

# PARACETAMOLO E DOLORE CRONICO

Tratto dal 47° Congresso nazionale  
dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD)

*Bergamo, 19-21 settembre 2024*

**Gabriele Finco**  
*Università degli Studi di Cagliari*

**Pasquale Sansone**  
*Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli*

**Diego Fornasari**  
*Dipartimento Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale,  
Università degli Studi di Milano-La Statale*

## II PARACETAMOLO NEL TRATTAMENTO POLIMODALE DEL DOLORE CRONICO

Gabriele Finco

Università degli Studi di Cagliari

**Trattare il dolore è un obbligo etico e giuridico**, sancito dalla Legge 38 del 2010. A ricordarlo, in occasione del simposio "Paracetamolo e dolore cronico" tenutosi recentemente a Bergamo, nell'ambito del 47° Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, è stato Gabriele Finco, professore ordinario di Anestesiologia dell'Università di Cagliari, in apertura del suo intervento "Paracetamolo nel trattamento polimodale del dolore cronico". Tale legge è nata con l'intento di affrontare i **bisogni insoddisfatti di cure** di una popolazione piuttosto vasta, considerando che soffre di **dolore cronico** il 19,7% degli italiani, secondo un'indagine realizzata nel 2023 dal Censis, o addirittura il 24%, stando alle cifre diffuse dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Nell'ambito del dolore cronico, il problema fondamentale è che **non esistono interventi risolutivi** e il trattamento dev'essere perciò multimodale, secondo un approccio che dovrebbe ormai appartenere al bagaglio culturale e professionale di tutti coloro che si occupano di questa problematica. All'interno dell'**approccio multimodale** è cruciale la componente farmacologica. Se si guarda al costo dei farmaci e alle statistiche relative al nostro Paese, tra le prime 20 categorie farmacologiche più onerose per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in classe C nel 2020 al primo posto troviamo gli oppiacei con il 32,8% della spesa (corrispondente a 6 milioni di euro), al secondo gli analgesici e antipiretici con il 12,5% e 2,3 milioni di spesa<sup>1</sup>.

L'ulteriore problema del dolore cronico è che **non può essere trattato al bisogno**: solo un trattamento in continuo consente di evitare che il paziente rimanga esposto al rischio di un episodio acuto di massima sofferenza, compromettendo la sua qualità della vita. Secondo i dettami dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) "*Qualsiasi trattamento antalgico dev'essere attuato sulla base della tipologia e del fenotipo del dolore e non solo dell'intensità del dolore, come invece previsto dalla scala di trattamento del dolore oncologico dell'OMS*"<sup>2</sup>.

L'obiettivo è quindi **agire sui meccanismi fisiopatologici** all'origine della sindrome di dolore cronico; quando ciò non è possibile occorre imparare a modulare la trasmissione e l'elaborazione del dolore a livello del sistema nervoso centrale. A tale scopo, una tendenza della moderna farmacologia clinica riguarda l'uso di farmaci con più meccanismi d'azione, al fine di ottenere una **migliore aderenza** dei pazienti al trattamento, una **minore incidenza di effetti collaterali** e un più **rapido raggiungimento dell'efficacia clinica**.

La scelta del **trattamento più adeguato** deve essere attuata sulla base della tipologia del dolore, del suo fenotipo e dello stadio della malattia, tenendo presente che sempre più spesso ci si trova di fronte

a pazienti clinicamente compromessi. Come evidenziato dall'ISS, il problema del dolore cronico risiede nella **coesistenza di molte patologie**, che rende difficile sia la risposta agli analgesici sia, soprattutto, il loro utilizzo.

È quindi fondamentale **valutare attentamente le esigenze del paziente**, cercando di ridurre o evitare ulteriori sofferenze dovute agli effetti collaterali. In questo contesto, il paracetamolo merita attenzione, poiché soddisfa alcune delle principali richieste del terapeuta del dolore.

### Farmacocinetica del paracetamolo

Nonostante sia sul mercato da molti anni, il suo **meccanismo d'azione** non è ancora del tutto chiaro. Tuttavia, la farmacocinetica è ben nota: circa l'80% del farmaco viene eliminato sotto forma di coniugati con acido glucuronico o solfati, mentre il 5-10% viene metabolizzato dal citocromo CYP2E1, che produce N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI), un intermedio altamente reattivo. Questo viene rapidamente coniugato con il glutathione ed eliminato<sup>3</sup>. Se il NAPQI si accumula più velocemente di quanto viene disintossicato (ad esempio a causa di un sovradosaggio di paracetamolo o, ipoteticamente, in stati di deplezione di glutathione) può causare insufficienza epatica necrotica acuta. Teoricamente, le patologie che influenzano questa via potrebbero aumentare il rischio di epatotossicità indotta dal paracetamolo; ad esempio, l'iperglicemia e la fame inducono l'attività del CYP2E e la malnutrizione può ridurre il glutathione epatico, riducendo potenzialmente la disintossicazione da NAPQI.

Gli studiosi, tuttavia, sostengono che il **paracetamolo a dosi terapeutiche** genera una quantità di NAPQI insufficiente per esaurire il glutathione e che non esistono prove cliniche convincenti che gli individui malnutriti che usano il paracetamolo come suggerito corrano un rischio maggiore di epatotossicità<sup>3</sup>.

La rivalutazione dei casi segnalati di avvelenamento da paracetamolo ha suggerito che l'epatotossicità acuta è molto più rara quando il farmaco viene assunto come raccomandato di quanto comunemente si ritenga. Molti presunti casi, in realtà possono essere attribuiti a un sovradosaggio non riconosciuto, per lo più involontario e più comune tra chi abusa di alcol<sup>3</sup>.

