

Update

PARACETAMOLO NELLA GESTIONE DELLA FEBBRE E DEL DOLORE:

aspetti farmacologici e clinici

FOCUS EFFICACIA

A cura di **Patrizia Romualdi**

Professore Ordinario di Farmacologia
presso l'Università degli Studi di Bologna

A cura di

Patrizia Romualdi

Professore Ordinario di Farmacologia presso l'Università degli Studi di Bologna

Supplemento in OPEN SOURCE IN MEDICINE n. 8/2023

Testata giornalistica registrata presso Tribunale di Napoli - Aut. n°32 del 18/05/2016

Editore

MENTHALIA®

Piazzale V. Tecchio, 49 - 80125 Napoli

www.menthalia.it • info@menthalia.it

P.IVA 06980851213

Tutti i diritti sono riservati in tutti i Paesi.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo (compresi i microfilm, le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche) senza il consenso scritto dell'Editore.

ASPETTI FARMACOLOGICI DEL PARACETAMOLO

Farmacodinamica del paracetamolo nel dolore e nella febbre

Il paracetamolo è un analgesico non oppiaceo ad azione prevalentemente centrale, indicato per il trattamento della febbre e del dolore; è uno degli agenti analgesici-antipiretici più utilizzati e, oltre all'utilizzo come antipiretico, può essere prescritto in monoterapia per il trattamento del dolore da lieve a moderato e in associazione con un analgesico oppiaceo per il dolore grave^{1,2}. Inoltre, ha dimostrato di essere efficace nel sollievo sintomatico del mal di gola e della febbre associati alle infezioni virali del tratto respiratorio superiore (URTI)³. Per molti medici il paracetamolo è una scelta di prima linea in una varietà di soggetti, inclusi bambini, donne in gravidanza, anziani e pazienti con osteoartrite³.

Il paracetamolo per via orale viene ampiamente e rapidamente assorbito a livello gastrointestinale. Dopo l'assorbimento per via orale e l'ingresso nel circolo sistemico, il paracetamolo attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica, distribuendosi omogeneamente in tutto il sistema nervoso centrale⁴.

Meccanismo di azione analgesico

Il paracetamolo esplica la sua azione analgesica attraverso diversi meccanismi che sono stati progressivamente individuati nel corso degli anni; tra questi i più interessanti sono l'inibizione delle ciclossigenasi (COX) centrali^{5,6}, l'attivazione indiretta del sistema endocannabinoide⁴ e numerosi altri, tra i quali il potenziamento delle vie inibitorie discendenti serotoninergiche, l'interazione con i sistemi oppioidi endogeni, l'attivazione dei recettori vanilloidi TRPV1 e TRPA1 e l'azione sull'ossido nitrico-sintasi.

