

HIGHLIGHTS

LA COMBINAZIONE DI PARACETAMOLO E IBUPROFENE NELLA GESTIONE DEL DOLORE ACUTO DA LIEVE A MODERATO IN PEDIATRIA: CONSENSUS DI ESPERTI UTILIZZANDO LA TECNICA NGT (NOMINAL GROUP TECHNIQUE)¹

Niccolò Parri, Davide Silvagni, Alberto Chiarugi, Elisabetta Cortis, Antonio D'Avino, Marcello Lanari,
Paola Giovanna Marchisio, Cesare Vezzoli, Stefania Zampogna e Annamaria Staiano.
Italian Journal of Pediatrics, 2023.

LA COMBINAZIONE DI PARACETAMOLO E IBUPROFENE NELLA GESTIONE DEL DOLORE ACUTO DA LIEVE A MODERATO IN PEDIATRIA: CONSENSUS DI ESPERTI UTILIZZANDO LA TECNICA NGT (NOMINAL GROUP TECHNIQUE)¹

Niccolò Parri, Davide Silvagni, Alberto Chiarugi, Elisabetta Cortis, Antonio D'Avino, Marcello Lanari, Paola Giovanna Marchisio, Cesare Vezzoli, Stefania Zampogna e Annamaria Staiano.

Italian Journal of Pediatrics, 2023.

INTRODUZIONE

Il dolore acuto è un sintomo comune in età pediatrica. La causa sottostante può essere clinica (ad esempio, mal di testa, otalgia, trauma) o chirurgica (ad esempio dolore post-operatorio). Se non trattato, può impattare sulla qualità della vita e determinare effetti a breve e lungo termine, con i pazienti che diventano più sensibili agli stimoli.

Pertanto, il dolore va sempre valutato tramite scale adeguate all'età e trattato in modo appropriato in ciascun paziente.

Nonostante la disponibilità di linee guida, il dolore nei bambini è spesso sottovalutato e di conseguenza sotto-trattato sia nei pazienti dei reparti di emergenza che in quelli ospedalizzati. Secondo l'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP), l'analgesia multimodale rappresenta uno dei possibili approcci per la gestione del dolore acuto. L'analgesia multimodale è un metodo farmacologico di gestione del dolore che combina vari gruppi di farmaci per alleviare il dolore con meno effetti collaterali

rispetto ai singoli analgesici. L'ibuprofene e il paracetamolo, comunemente usati come trattamento di prima linea per il dolore acuto con lo stesso livello di evidenza e un profilo di efficacia e sicurezza comparabile, sono entrambi raccomandati per l'analgesia multimodale.

Lo scopo di questa indagine è stato quello di condividere le opinioni degli esperti sull'uso più appropriato del paracetamolo e dell'ibuprofene in combinazione a dose fissa (rapporto di dose 3,3:1) in formulazione orale per il trattamento del dolore acuto da lieve a moderato in pediatria.

METODI

La tecnica NGT (Nominal Group Technique) rappresenta una metodica diretta e strutturata, basata sul parere degli esperti.

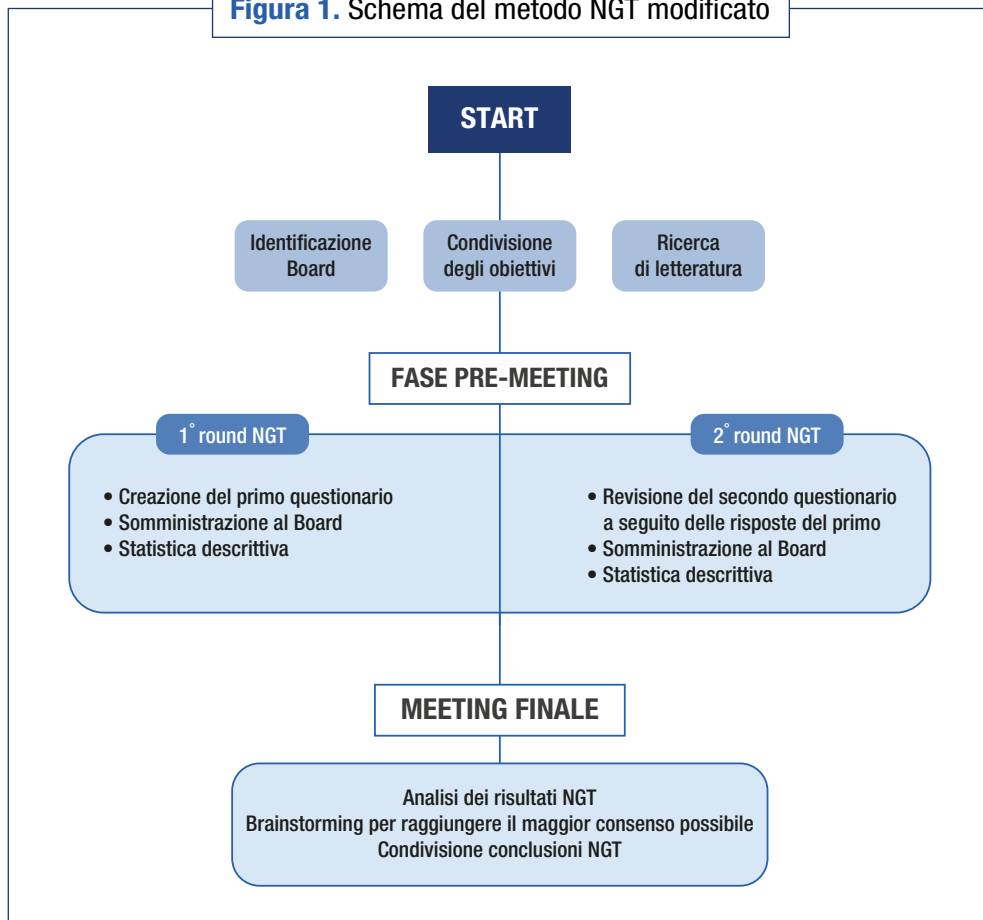
Questa indagine ha utilizzato una NGT modificata che comprendeva tre diverse fasi come rappresentato in [Figura 1](#).