Complessivamente, le evidenze raccolte negli ultimi quattro decenni mostrano un **rischio trascurabile di epatotossicità** derivante dall'uso a breve termine di **paracetamolo alle dosi standard** (dose massima raccomandata di 3 g/die) anche nei pazienti con malattie epatiche, inclusi i consumatori di alcol da moderati a forti<sup>3</sup>.

Alla luce di quanto detto, i potenziali rischi e benefici del paracetamolo per i pazienti con malattia epatica devono essere valutati rispetto a quelli di opzioni terapeutiche alternative, come i FANS o gli oppioidi.

Considerato quindi il suo profilo di sicurezza consolidato e l'assenza di effetti sedativi o nefrotossici, il **paracetamolo è l'analgesico di scelta indipendentemente dall'eziologia della malattia epatica**, a differenza dei FANS che aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale, l'insorgenza di insufficienza renale e gli effetti avversi cardiovascolari, e degli oppioidi, che avendo quasi tutti un metabolismo dipendente dal citocromo P450, possono risultare problematici in soggetti con sofferenza epatica. In ogni caso è consigliato monitorare i livelli di transaminasi ogni tre mesi nei pazienti anziani e cachettici<sup>3</sup>.

Dal punto di vista farmacodinamico, **l'azione analgesica del paracetamolo** si esplica direttamente sul sistema nervoso centrale, coinvolgendo il sistema oppioide e serotoninergico. A livello centrale, inibisce debolmente la sintesi delle prostaglandine attraverso l'azione sugli enzimi COX1 e 2. Infine, è ben nota la sua azione a livello della sinapsi spinale. Il paracetamolo ha anche un'**azione antipiretica importante**, dovuta all'inibizione delle prostaglandine nei capillari dell'ipotalamo.

## LE CINQUE OSSERVAZIONI CLINICHE RIGUARDANTI L'AZIONE DEL PARACETAMOLO SULL'UOMO UTILI A COMPRENDERNE MEGLIO L'ATTIVITÀ E I MECCANISMI D'AZIONE

1. **Il campionamento del liquido cerebrospinale dopo la somministrazione intravenosa di paracetamolo raggiunge il suo massimo livello entro 10 minuti, con un picco di concentrazione più basso e ritardato dopo la somministrazione per via orale<sup>4</sup>.**
2. **Il paracetamolo ha ridotto le aree di iperalgesia secondaria alla puntura di spillo e al tatto altrimenti osservata dopo stimolazione elettrica periferica<sup>5</sup>.**  
Questi risultati indicano un effetto indipendente dalla presenza di lesione/infiammazione periferica che determina lo stato di iperalgesia e suggeriscono che il paracetamolo è in grado di agire a livello centrale sui processi sottostanti la sensibilizzazione, spiegando perché può avere un ruolo preventivo nei confronti del dolore cronico.
3. **L'imaging cerebrale ha ulteriormente confermato gli effetti delle dosi analgesiche di paracetamolo sulle risposte cerebrali alla stimolazione aversiva.**  
Studi sull'uomo con la risonanza magnetica funzionale hanno rivelato infatti che il paracetamolo riduce la risposta alla stimolazione termica nociva rispetto al placebo nella corteccia prefrontale, nell'insula, nel talamo, nella parte anteriore della corteccia cingolata e nella materia grigia periacqueduttale, suggerendo un effetto inibitorio del paracetamolo sulla trasmissione spinotalamica<sup>6</sup>. Allo stesso modo, nei soggetti con osteoartrite del ginocchio, il paracetamolo riduce l'attivazione del segnale dipendente dal livello di ossigenazione del sangue nella corteccia sensoriale e giro sopramarginale, nella corteccia prefrontale e frontale e nell'insula; ciò si traduce nella capacità del paracetamolo di inibire la percezione del dolore<sup>7</sup>.
4. **Per quanto riguarda il dolore post-operatorio, l'analisi sistematica dei livelli plasmatici dopo la somministrazione di paracetamolo e dell'entità dei suoi effetti sul risparmio di oppioidi indicano un effetto tetto dell'azione del paracetamolo, anche quando viene somministrato per via ev<sup>8</sup>.**
5. **Il paracetamolo ha ampi effetti psicologici: è stato dimostrato infatti che è in grado di ridurre le risposte affettive sia a immagini emozionali negative che positive, e di ridurre le risposte neurali associate a esperienze di dolore acuto provocato, il che suggerisce un probabile meccanismo serotonergico<sup>9,10</sup>.**

### Tipologie di dolore in cui agisce il paracetamolo

Il paracetamolo è in grado di lenire **tutte le tipologie di dolore nocicettivo e infiammatorio**. Alcune evidenze di efficacia dimostrano inoltre l'**utilità del paracetamolo nel ridurre l'impiego di oppiacei nel dolore neuropatico**, specialmente nella neuropatia diabetica<sup>11</sup>.

È molto utilizzato anche nel dolore cronico ed è la **prima scelta nel trattamento del dolore osteoarticolare** e miofasciale, specialmente nell'anziano<sup>12</sup>.

Vale la pena sottolineare che **l'uso precoce del paracetamolo** risulta molto utile per evitare la **cronicizzazione del dolore**: insieme al protossido di azoto, è l'unica sostanza clinicamente disponibile che inibisce la formazione di ossido nitrico, il quale a sua volta impedisce l'azione della guanil-sintetasi sul primo neurone, inibendo in questo modo l'azione analgesica degli oppioidi. Il paracetamolo, inoltre, diminuisce la liberazione di sostanza P da parte del primo neurone, uno dei fattori principali responsabili della cronicizzazione del dolore<sup>13</sup>.

