambini). 36 studi hanno misurato il BMI, il punteggio z del BMI, il peso, il sovrappeso e l'obesità, o la circonferenza della vita, o una combinazione di alcuni o tutti questi parametri. Gli interventi di alimentazione sana possono comportare differenze minime o nulle nel BMI infantile (MD -0.08, IC 95% -0.23, 0.07;  $p=0.30$ , I<sup>2</sup>=65%; 15 studi, 3932 bambini) o nel z-BMI (MD -0.03, IC 95% -0.09, 0.03;  $p=0.36$ , I<sup>2</sup>=0%; 17 studi; 4.766 bambini). Gli interventi di alimentazione sana basati sull'ECEC possono ridurre il peso del bambino (MD -0.23, IC 95% da -0.49 a 0.03;  $p=0.09$ , I<sup>2</sup>=0%; 9 studi, 2071 bambini) e il rischio di sovrappeso e obesità (RR 0.81, IC 95 % 0.65, 1.01;  $p=0.07$ , I<sup>2</sup> 0%; 5 studi, 1.070 bambini). Gli interventi di alimentazione sana erogati in contesti educativi possono essere economicamente vantaggiosi, ma le prove sono molto incerte (6 studi). Gli interventi di alimentazione sana possono avere un effetto minimo o nullo sulle conseguenze avverse, ma le prove sono molto incerte (3 studi). Pochi studi hanno misurato le abilità linguistiche e cognitive ( $n = 2$ ), i risultati sociali/emotivi ( $n = 2$ ) e la qualità della vita ( $n = 3$ ). Conclusioni degli autori. Gli interventi di alimentazione sana in contesti educativi possono migliorare leggermente la qualità della dieta infantile, ma le prove sono molto incerte e probabilmente aumentano leggermente il consumo di frutta da parte dei bambini. Vi è incertezza circa l'effetto degli interventi di alimentazione sana sul consumo di verdure. Gli interventi di alimentazione sana possono comportare una differenza minima o nulla nel consumo da parte dei bambini di alimenti non fondamentali e di bevande zuccherate. Interventi su un'alimentazione sana potrebbero avere effetti favorevoli sul peso dei bambini e sul rischio di sovrappeso e obesità, anche se c'era poca o nessuna differenza nel BMI e nei punteggi z-BMI. Sono necessari studi futuri che esplorino l'impatto di specifiche componenti dell'intervento e descrivano il rapporto costo-efficacia e gli esiti avversi per comprendere meglio come massimizzare l'impatto degli interventi di alimentazione sana in contesti educativi.

### **Paracetamolo o farmaci antinfiammatori non steroidei, da soli o in combinazione, per alleviare il dolore nell'otite media acuta nei bambini**

Joline LH de Sévaux

**Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children**

*The Cochrane Library, 2023*

Obiettivo primario era valutare l'efficacia del paracetamolo o dei FANS, da soli o in combinazione, rispetto al placebo o a nessun trattamento nell'alleviare il dolore nei bambini con OMA.

L'obiettivo secondario era valutare l'efficacia dei FANS rispetto al paracetamolo nei bambini con OMA. Sono stati inclusi RCT che confrontavano l'efficacia del paracetamolo o dei FANS, da soli o in combinazione, per alleviare il dolore nei bambini non ospedalizzati di età compresa tra sei mesi e 16 anni con OMA. Sono stati inclusi quattro studi (411 bambini) che sono stati valutati con un rischio di bias da basso ad alto.

Erano disponibili informazioni molto limitate per valutare l'utilità degli antidolorifici per alleviare il dolore all'orecchio nei bambini con OMA. Uno studio ha confrontato il paracetamolo con il placebo (148 bambini) e i FANS con il placebo (146 bambini). Se usati da soli, paracetamolo e ibuprofene possono essere più efficaci del placebo nell'alleviare il dolore all'orecchio a 48 ore (il 25% dei bambini trattati con placebo ha avuto dolore a 48 ore contro il 10% nel gruppo paracetamolo e il 7% nel gruppo ibuprofene). Quattro studi (411 bambini) hanno confrontato l'ibuprofene con il paracetamolo nei bambini con OMA. L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo nell'alleviare il dolore all'orecchio a breve termine nei bambini con OMA. L'evidenza è molto incerta sugli effetti del paracetamolo e dell'ibuprofene sugli eventi avversi. Il numero molto limitato di partecipanti ha impedito di trarre conclusioni definitive sugli effetti di ibuprofene più paracetamolo rispetto al solo paracetamolo.