Il Board, composto da nove pediatri e un farmacologo, è stato designato in base a com-


provata esperienza nel trattamento del dolore e presenza di almeno due dei seguenti requisiti:

- esperienza clinica documentata in pediatria,
- partecipazione attiva a società scientifiche in ambito pediatrico,
- autore di pubblicazioni sul dolore pediatrico (almeno 5 negli ultimi 5 anni),
- diverso contesto lavorativo (ad esempio, pediatra di libera scelta vs ospedaliero,
- dimensioni dell'ospedale di appartenenza, localizzazione della struttura di appartenenza).

Figura 1. Schema del metodo NGT modificato



Adattato da Parri N, et al. Ital J Pediatr. 2023⁹



Gli obiettivi dell'indagine sono stati identificati esaminando le pubblicazioni più recenti sull'efficacia, la farmacocinetica e la sicurezza della combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofene per il trattamento del dolore acuto e le linee guida nazionali e internazionali per la gestione del dolore in pediatria, con particolare interesse per dolore sotto-trattato, appropriatezza del regime di dosaggio, conformità alle linee guida da parte degli operatori sanitari e dei genitori. Sulla base dei risultati della ricerca bibliografica è stato sviluppato un primo questionario composto da dieci domande. In sede di prima riunione sono state acquisite le domande e le opzioni di risposta che hanno ottenuto parere favorevole da almeno sette membri del Board, eliminate quelle che hanno ottenuto parere favorevole da meno di tre membri del Board e sono state riproposte/modificate in un secondo questionario quelle che hanno ricevuto un consenso da quattro a sei membri del Board. Una volta acquisite le risposte al secondo questionario, sono state elaborate sotto forma di statistica descrittiva. Nella riunione finale, condotta da un facilitatore, sono stati discussi i risultati dei due questionari al fine di raggiungere il massimo consenso possibile.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Il Board ha raggiunto il consenso finale su dodici domande (**Tabella 1**) concordando un migliore potere analgesico del paracetamolo e dell'ibuprofene nella combinazione a dose fissa rispetto alla monoterapia, senza compromettere la sicurezza. I risultati di questa

indagine NGT hanno evidenziato alcuni punti chiave riguardo l'impiego della combinazione di paracetamolo e ibuprofene nel rapporto di dose 3,3:1 nell'età pediatrica. La maggior parte dei membri del Board ha riferito la propria disponibilità a utilizzare la combinazione fissa di paracetamolo e ibuprofene per il dolore acuto moderato (punteggio 4-6) come trattamento di prima scelta (valutazione del dolore con Face/Legs/Activity/Cry/Consolability (FLACC) Scale, WONG-BAKER Scale, Numerical Rating Scale (NRS)). In accordo con la letteratura, il Board ha concordato sulla maggiore potenza analgesica come principale vantaggio farmacodinamico della combinazione a dose fissa di ibuprofene e paracetamolo.