Facendo infine un breve **focus sul dolore acuto**, risultano evidenze robuste a favore del paracetamolo nell'ambito del **dolore post-operatorio e per il setting dell'emergenza**. Dai risultati dello studio osservazionale e prospettico, della durata di 4 settimane, condotto su pazienti che hanno visitato il pronto soccorso di un ospedale urbano di secondo livello italiano, emerge infatti che il paracetamolo è stata la prima scelta di tutti i medici per **semplicità d'uso, assenza di grandi eventi avversi** e per la **buona analgesia** che si può ottenere nel trattamento del dolore acuto<sup>12</sup>.

Un aspetto importante da considerare in termini di efficacia del paracetamolo è **la via di somministrazione**: orale vs endovenosa. La farmacocinetica è ovviamente diversa: la somministrazione endovenosa raggiunge prima le concentrazioni efficaci, ma nel trattamento del dolore cronico e in quello post-operatorio non è risultata superiore alla forma orale. La somministrazione orale di paracetamolo 1000 mg ha permesso di ottenere **livelli comparabili nel controllo del dolore**, nel consumo di oppioidi e nella qualità di recupero (QoR) dopo un intervento chirurgico ambulatoriale alla colonna vertebrale<sup>14</sup>.

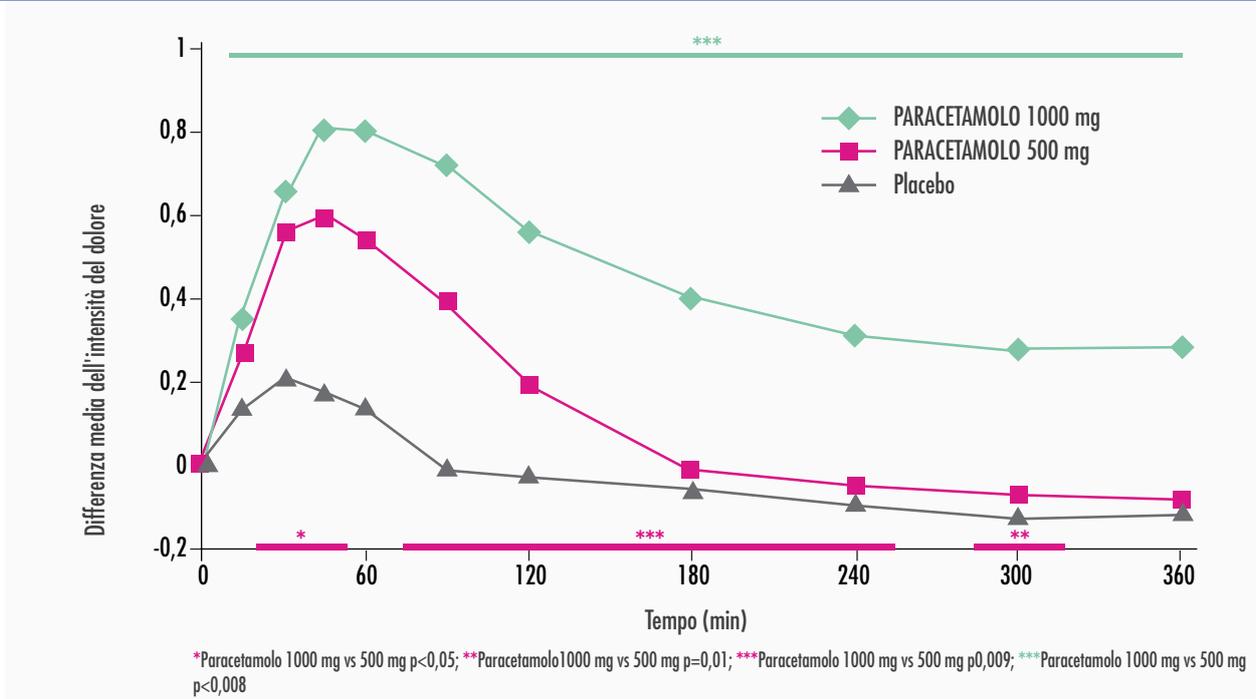
### Il dosaggio corretto del paracetamolo

Analizzando più nello specifico il **dosaggio d'impiego del paracetamolo**, due diversi lavori hanno mostrato che la dose di 500 mg non è sufficiente, perché probabilmente non riesce a raggiungere concentrazioni sufficienti nel sistema nervoso centrale a ottenere un'azione completa del farmaco<sup>15,16</sup>. In particolare, la revisione di studi comparativi di Gaul C et al. ha dimostrato la **maggiore efficacia di dosi più elevate di paracetamolo** (1000 mg) rispetto a dosi più basse (500 mg) nel raggiungere un sollievo dal dolore clinicamente significativo con una tollerabilità comparabile in diversi tipi di dolore<sup>16</sup> (**Figura 1**). Pertanto, la dose di paracetamolo di 1000 mg, utilizzata per un breve periodo di tempo (4-5 giorni) e nel rispetto delle raccomandazioni, fornisce un'analgesia sicura e più efficace rispetto a dosi più basse per gli adulti con dolore acuto da lieve a moderato<sup>15,16</sup>.

### Efficacia di paracetamolo comparabile ai FANS

- Un lavoro del 2015 apparso su *British Journal of General Practice* ha messo a confronto diclofenac e paracetamolo nel trattamento dell'**osteoartrosi del ginocchio** con 12 settimane di *follow-up*: i risultati in termini di attività motoria dei pazienti erano migliori nei soggetti trattati con paracetamolo, per quanto non statisticamente significativi<sup>17</sup>.
- Un altro lavoro pubblicato su *Scientific Reports* nel 2023 ha confrontato paracetamolo e ibuprofene nel **trattamento della cefalea tensiva**: dai dati è emersa una maggiore efficacia di paracetamolo a un'ora dalla somministrazione e viceversa di ibuprofene a due ore; a sei ore l'efficacia dei due farmaci è risultata comparabile<sup>18</sup>.
- Efficacia sovrapponibile è emersa infine anche dal confronto fra acido acetilsalicilico e paracetamolo utilizzati per il **trattamento della febbre e di altri sintomi associati a un'infezione del tratto respiratorio superiore**<sup>19</sup>.