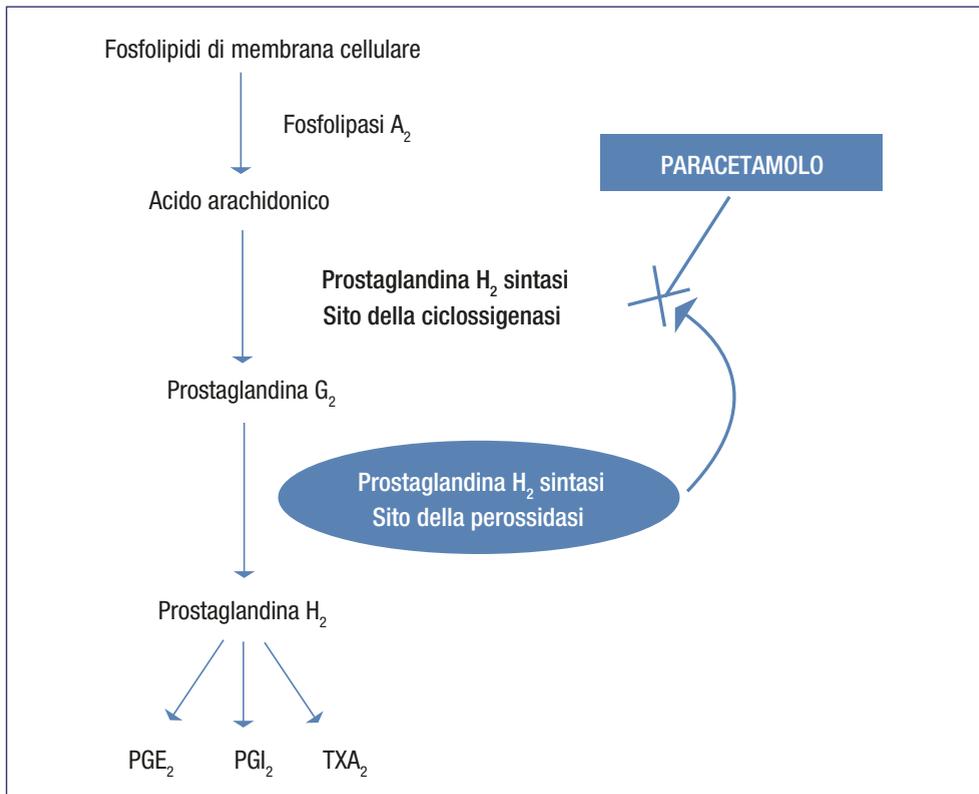
Il paracetamolo si distingue dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per l'assenza di attività antinfiammatoria periferica^{4,6}.

Il paracetamolo agisce a livello centrale come debole inibitore della sintesi delle prostaglandine (PG) mediante la sua azione sulle COX-1 e COX-2, responsabili del metabolismo dell'acido arachidonico a PGH₂. In particolare, agisce come fattore riducente all'interno del sito perossidasi delle COX, prevenendo la perossidazione delle PGG₂ in PGH₂, mentre non agisce, come invece fanno i FANS, sulla subunità a funzione ciclossigenasica⁶ (**Figura 1**).

Questo meccanismo d'azione spiega perché il paracetamolo non sia in grado di contrastare l'infiammazione. Infatti, nei tessuti periferici in corso di flogosi, l'elevata concentrazione di idroperossidi endogeni, prodotti dalle cellule immunitarie attivate, ossida il radicale Fe nel sito perossidasi, prevenendo così l'azione del paracetamolo⁷.

Un'altra caratteristica del paracetamolo è l'inibizione selettiva delle COX a livello del sistema nervoso centrale, ciò ne giustifica l'azione analgesica centrale e l'assenza di effetti collaterali gastrici e di inibizione dell'attività piastrinica, che invece si possono verificare con l'impiego dei FANS⁷. Uno dei meccanismi più interessanti del paracetamolo nel controllo del dolore è l'azione indiretta sul sistema degli endocannabinoidi, uno dei sistemi chiave della regolazione dello stimolo doloroso, mediante il proprio metabolita attivo

Figura 1. Ruolo del paracetamolo nell'inibizione delle prostaglandine



Adattato da Sharma et al., 2014⁶.

AM404, un analogo strutturale dell'anandamide. AM404 è un debole agonista dei recettori cannabinoidi CB1 e CB2, e un inibitore del trasportatore di membrana dell'anandamide^{4,8} (Figura 2).

AM404 è inoltre un potente attivatore dei recettori vanilloidi TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1)⁶ che a livello della sostanza grigia periacqueduttale determinano una stimolazione delle vie inibitorie bulbospinali discendenti, producendo analgesia⁹.