L'effetto analgesico superiore potrebbe essere attribuito ad un potenziamento dell'efficacia dei singoli farmaci, al maggiore effetto inibitorio sulla cicloossigenasi (COX), all'inibizione della componente infiammatoria da parte dell'ibuprofene e all'attivazione dei vari meccanismi analgesici da parte del paracetamolo. Il Board è favorevole al passaggio alla combinazione fissa quando il paracetamolo o l'ibuprofene in monoterapia sono inefficaci nel trattamento del dolore da lieve a moderato, specialmente in caso di cefalee, otalgia, odontalgia e dolore muscoloscheletrico. Studi clinici in adulti ne hanno dimostrato una maggiore efficacia nel controllo del dolore con un effetto analgesico migliore e duraturo, e un'insorgenza d'azione più rapida senza compromettere la tollerabilità, rispetto alla monoterapia. In pediatria, essa è risultata significativamente

Tabella 1. Riepilogo conclusivo delle domande validate dopo il meeting finale

| N. | Domanda | Opzioni di risposte validate al secondo questionario | Risposte Esperti (n=10) | Approvate al meeting finale |
|----|---|--|-------------------------|--|
| 1 | Utilizzerebbe la combinazione fissa per il trattamento del dolore post-operatorio? | Si (<i>validata al primo round</i>) | 9 | Consenso confermato al meeting finale |
| 2 | Derivata dal campo aperto del primo round In quali casi userebbe la combinazione fissa per il trattamento del dolore post-operatorio (avendo valutato l'effetto antiplastrinico dell'ibuprofene per non compromettere l'emostasi)? | Quando si desiderano sia gli effetti antinfiammatori che analgesici (<i>validata al primo round</i>) | 8 | Consenso confermato al meeting finale |
| | | Quando il paracetamolo da solo non controlla il dolore | 6 | Consenso raggiunto dopo il brainstorming |
| 3 | La combinazione fissa in ambito pediatrico è efficace in caso di: | Odontalgia (<i>validata al primo round</i>) | 10 | Consenso confermato al meeting finale |
| | | Cefalee (<i>validata al primo round</i>) | 9 | Consenso confermato al meeting finale |
| | | Otalgia (<i>validata al primo round</i>) | 8 | Consenso confermato al meeting finale |
| | | Dolore muscoloscheletrico (<i>validata al primo round</i>) | 8 | Consenso confermato al meeting finale |
| | | Dolore reumatico cronico (<i>opzione derivata dal campo aperto del primo round</i>) | 8 | Consenso confermato al meeting finale |
| 4 | Reintrodotta con la rielaborazione delle opzioni di risposta in base ai risultati del primo round In ambito pediatrico, la sospensione orale della combinazione fissa sarebbe da prediligere perché: | Ottimizza il dosaggio in relazione al peso del bambino (<i>riadattata dal primo round</i>) | 7 | Consenso confermato al meeting finale |
| | | Riduce gli errori di dosaggio dei genitori rispetto alla somministrazione combinata di due farmaci separati (<i>opzione derivata dal campo aperto del primo round</i>) | 9 | Consenso confermato al meeting finale |
| | | Consente un rapido controllo del dolore con maggiore efficacia (<i>opzione derivata dal campo aperto del primo round</i>) | 5 | Consenso raggiunto dopo il brainstorming |
| 5 | Quali sono i fattori che potrebbero rendere efficace la combinazione fissa? | Complementarità dei meccanismi d'azione (<i>validata al primo round</i>) | 9 | Consenso confermato al meeting finale |
| | | Sinergia tra gli effetti delle due sostanze (<i>validata al primo round</i>) | 7 | Consenso confermato al meeting finale |
| 6 | Quali ritiene essere le possibili implicazioni in termini di sicurezza e tollerabilità della combinazione fissa? | Analgesia superiore rispetto ai singoli farmaci in monoterapia senza compromettere la tollerabilità (<i>validata al primo round</i>) | 9 | Consenso confermato al meeting finale |
| 7 | Reintrodotta per accordo intermedio del primo round Quale ritiene essere il vantaggio farmacodinamico della combinazione fissa? | Maggiore potere analgesico | 8 | Consenso confermato al meeting finale |
| 8 | A fronte di inefficacia del solo paracetamolo utilizzerebbe la combinazione fissa? | Si (<i>validata al primo round</i>) | 8 | Consenso confermato al meeting finale |