**Figura 1.** Differenza media dell'intensità del dolore da 15 minuti a 6 ore in pazienti sottoposti a rimozione chirurgica di un molare



Adattato da Fig. 2 di Rif. 16.

### Posizionamento del paracetamolo nel trattamento del dolore acuto e cronico nelle linee guida nazionali e internazionali

- Le **linee guida della Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)** raccomandano il paracetamolo come prima scelta nel trattamento del dolore acuto in emergenza e nel post-operatorio, in soggetti adulti con un punteggio da 1 a 3 della scala NRS. Il **paracetamolo fornisce una buona analgesia** e **consente di ridurre il consumo di morfina** in tutti i pazienti anche in presenza di dolore di intensità maggiore di 4<sup>20</sup>.
- Le **linee guida della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)** raccomandano per la gestione delle fratture del femore prossimale nell'anziano di somministrare paracetamolo come **analgesico di prima scelta ogni 6 ore, a meno di controindicazioni**; contemporaneamente, viene sconsigliato l'uso di FANS<sup>21</sup>.
- Le **linee guida della National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** raccomandano per la gestione della frattura d'anca di somministrare paracetamolo ogni sei ore nel pre-operatorio, a meno che non sia controindicato<sup>22</sup>.
- Un'indicazione molto presente in letteratura riguarda infine la strategia di *opioid sparing*: il paracetamolo è un farmaco fondamentale per la terapia di combinazione, in associazione con oppioidi e antinfiammatori, a dose fissa o con associazioni libere<sup>23</sup>.

## TAKE HOME MESSAGES

- Il trattamento del dolore cronico deve essere un processo curativo continuo tale da ridurre la sofferenza e incrementare la qualità di vita dei pazienti.
- Il paracetamolo grazie alle sue peculiarità è inserito in diverse linee guida come farmaco di prima scelta nella gestione del dolore.
- È contraddistinto da un profilo farmacologico unico, che include una potente azione analgesica e antipiretica.
- È caratterizzato da un profilo di tollerabilità favorevole, con eventi avversi minori rispetto ai FANS tradizionali in termini di disturbi gastrointestinali e a livello renale e cardiovascolare.
- Può essere utilizzato in pazienti anziani, fragili e con comorbidità.
- È l'analgesico non oppioide preferito per un uso routinario e nel lungo periodo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2020.
2. World Health Organization Cancer Pain Relief 2nd ed. 1989 World Health Organization, Geneva.
3. Alchin J, Dhar A, Siddiqui K, Christo PJ. Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older. *Curr Med Res Opin* 2022; 38(5): 811-825.
4. Singla NK, Parulan C, Samson R, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract.* 2012; 12(7): 523-532.
5. Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, et al. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain* 2004;108(1-2):148-53.
6. Pickering G, Kastler A, Macian N, et al. The brain signature of paracetamol in healthy volunteers: a double-blind randomized trial. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3853-3862.
7. Yue Y, Collaku A. Correlation of Pain Reduction with fMRI BOLD Response in Osteoarthritis Patients Treated with Paracetamol: Randomized, Double-Blind, Crossover Clinical Efficacy Study. *Pain Med.* 2018; 19(2): 355-367.
8. Hahn TW, Mogensen T, Lund C, et al. Analgesic effect of i.v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(2): 138-144.
9. Pickering G, Loriot MA, Libert F, et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(4): 371-378.
10. Durso GR, Luttrell A, Way BM. Way BM over-the-counter relief from pains and pleasures alike: acetaminophen blunts evaluation sensitivity to both negative and positive stimuli. *Psychol Sci.* 2015; 26(6): 750-758. doi:10.1177/0956797615570366.
11. Pesa J et al. Systematic Review of Systemic and Neuraxial Effects of Acetaminophen in Preclinical Models of Nociceptive Processing. *J Pain Res.* 2021;14: 352-3552. doi:10.2147/JPR.S308028.
12. Mura P, Serra E, Marinangeli F, et al. Prospective study on prevalence, intensity, type, and therapy of acute pain in a second-level urban emergency department. *J Pain Res* 2017; 10: 2781-2788.
13. Ohashi N, Kohno T. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 580289.
14. Schwenk ES, Ferd P, Torjman MC, et al. Intravenous versus oral acetaminophen for pain and quality of recovery after ambulatory spine surgery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2024 18:rapm-2024-105386.
15. Salamone F. Pain: the use of paracetamol in multimorbid patients. *Medical Academy Journal* 2022; 1: 6-13.
16. Gaul C, Eschalièr A. Dose Can Help to Achieve Effective Pain Relief for Acute Mild to Moderate Pain with Over-the-Counter Paracetamol. *The Open Pain Journal* 2018; 11: 12-20.
17. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Willemsen SP, et al. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract.* 2015 Aug; 65(637): e530-537.
18. Alnasser A, Alhumrran H, Alfehaid M, et al. Paracetamol versus ibuprofen in treating episodic tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2023 Dec 6;13(1): 21532.
19. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. *Clin Ther.* 2005 Jul; 27(7): 993-1003.
20. Savoia G, Coluzzi F, Di Maria C et al. Italian Intersociety Recommendations on pain management in the emergency setting (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC). *Minerva Anesthesiol* 2015; 81(2): 205-225.
21. Freo U, Ruocco C, Valerio A, et al. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J Clin Med* 2021; 10(15): 3420
22. [www.nice.org.uk/guidance/cg124](http://www.nice.org.uk/guidance/cg124).
23. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Manag* 2022; 12(6): 737-750.