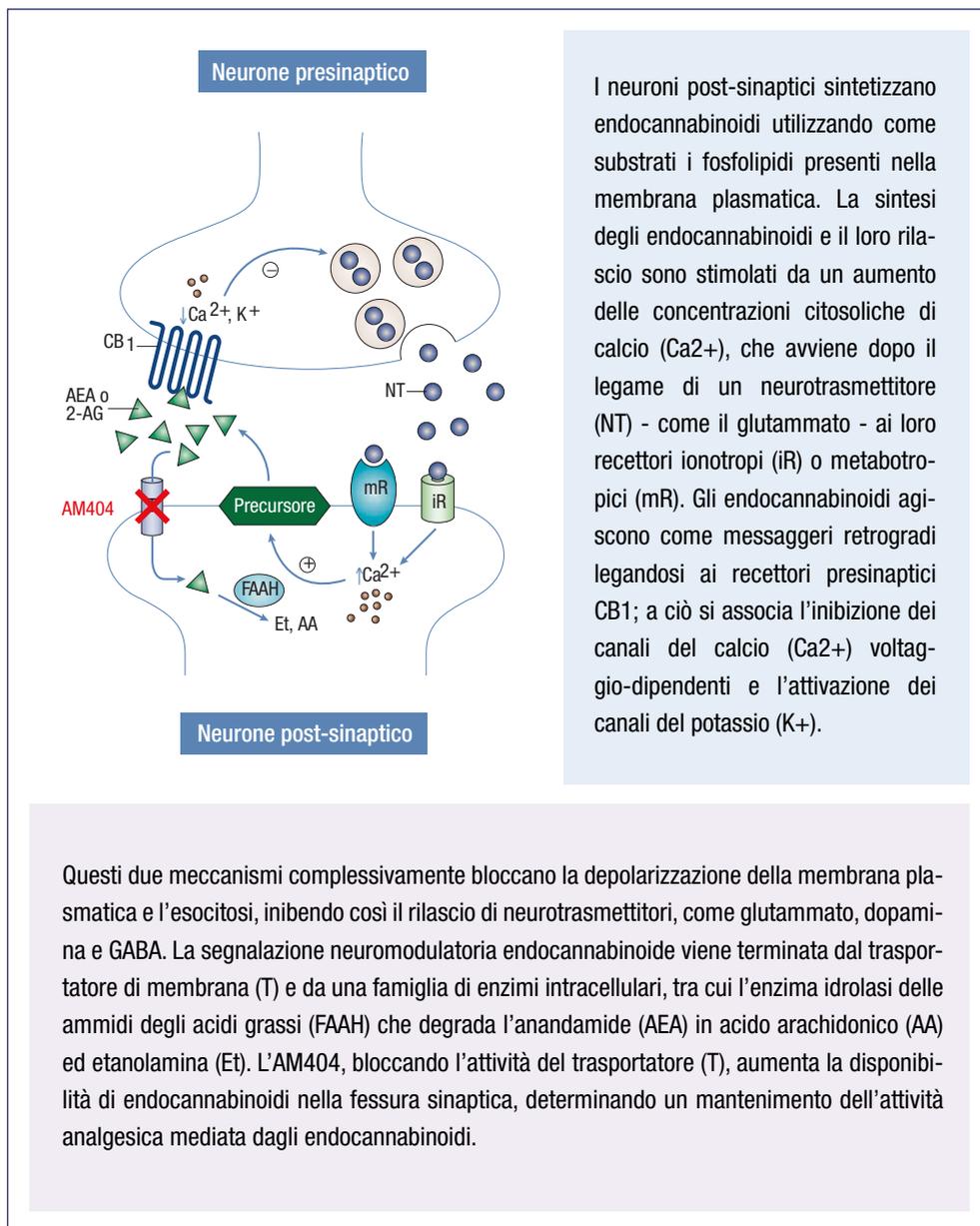
In sintesi, il paracetamolo attiva direttamente i recettori TRPV1 e indirettamente i recettori cannabinoidi CB1, aumentando i livelli endogeni di anandamide, meccanismi entrambi presenti nei centri termoregolatori e nei centri del dolore nel cervello⁴. Per quanto riguarda l'effetto analgesico, recenti studi hanno dimostrato anche il ruolo di un altro metabolita attivo di paracetamolo, NAPQI, che rappresenta un potente agonista dei recettori TRPA1. Il TRPA1 è un canale cationico non-selettivo espresso nelle fibre nocicettive periferiche dei mammiferi e riveste un ruolo fondamentale nella chemonocicezione¹⁰.