Tabella 1. Continua da pagina precedente

| | | | | |
|----|---|---|---|---|
| 9 | Derivata dal campo aperto del primo round A fronte di inefficacia del solo paracetamolo utilizzerebbe la combinazione fissa? | Cefalee | 5 | <i>Consenso raggiunto su tutte le opzioni nella riunione finale^a</i> |
| | | Otalgia | 6 | |
| | | Dolore muscoloscheletrico post-traumatico | 9 | |
| | | Odontalgia | 7 | |
| | | Dolore moderato che non risponde al trattamento con ibuprofene da solo in prima istanza | 8 | <i>Consenso confermato al meeting finale</i> |
| 10 | A fronte di inefficacia del solo ibuprofene utilizzerebbe la combinazione fissa? | Si (<i>validata al primo round</i>) | 8 | <i>Consenso confermato al meeting finale</i> |
| 11 | Derivata dal campo aperto del primo round A fronte di inefficacia del solo ibuprofene utilizzerebbe la combinazione fissa? | Cefalee | 7 | <i>Consenso raggiunto su tutte le opzioni nella riunione finale^a</i> |
| | | Dolore reumatico cronico ^b | 5 | |
| | | Dolore muscoloscheletrico post-traumatico | 8 | |
| | | Odontalgia | 8 | |
| | | Dolore moderato che non risponde al trattamento con paracetamolo da solo in prima istanza | 7 | |
| | | | | <i>Consenso confermato al meeting finale</i> |
| 12 | Utilizzerebbe la combinazione fissa per il trattamento del dolore acuto? ^c | Dolore moderato (punteggio 4-6) | 7 | <i>Consenso confermato al meeting finale</i> |

^aPer le domande 9 e 11, indipendentemente dalla differenza minima tra le risposte degli Esperti, il Board ha convenuto che la combinazione di paracetamolo e ibuprofene sarebbe la scelta migliore in caso di inefficacia dei 2 farmaci come monoterapia soprattutto in caso di mal di testa, otalgia, odontalgia e dolore muscoloscheletrico.

^bIl dolore reumatico cronico è stato incluso nel gruppo più generale del dolore muscoloscheletrico.

^cScale approvate e utilizzate in Italia in base all'età: FLACC (Face/Legs/Activity/Crying/Consolability) se < 3 anni, WONG-BAKER fino a 8 anni, NRS (Numeric Rating Scale) per bambini più grandi.

Adattato da Tabella 3 di Parri N, et al. *Ital J Pediatr.* 2023¹

più efficace nel prevenire il dolore persistente. Il Board ha raggiunto, quasi all'unanimità, il consenso sull'uso della combinazione fissa di ibuprofene e paracetamolo nel trattamento del dolore post-operatorio quando si vogliono ottenere sia effetti antinfiammatori che analgesici o quando il paracetamolo da solo non è sufficiente al controllo del dolore. Infine, la formulazione orale (sospensione) della combinazione a dose fissa di paracetamolo e ibuprofene è stata giudicata utile in pediatria poiché consente un dosaggio adeguato in base al peso corporeo, riduce errori di dosaggio da parte dei genitori o degli operatori di pronto soccorso se comparata

alla somministrazione combinata dei singoli farmaci, e favorisce un rapido controllo del dolore con maggiore efficacia. La complementarità dei meccanismi d'azione, nonché la sinergia tra gli effetti delle due sostanze, sono stati considerati fattori importanti per l'efficacia dell'associazione fissa dalla maggioranza del Board.

CONCLUSIONI

L'uso della combinazione a dose fissa di paracetamolo e ibuprofene può essere considerata un'opzione utile per il controllo del dolore acuto da lieve a moderato in pediatria.

◇ TAKE HOME MESSAGES

- ◇ Lo scopo di questa indagine era di condividere le opinioni degli esperti circa **l'uso più appropriato di paracetamolo orale e ibuprofene in combinazione a dose fissa (rapporto di dose 3,3:1) per il trattamento del dolore acuto da lieve a moderato nei bambini.**
- ◇ L'indagine con tecnica NGT (Nominal Group Technique) è una tecnica diretta e strutturata basata sul **parere degli esperti.**

- ◇ **Il Board concorda sull'uso della combinazione fissa:**
 - ◇ per il *trattamento del dolore post-operatorio* e per quasi tutto il setting *post-operatorio*;
 - ◇ *in formulazione orale, ritenuta utile in pediatria*, consentendo *un dosaggio appropriato basato sul peso corporeo*, ottenendo così *una maggiore efficacia e riducendo i potenziali errori di dosaggio* ;
 - ◇ *utile quando entrambi i farmaci utilizzati in monoterapia non sono efficaci*, in particolare per *mal di testa, otalgia, odontalgia e dolore muscoloscheletrico*;
 - ◇ *migliore potere analgesico* rispetto alla monoterapia, *senza compromettere la sicurezza.*

- ◇ **Caratteristiche di efficacia:**
 - ◇ *la complementarità dei meccanismi d'azione*, nonché *la sinergia tra gli effetti delle due sostanze*;
 - ◇ *maggiore potere analgesico.*

BIBLIOGRAFIA

1. Parri N, Silvagni D, Chiarugi A, Cortis E, D'Avino A, Lanari M, Marchisio PG, Vezzoli C, Zampogna S, Staiano A. Paracetamol and ibuprofen combination for the management of acute mild-to-moderate pain in children: expert consensus using the Nominal Group Technique (NGT). Ital J Pediatr. 2023 Mar 21;49(1):36. doi: 10.1186/s13052-023-01445-4.