## PARACETAMOLO E PAZIENTE FRAGILE: UN RAPPORTO IMPRESCINDIBILE

**Pasquale Sansone**

*Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli*

La **diagnosi del dolore cronico** è diventata apparentemente più semplice nel tempo, per la disponibilità di **nuovi strumenti**; tuttavia, rimane una **sfida complessa per ogni terapeuta del dolore**. I clinici si trovano spesso a gestire un ampio numero di pazienti che soffrono di dolore cronico da lieve a moderato e che richiedono un approccio mirato, con farmaci ben tollerati e adatti all'uso prolungato.

Grazie alle sue caratteristiche di efficacia, sicurezza e tollerabilità, il paracetamolo è raccomandato dalle linee guida come **farmaco di prima e seconda linea per il dolore acuto e cronico da lieve a moderato**, in particolare per i pazienti con opzioni terapeutiche limitate e per gli anziani. Esso agisce entro 30 minuti circa con un effetto che permane tra le 4 e le 6 ore, corrispondenti all'intervallo di somministrazione consigliato per il controllo preventivo del dolore cronico; negli adulti risulta altamente sicuro alla dose terapeutica fino a 3 g al giorno<sup>1-3</sup>.

Quando si trattano **pazienti con comorbidità**, è essenziale confrontare il paracetamolo con i FANS con particolare riguardo alle interazioni farmacologiche. I FANS, infatti, non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con patologie cardiovascolari accertate ad alto rischio. Molti di questi pazienti, infatti, assumono i nuovi anticoagulanti orali (DOAC) in modo continuativo e l'uso concomitante di FANS potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento<sup>4</sup>.

Per quanto riguarda il **rischio tromboembolico**, studi indicano che l'uso di FANS è più elevato tra le donne che assumono contraccettivi ormonali ad alto rischio rispetto a coloro che non li utilizzano<sup>5</sup>.

Nei pazienti con **infezioni respiratorie** una recente metanalisi di 16 studi caso-controllo, ha mostrato che malattie simil-influenzali e infezioni del tratto respiratorio sono associate a un aumento del rischio di infarto miocardico acuto; questo suggerisce di scegliere con cautela i farmaci da utilizzare in corso di infezioni respiratorie acute<sup>6</sup>.

Un'altra revisione sistematica di quattro studi su più di 446 mila pazienti ha evidenziato che l'assunzione di FANS per almeno una settimana aumenta del 50% il rischio di infarto e non riduce significativamente i sintomi o la durata delle infezioni respiratorie<sup>7</sup>.

Un ambito di particolare interesse è il trattamento di **pazienti con osteoartrosi**. Uno studio caso-controllo pubblicato nel 2015 non ha evidenziato alcuna associazione tra l'uso di paracetamolo da solo o in combinazione con codeina e la comparsa di eventi avversi cerebrovascolari acuti<sup>8</sup>.

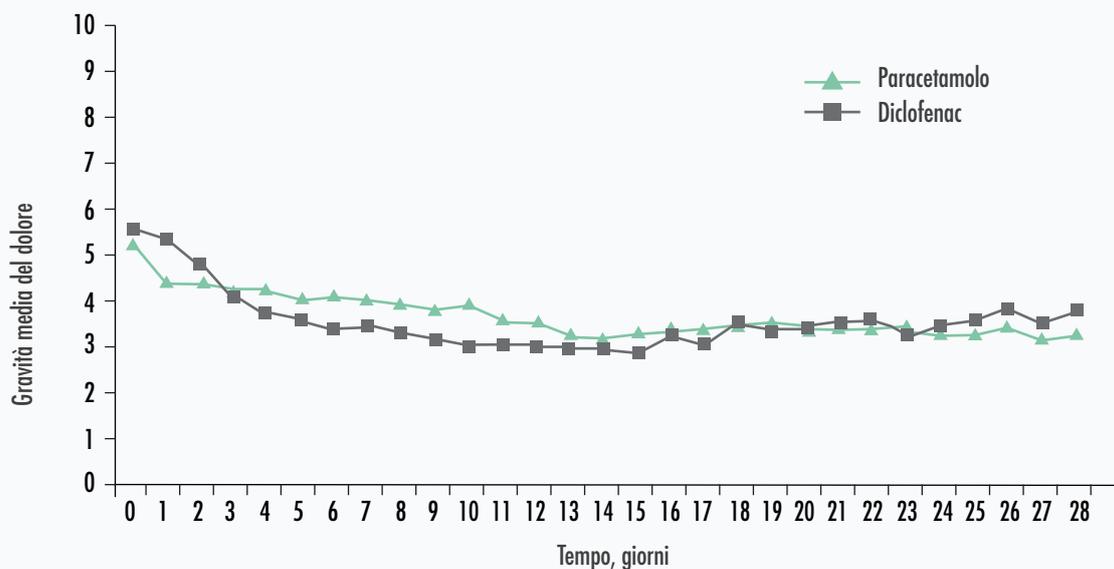
Ma che cosa succede nel lungo termine? Uno studio prospettico multicentrico di 4-5 anni ha indagato l'**impatto a lungo termine** dei FANS sulla progressione dei sintomi e sul deterioramento strutturale dell'articolazione nell'osteoartrosi del ginocchio. I risultati hanno mostrato che i pazienti che utilizzavano

FANS a lungo termine avevano **probabilità significativamente maggiori di un peggioramento** del grado di gravità radiografico di osteoartrosi e un rischio elevato di dover ricorrere a un'artroplastica totale del ginocchio<sup>9</sup>.