Effetto antipiretico

L'effetto antipiretico del paracetamolo si esplica mediante la sua azione a livello del centro termoregolatore ipotalamico dove interferisce sulla cascata dell'acido arachidonico e inibisce la produzione delle prostaglandine E2, responsabili dell'innalzamento della temperatura corporea mediante un'azione inibente

sui neuroni termosensibili ipotalamici^{11,12}. Tale effetto è stato dimostrato essere dose-dipendente con l'efficacia antipiretica che aumenta all'aumentare della dose¹³. In particolare nei bambini, nei quali il range di dosaggio appropriato per la gestione della febbre è 10/15 mg/kg, è stato dimostrato che il dosaggio maggiore (15 mg/kg) consente un più rapido inizio dell'azione antipiretica e un maggiore effetto per un tempo più prolungato¹³.

Figura 2. Sistema endocannabinoide e ruolo dell'AM404



Adattato da Guzman et al., 2003⁹.

RUOLO DEL PARACETAMOLO NELLA GESTIONE DEL DOLORE

Gestione del dolore acuto e cronico

Il dolore è un sintomo molto comune in ambito clinico e rappresenta una delle principali ragioni per cui i pazienti si rivolgono al medico^{14,15}. Il dolore può essere acuto, cronico, intermittente o una combinazione di queste tipologie.

Il dolore acuto è il più diffuso, può essere di varia origine (chirurgica, traumatica o associato a malattie acute) e si manifesta in sede ospedaliera con una prevalenza che varia dal 40 all'85% circa¹⁶. Il dolore acuto, se non adeguatamente trattato, può evolvere in dolore cronico con un conseguente impatto significativo sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti¹⁴. Il dolore cronico si manifesta conseguentemente a malattie oncologiche o non oncologiche, tra queste: problematiche muscoloscheletriche, osteoartrite, neuropatie e fibromialgia¹⁷; la sua prevalenza in Europa varia dal 12 al 30% nei diversi Paesi¹⁸.

La maggior parte dei pazienti con dolore necessita di un approccio terapeutico multidisciplinare, poiché coesistono condizioni di comorbidità che richiedono specifici trattamenti farmacologici¹⁹.

Gestione del dolore osteoarticolare

Le patologie osteoarticolari rappresentano uno dei principali motivi per cui si ricorre alle cure mediche specialistiche¹⁹. Nel mondo si stima che circa il 10% degli uomini e il 16% delle donne di età ≥ 60 anni sia affetto da osteoartrosi (OA) sintomatica²⁰; in Italia la prevalenza dell'OA è superiore al 50% per la popolazione di età > 65 anni²¹.

Il dolore osteoarticolare è di tipo intermittente, peggiora durante e dopo l'attività fisica ed è caratterizzato da periodi di riacutizzazione ("flares") associati alla presenza di infiammazione²¹. L'obiettivo principale della terapia dell'OA consiste nell'alleviare il dolore e nel ridurre l'infiammazione in corso di "flares", mirando così a migliorare la funzionalità articolare e la qualità della vita del paziente, riducendo al minimo il rischio di effetti collaterali²².

Il paracetamolo è dunque il farmaco adeguato quando l'OA si manifesta con dolore lieve-moderato di natura meccanica, mentre le riacutizzazioni dovute a infiammazione possono essere gestite con FANS, ponendo però attenzione alle comorbidità e alle terapie concomitanti.

Per il suo riconosciuto ruolo nella gestione del dolore, il paracetamolo è iscritto nella Lista dei Medicinali Essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità²³. Il suo impiego continuo, soprattutto in presenza di dolore cronico, è attribuibile al suo buon profilo di tollerabilità, anche nel paziente con comorbidità²¹.

Il ginocchio è la grande articolazione più frequentemente colpita dall'OA²⁴. Le linee guida sulla gestione dell'OA del ginocchio suggeriscono il paracetamolo come il farmaco di prima scelta per la gestione del dolore^{24,25}.