**Paracetamolo contro placebo (1 studio, 148 bambini).** Il paracetamolo può essere più efficace del placebo nell'alleviare il dolore a 48 ore (percentuale di bambini con dolore 10% contro 25%, rapporto di rischio (RR) 0.38, IC 95% 0.17, 0.85; numero necessario da trattare per un ulteriore esito positivo (NNT) 7; evidenza di bassa certezza). L'evidenza è molto incerta sugli effetti del paracetamolo sulla febbre a 48 ore (RR 1.03, IC 95% 0.07, 16.12; certezza molto bassa) e sugli eventi avversi (RR 1.03, IC 95% 0.21, 4.93; certezza molto bassa). Non erano disponibili dati per gli altri risultati di interesse.

**FANS rispetto al placebo (1 studio, 146 bambini).** L'ibuprofene può essere più efficace del placebo nell'alleviare il dolore a 48 ore (percentuale di bambini con dolore 7% contro 25%, RR 0.28, IC 95% 0.11, 0.70; NNT 6; evidenza di bassa certezza). L'evidenza è molto incerta riguardo all'effetto dell'ibuprofene sulla febbre a 48 ore (RR 1.06, IC 95% 0.07, 16.57; certezza molto bassa) e sugli eventi avversi (RR 1.76, IC 95% 0.44, 7.10; certezza molto bassa). Non erano disponibili dati per gli altri risultati di interesse.

**FANS contro paracetamolo (4 studi, 411 bambini).** L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo nell'alleviare il dolore all'orecchio a 24 ore (RR 0.83, IC 95% 0.59, 1.18; 2 RCT, 39 bambini; evidenza di certezza molto bassa); da 48 a 72 ore (RR 0.91, IC 95% 0.54, 1.54; 3 RCT, 183 bambini; evidenza di bassa certezza); e da 4 a 7 giorni (RR 0.74, IC 95% 0.17, 3.23; 2 RCT, 38 bambini; evidenza di certezza molto bassa). L'evidenza è molto incerta riguardo all'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo sul punteggio medio del dolore a 24 ore; 2 RCT, 31 bambini; evidenza di certezza molto bassa).

L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo nella risoluzione della febbre a 24 ore (RR 0.69, IC 95% 0.24, 2.00; 2 RCT, 39 bambini; evidenza di certezza molto bassa); da 48 a 72 ore (RR 1.18, IC 95% 0.31, 4.44; 3 RCT, 182 bambini; evidenza di bassa certezza); e da 4 a 7 giorni (RR 2.75, IC 95% 0.12, 60.70; 2 RCT, 39 bambini; evidenza di certezza molto bassa).

L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo sugli eventi avversi (RR 1.71, IC 95% 0.43, 6.90; 3 RCT, 281 bambini; evidenza di certezza molto bassa); nuove visite (RR 1.13, IC 95% 0.92, 1.40; 1 RCT, 53 bambini; evidenza di certezza molto bassa); e prescrizioni ritardate di antibiotici (RR 1.32, IC 95% 0.74, 2.35; 1 RCT, 53 bambini; evidenza di certezza molto bassa). Non erano disponibili dati sul tempo necessario alla risoluzione del dolore.

**FANS più paracetamolo rispetto al solo paracetamolo.** I dati sull'efficacia di ibuprofene più paracetamolo rispetto al solo paracetamolo provenivano da 2 RCT che fornivano dati grezzi di sottogruppi per 71 bambini con OMA. Il piccolo campione ha fornito stime degli effetti imprecise, pertanto non siamo stati in grado di trarre conclusioni definitive (evidenza di certezza molto bassa).

**Conclusioni degli autori.** Nonostante le esplicite raccomandazioni delle linee guida sull'uso degli analgesici nei bambini con OMA, le prove attuali sull'efficacia del paracetamolo o dei FANS, da soli o in combinazione, nei bambini con OMA sono limitate. Paracetamolo e ibuprofene come monoterapie possono essere più efficaci del placebo nell'alleviare il dolore all'orecchio a breve termine nei bambini con OMA. L'evidenza è molto incerta sull'effetto dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo sull'alleviamento del dolore all'orecchio a breve termine nei bambini con OMA, così come sull'efficacia dell'ibuprofene più paracetamolo rispetto al paracetamolo da solo, impedendo così qualsiasi conclusione definitiva. Sono necessarie ulteriori ricerche per fornire approfondimenti sul ruolo dell'ibuprofene in aggiunta al paracetamolo e ad altri analgesici come le gocce auricolari anestetiche per i bambini con OMA.