Sempre in tema di trattamento dell'osteoartrosi, uno studio randomizzato e controllato condotto su 104 pazienti di età uguale o maggiore di 45 anni affetti da dolore al ginocchio ha confrontato l'efficacia di diclofenac rispetto al paracetamolo per un periodo di 2, 4 e 12 settimane. I dati non hanno evidenziato differenze statisticamente significative in termini di riduzione del dolore e miglioramento della funzionalità tra i due farmaci. Dal punto di vista della sicurezza il **paracetamolo ha mostrato un profilo nettamente migliore con meno eventi avversi gastrointestinali** (36,5% vs. 13,5%) e respiratori (34,6% vs. 15,4%)<sup>10</sup> (Figura 2).

Questi risultati supportano l'uso di paracetamolo per il dolore da osteoartrosi, soprattutto in quei pazienti che presentano comorbidità cerebrovascolari e cardiovascolari o fattori di rischio correlati.

**Figura 2.** Livello di gravità del dolore al ginocchio misurato giornalmente nel gruppo paracetamolo e diclofenac per un periodo di 4 settimane di follow-up



Adattato da Fig. 2 di Rif. 10.

Particolare attenzione deve essere riservata al **paziente con rischio renale**. Il paracetamolo è indicato nel trattamento del dolore lieve-moderato nei pazienti con insufficienza renale cronica, perché i FANS aumentano il rischio di danno renale.

Le linee guida della US Kidney Foundation raccomandano un'**escalation graduale della terapia analgesica**, iniziando con analgesici non oppioidi per il dolore lieve, e raccomandando il **paracetamolo come prima scelta per il trattamento episodico del dolore lieve** in pazienti con insufficienza renale cronica o in dialisi<sup>11</sup>.

In generale, l'uso di FANS è associato a un aumento del 50% del rischio di sviluppare danno renale acuto (AKI) nella popolazione generale e nelle persone con insufficienza renale cronica, mentre nella popolazione anziana il rischio raddoppia<sup>12,13</sup>.

In conclusione il comitato per la sicurezza dei medicinali (PRAC) dell'Agenzia europea per il farmaco raccomanda che il **paracetamolo deve essere favorito in caso di dolore e/o febbre**, in particolare nel contesto di infezioni comuni come angina, rinofaringite, otite, tosse, infezioni polmonari, lesioni cutanee o varicella in particolare nell'automedicazione<sup>14</sup>.

### TAKE HOME MESSAGES

- Il paracetamolo ha dimostrato la sua efficacia terapeutica per il trattamento di diverse tipologie di dolore, sia acuto che cronico.
- Alla dose terapeutica fino a 3 g al giorno per gli adulti è altamente sicuro.
- Paracetamolo è attualmente raccomandato come analgesico da preferire in varie condizioni dolorose, sia per i suoi favorevoli profili di sicurezza ed efficacia, sia perché può essere utilizzato per lunghi periodi di tempo, anche nei pazienti anziani e fragili, nei quali rischi cardiovascolari, renali e gastrointestinali sono notoriamente associati all'utilizzo cronico dei FANS.
- Il paracetamolo viene raccomandato come terapia iniziale a lungo termine nel trattamento del dolore persistente, in particolare nel dolore di origine muscoloscheletrica.
- Il paracetamolo deve essere favorito in caso di dolore e/o febbre, in particolare nel contesto di infezioni comuni come angina, rinofaringite, otite, tosse, infezioni polmonari, lesioni cutanee o varicella in particolare nell'automedicazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Freo U, Ruocco C, Valerio A, et al. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J Clin Med*. 2021 Jul 31;10(15):3420.
2. Scaglione F. Razionale farmacologico per l'uso clinico del paracetamolo. *Clinical Practice* n. 01 – 2022.
3. Mian P, Allegaert K, Spriet I, et al. Paracetamol in Older People: Towards Evidence-Based Dosing? *Drugs & Aging* (2018) 35:603-624. European Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>
4. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>
5. Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, et al. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023 Sep 6;382:e074450.
6. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015 Nov;101(21):1738-47.
7. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017 May 9;357:j1909.
8. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study.
9. Salis Z, Sainsbury A. Association of long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with knee osteoarthritis: a prospective multi-cohort study over 4-to-5 years. *Sci Rep*. 2024;14(1):6593.
10. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Willemsen SP, et al. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract*. 2015;65(637):e530-7.
11. Nayak-Rao S. Achieving effective pain relief in patients with chronic kidney disease: a review of analgesics in renal failure. *J Nephro*. 2011;24(1):35-40.
12. Alchin J, Dhar A, Siddiqui K, et al. Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older" *Curr Med Res Opin*. 2022. PMID: 35253560 Review.
13. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology* (2017) 18:256.
14. PRAC Recommendations on signals EMA/PRAC/201784/2020 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf)

## PARACETAMOLO E DOLORE CRONICO: UN FARMACO DALLE MOLTE ASSOCIAZIONI

**Diego Fornasari**

*Dipartimento Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale,  
Università degli Studi di Milano-La Statale*

Il paracetamolo, per il suo meccanismo di azione e per il suo profilo di sicurezza, ben si presta alle **farmacoterapie di combinazione** con cui si aggredisce il dolore da più direzioni contemporaneamente. A differenza dei FANS, il **paracetamolo mostra una capacità inibitoria della COX1 modesta**, che conferma la sua **maggiore sicurezza gastrointestinale**, come emerge da evidenze cliniche; anche l'inibizione della COX2 è parziale e poiché il paracetamolo è una molecola instabile, rapidamente inattivata in presenza di radicali liberi, abbondanti nei tessuti infiammati, si spiega perché il farmaco non abbia un'azione antinfiammatoria nei tessuti periferici. L'azione inibitoria sulla COX2 è invece sufficiente a livello dei vasi ipotalamici spiegando i suoi **effetti antipiretici**.