Uno studio in aperto, randomizzato e controllato, condotto su 104 individui di età ≥ 45 anni ha confrontato paracetamolo (dose massima giornaliera 1000 mg x 3) e diclofenac (dose massima giornaliera 50 mg x 3) dimostrando una sovrapponibile efficacia antidolorifica dopo 2 e 4 settimane di trattamento. Il paracetamolo

ha tuttavia dimostrato una migliore tollerabilità sin dall'inizio della terapia. Nel corso delle prime 3 settimane, infatti, i pazienti trattati con diclofenac hanno riscontrato un maggior numero di eventi avversi rispetto al paracetamolo (64% vs 46%). In particolare, sono stati riscontrati maggiori eventi avversi gastrointestinali (36,5% diclofenac vs 13,5% paracetamolo)²⁰ (**Tabella 1**).

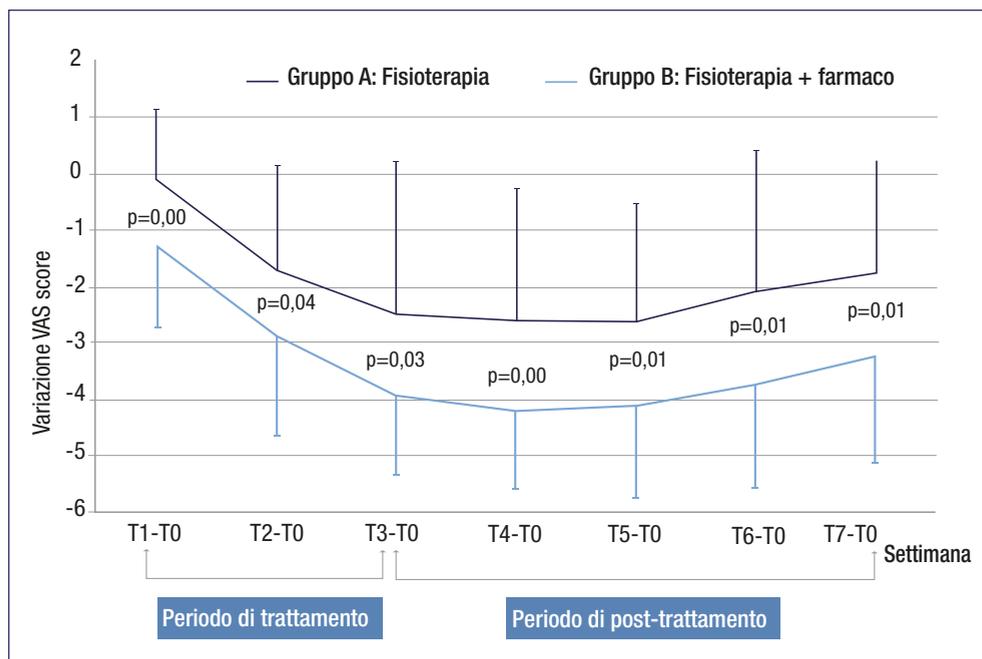
Tabella 1. Eventi avversi riportati dai pazienti a 3 settimane di follow-up

	Paracetamolo (n=52)		Diclofenac (n=52)	
	n	%	n	%
Pazienti che riportano uno o più eventi avversi	24	46,2	33	63,5
Psichiatrico	15	28,8	20	38,5
Respiratorio, toracico e tessuto connettivo	8	15,4	18	34,6
Gastrointestinale	7	13,5	19	36,5
Sistema nervoso	13	25	14	26,9
Pelle e tessuti subcutanei	6	11,5	14	26,9
Generale	6	11,5	10	19,2
Cardiovascolare	5	9,6	8	15,4
Sistema immunitario	0	0	3	3,8
Tessuto connettivo e muscoloscheletrico	0	0	1	1,9
Organi del sistema vestibolare	0	0	1	1,9

Adattato da Verkleij et al., 2005²⁰.