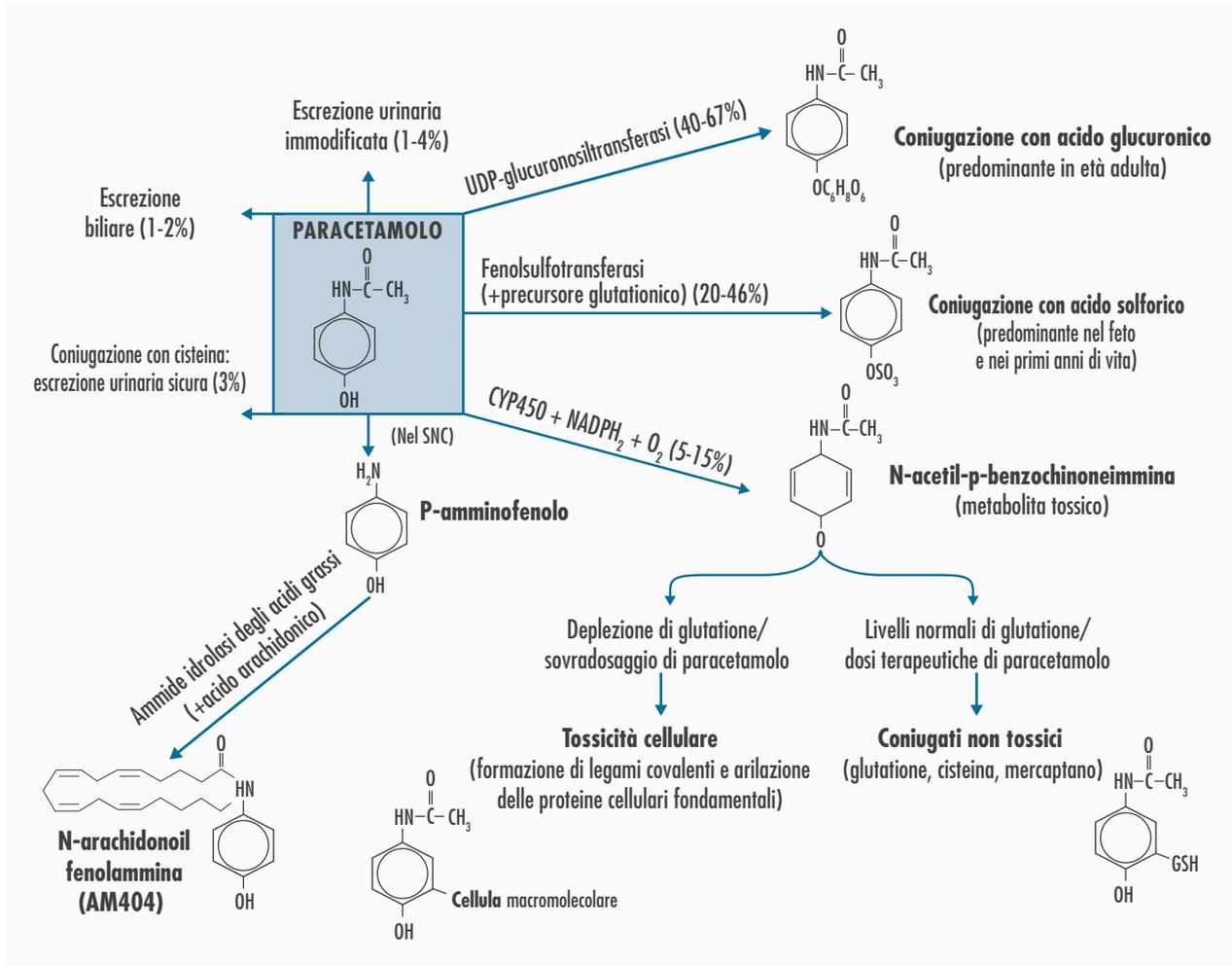
Il paracetamolo è il **farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore nocicettivo meccanico-strutturale** (es. artrosi) da lieve a moderato; in caso di dolore infiammatorio si suggerisce, nei pazienti che non presentano controindicazioni, l'uso di un FANS eventualmente in combinazione con il paracetamolo.

L'**azione analgesica del paracetamolo** è dovuta all'accumulo nelle corna posteriori del midollo spinale di un metabolita, noto come AM404, che possiede una struttura chimica simile all'anandamide, un fondamentale endocannabinoide. L'AM404 inibendo il trasportatore dell'anandamide, ne inibisce il *reuptake*, facendo persistere il cannabinoide nella sinapsi, e potenziandone l'effetto analgesico. In altri termini, il paracetamolo è un potenziatore dell'attività del sistema endocannabinoide. Per tale motivo il paracetamolo mostra un **effetto d'interferenza con i meccanismi di sensibilizzazione spinale**, fino addirittura a trovare indicazione in condizioni di ultra-sensibilizzazione come nella fibromialgia in alcuni pazienti *responder* (**Figura 3**).

A questo riguardo, vale la pena sottolineare che, tra i vari effetti del sistema cannabinoide endogeno attivati dal paracetamolo attraverso il metabolita AM404, c'è anche quello antiemetico che rende il **paracetamolo particolarmente utile in associazione agli oppioidi** perché aiuta a migliorare la tollerabilità di questi ultimi riducendo nausea e vomito che sono eventi avversi comuni soprattutto nei primi giorni di terapia.

Un altro aspetto interessante riguarda il **potenziamento diretto della via discendente inibitoria del dolore**: i neuroni del grigio periacqueduttale sono dotati di recettori TRPV1, molto diffusi nel sistema nervoso periferico, ma presenti anche nel sistema nervoso centrale: si tratta di recettori molto complessi che, se stimolati, favoriscono la depolarizzazione dei neuroni del grigio periacqueduttale,

**Figura 3.** Meccanismo d'azione del paracetamolo



Adattato da Bertolini A, et al. CNS Drug Rev. 2006 Fall-Winter;12(3-4): 250-75.

con conseguente rilascio di serotonina nella sinapsi spinale e quindi analgesia. Questo effetto è indipendente dalla via di somministrazione, anche se la somministrazione endovenosa consente di raggiungere più rapidamente la concentrazione efficace, motivo per cui il paracetamolo è considerato un **farmaco di prima linea nel setting del Pronto soccorso**.

Infine, anche alcuni usi non convenzionali del paracetamolo potrebbero trovare spiegazione nei **meccanismi di potenziamento del tono endocannabinoide**. Per esempio, è molto dibattuto il ruolo del paracetamolo nel miglioramento del sonno in alcuni pazienti anziani, anche senza dolore<sup>1</sup> e noti sono gli effetti ansiolitici e ipnogeni dei cannabinoidi.

Il paracetamolo produce anche il metabolita NAPQI, metabolita tossico che è sempre stato considerato dannoso e da controllare attraverso il corretto dosaggio del farmaco (non più di 3 g al giorno); occorre tuttavia notare che a dosi terapeutiche non epatotossiche, NAPQI può inibire il rilascio del glutammato nei nocicettori, confermando che esso agisce sui meccanismi della sinapsi spinale<sup>2</sup>.

L'associazione del paracetamolo con gli oppiacei sono consolidate. Il paracetamolo presenta un **meccanismo complementare rispetto ad altre molecole** e si è perciò affermato come farmaco da

mettere in combinazione non solo con gli oppiacei deboli, come la codeina e il tramadolo, ma anche con gli oppiacei forti come l'ossicodone. Uno studio ha evidenziato che l'**associazione paracetamolo-codeina** ha il miglior profilo di tollerabilità rispetto ad altre combinazioni di analgesici utilizzate nello stesso contesto come per esempio il tramadolo<sup>3</sup>.

Nel trattamento del **dolore infiammatorio**, il paracetamolo può essere utilizzato insieme ai FANS per **prevenire e controllare la sensibilizzazione spinale**, una componente importante che può complicare il trattamento del dolore cronico se non adeguatamente gestita.

Nel tempo il paracetamolo è stato associato a FANS di natura diversa: prima il propifenazone, poi l'acido acetilsalicilico e l'ibuprofene, che ha un buon profilo di sicurezza nell'ambito degli antinfiammatori. Una revisione Cochrane infatti ha valutato l'efficacia e gli eventi avversi di una singola dose di ibuprofene orale più paracetamolo per il dolore post-operatorio acuto mostrando una **sinergia tra l'azione del paracetamolo a livello centrale e quella dell'ibuprofene a livello periferico** e una minore possibilità di sperimentare un evento avverso<sup>4</sup>.

Studi recenti hanno considerato **associazioni con diversi antinfiammatori**, quali nimesulide, diclofenac, ketoralac e aceclofenac, alcuni dei quali meno utilizzati nel nostro Paese, dimostrando che tutte le associazioni possono essere efficaci. Ciò suggerisce che non occorre attendere un'associazione fissa di paracetamolo e FANS: ogni clinico può combinare paracetamolo con diverse molecole in base alla risposta del paziente **garantendo così un buon livello di sicurezza**, anche prolungato nel tempo a livello epatico e renale<sup>5</sup>.

Infine, **combinazioni storiche come quella con le metilxantine**, come la caffeina, il cui meccanismo d'azione è stato chiarito in anni recenti, vengono ora considerate sotto una **nuova prospettiva** che va oltre il ruolo di inibizione delle fosfodiesterasi. Per esempio, i nucleotidi, l'ATP in particolare, sono ora considerati a tutti gli effetti dei neurotrasmettitori molto importanti nel dolore. Le metilxantine, antagonisti non selettivi del recettore dell'adenosina, possono interferire direttamente con la trasmissione del dolore a livello centrale, **potenziando l'effetto analgesico del paracetamolo**. L'effetto della caffeina, per esempio, si fa sentire sui recettori TRPV1 centrali, sommandosi quindi all'azione dell'AM404, oltre che sul blocco del TRPA1, sovrapponendosi quindi all'effetto del NAPQI<sup>6</sup>. Ciò suggerisce che queste combinazioni potrebbero essere sfruttate meglio nel trattamento non solo della cefalea ma anche più in generale del dolore.

**TAKE HOME MESSAGES**

- Il paracetamolo esplica al meglio i suoi effetti analgesici al dosaggio di 3 g al giorno.
- Grazie ai suoi peculiari meccanismi di azione, il paracetamolo può essere utilizzato in associazione con i principali farmaci analgesici, sia con le combinazioni fisse esistenti, sia usandolo in combinazione con i diversi farmaci analgesici per i quali non esistono tali associazioni.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Bloukh S, Wazaify M, Matheson C. Paracetamol: unconventional uses of a well-known drug. *Int J Pharm Pract.* 2021 Dec 4;29(6):527-540.
2. Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun.* 2011 Nov 22;2:551. doi: 10.1038/ncomms1559.
3. Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Montastruc JL. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Br J Clin Pharmacol.* 2009 Sep;68(3):422-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03472.x
4. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;2013(6):CD010210.
5. Patil S, Nadaf N, Gupta S et al. A Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Nimesulide/Paracetamol Fixed-Dose Combination With Other NSAIDs in Acute Pain Management: A Randomized, Prospective, Multicenter, Active-Controlled Study (the SAFE-2 Study). *Cureus* 2024 Apr 23;16(4):e58859.
6. Puthumana EA, Muhamad L, Young LA, Chu XP. TRPA1, TRPV1, and Caffeine: Pain and Analgesia. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 19;25(14):7903.