L'assunzione di paracetamolo in monoterapia o dell'associazione paracetamolo/codeina è stata valutata anche riguardo la capacità di ridurre la prescrizione di FANS in uno studio longitudinale nel setting delle cure primarie, in pazienti con OA generalizzata e della colonna vertebrale. Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio di assunzione di FANS dell'11% (OR=0,89; 95% IC 0,83-0,95) nei pazienti che assumevano paracetamolo regolarmente, rispetto ai pazienti che lo assumevano solo in modo saltuario²¹, dimostrando che l'aderenza alla terapia analgesica è di fondamentale importanza per una gestione ottimale del dolore. La modalità ottimale di gestione dei pazienti con OA è la combinazione di terapia analgesica e percorso fisico-riabilitativo. Gli effetti di un programma completo di riabilitazione, da solo o associato a trattamento farmacologico a base di paracetamolo 1g tre volte al giorno, sono stati studiati in 44 pazienti con OA in attesa di sostituzione totale di un'articolazione²⁶. L'inserimento dei pazienti in attesa di intervento di protesi (anca o ginocchio) in programmi riabilitativi ha dimostrato di ottenere risultati migliori in termini di tempi di recupero post-operatorio (permanenza in ospedale più breve e più rapida dimissione)²⁶. In aggiunta, i pazienti che aggiungevano alla riabilitazione il trattamento con paracetamolo dimostravano di avere un migliore controllo del dolore, sia in termini di rapidità che di entità dell'effetto. La differenza è risultata statisticamente significativa già dalla prima settimana di trattamento ($p < 0,001$), perdurando per le successive 4 settimane²⁶ (**Figura 3**).

Figura 3. VAS score nei due gruppi di trattamento



Adattato da Casale et al., 2012²⁶.

Gestione del dolore post-operatorio

Il dolore acuto post-operatorio è quel dolore che compare nei pazienti sottoposti a procedura chirurgica²⁷. Oltre l'80% dei pazienti sottoposti a interventi chirurgici sperimenta dolore acuto post-operatorio, e di questi circa il 75% definisce questo dolore di gravità moderata, grave o estrema²⁸.

Solo la metà di questi pazienti però viene adeguatamente trattata per il dolore, con conseguente peggioramento della qualità di vita, maggiori difficoltà di recupero funzionale e il rischio che il dolore divenga permanente²⁸.

Obiettivo della gestione del dolore post-operatorio è ridurre o eliminare il dolore e il disagio, riducendo al minimo gli effetti collaterali del trattamento²⁹.

I farmaci utilizzati a questo scopo sono il paracetamolo, i FANS, gli oppiacei deboli, gli oppiacei forti e gli anestetici locali associati o meno ad adiuvanti³⁰.

Il paracetamolo è stato ampiamente sperimentato in monoterapia e in associazione ad altre terapie nella gestione del dolore post-operatorio. Può essere somministrato per via orale o per via endovenosa in quei casi che richiedono un'analgesia rapida, come ad esempio il periodo post-operatorio³¹.

L'impiego del paracetamolo è raccomandato dalle Linee guida della Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) per la buona efficacia analgesica e l'assenza di effetti collaterali rilevanti³⁰. Anche le Linee guida dell'American Pain Society ne raccomandano l'impiego, in alternativa ai FANS, negli adulti e nei bambini senza controindicazioni, come parte dell'analgesia multimodale per la gestione del dolore post-operatorio²⁸. I risultati di una review Cochrane, che ha analizzato 29 studi randomizzati (3232 partecipanti), in doppio cieco, controllati con placebo, relativi all'utilizzo del paracetamolo

per il trattamento del dolore acuto post-operatorio, dimostrano che una singola dose di 1000 mg per os di paracetamolo è in grado di fornire un'analgesia efficace in circa la metà dei pazienti, per un periodo di circa 4 ore. Inoltre, dimostrano come questa terapia sia associata a pochi eventi avversi, principalmente di grado lieve³².

Rispetto a piroxicam somministrato per via intramuscolare (0,4 mg/kg), paracetamolo endovena (15 mg/kg) ha dimostrato di fornire un'analgesia più efficace³³.

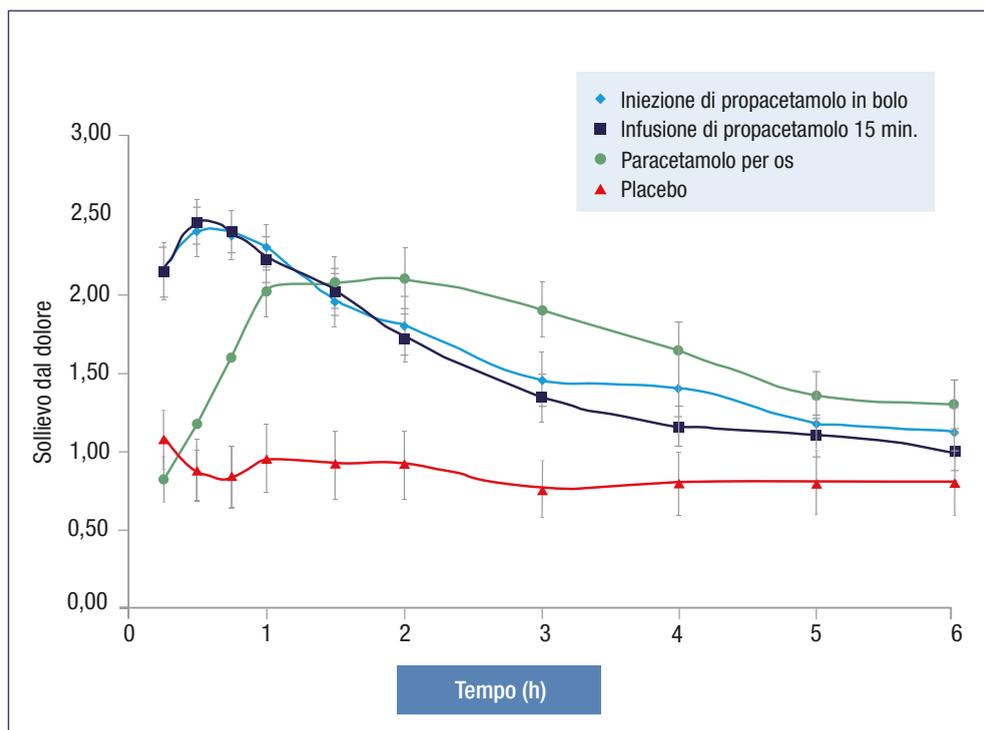
Le evidenze non permettono ad oggi di chiarire la differenza tra la via di somministrazione orale ed endovenosa nell'efficacia sul dolore post-operatorio²⁸. Infatti, sebbene l'onset d'azione della via endovenosa sia più precoce, la via di somministrazione orale consente un'analogia analgesia con una migliore copertura nel lungo termine e con minore invasività sul paziente.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato paracetamolo 1 g per os con 2 g di propacetamolo (una formulazione solubile del paracetamolo, equivalente a 1 g, somministrata in bolo o per infusione), dopo un intervento chirurgico di estrazione del terzo molare, in pazienti con dolore da moderato a severo.

In termini di analgesia, il gruppo paracetamolo per os ha ottenuto risultati superiori rispetto al gruppo propacetamolo³¹ (Figura 4). Inoltre, la durata dell'analgesia è stata significativamente maggiore con il paracetamolo somministrato per os.

Dal punto di vista della sicurezza, gli eventi avversi sono stati più frequenti nel gruppo trattato con il propacetamolo, principalmente a causa dell'evenienza di dolore localizzato nel sito di iniezione³¹.

Figura 4. Sollievo dal dolore dopo somministrazione di paracetamolo



Adattato da Moller et al., 2005³¹.

Per quanto riguarda l'associazione con farmaci oppioidi, i risultati di un recente studio hanno dimostrato come nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per fratture a carico delle estremità, il paracetamolo (1000 mg) sia risultato non-inferiore rispetto all'associazione paracetamolo e tramadolo³⁴.

Gestione del dolore in emergenza e urgenza

Il dolore è un sintomo di comune riscontro in pronto soccorso (PS), infatti, oltre il 70% degli accessi è dovuto a patologie associate a sintomatologie dolorose. La diagnosi di dolore acuto e il suo trattamento dovrebbero essere eseguiti costantemente in tutti i pazienti trattati in emergenza, sia in ambito pre-ospedaliero che in PS, purtroppo però spesso il dolore non è adeguatamente valutato né riceve trattamento adeguato³⁵.

Nel trattamento del dolore in urgenza, il paracetamolo è un farmaco largamente utilizzato. Le Raccomandazioni Intersocietarie Italiane sulla gestione del dolore in emergenza lo indicano come farmaco di prima scelta in presenza di dolore lieve (NRS 1-3), nella sua formulazione orale al dosaggio di 1 g ripetibile ogni 4-6 ore³⁶. Può essere utilizzato anche nella formulazione orosolubile per ottenere un'analgesia soddisfacente durante la permanenza in PS.

Per il dolore di maggiore entità (NRS>3), il paracetamolo è utilizzabile in combinazione con oppiacei deboli come la codeina³⁶ (Tabella 2).

Tabella 2. Analgesia in emergenza nel paziente adulto

LIVELLO DEL DOLORE	TRATTAMENTO ANALGESICO
NRS 1-3	Paziente adulto Paracetamolo orale/orosolubile 1 g (max 3 g/die) FANS ¹
NRS 4-6	Paziente adulto Paracetamolo ev 1 g (max 4 g/die) Paracetamolo in associazione a oppioidi deboli per via orale: - paracetamolo/codeina 500/30 mg (ripetibile ogni 6 ore) - paracetamolo/tramadolo 352/37,5 mg (ripetibile ogni 6 ore) FANS ¹
NRS 7-10	Paziente adulto Oppioidi ² - Morfina (dose iniziale 4-6 mg ev) ³ - Fentanil (dose iniziale 50-100 µg ev)

¹Prima della somministrazione del FANS, è raccomandato valutare la storia clinica del paziente, al fine di escludere eventuali allergie o effetti avversi (gastropatie, coagulopatie, insufficienza renale). Tenere conto della possibile reattività crociata tra FANS e paracetamolo.

²Eseguire la titolazione fino al raggiungimento della dose efficace più bassa (dimezzando l'NRS iniziale).

³Solo in pazienti stabili di età <65 anni. Per i pazienti di età > 65 anni e/o pazienti instabili deve essere dimezzata la dose iniziale.

Adattato da Raccomandazioni Intersocietarie Italiane 2014³⁶.

Uno studio osservazionale prospettico, condotto su 312 pazienti di età ≥ 4 anni con sintomatologia dolorosa al momento dell'accettazione, ha valutato la risposta al protocollo di gestione infermieristica del dolore nella pratica clinica in termini di riduzione del dolore.

Nel 97,4% dei casi (dolore moderato) il protocollo prevedeva la somministrazione di 1000 mg di paracetamolo orosolubile.

Dopo 60 minuti, il 65,9% dei pazienti mostrava una riduzione di almeno 2 punti nella scala di valutazione numerica (NRS) (riduzione media 2,24 punti; 95% IC: 2,03-2,45). Riduzione che risultava indipendente dalla gravità del dolore al basale³⁵.

Al momento della dimissione, il 33,2% dei pazienti mostrava una riduzione del punteggio NRS $>50\%$ (riduzione media del 39%; IC 95%: 35,3%-41,9%).

Anche il livello medio di soddisfazione dei pazienti è risultato elevato, con valori medi >9 punti (livello di massima soddisfazione = 10)³⁵ (**Tabella 3**).

Tabella 3. Punteggio NRS all'arruolamento vs punteggio NRS a 60 minuti e alla dimissione (t-test per campioni accoppiati)

	Media	N	dS	P-value
Punteggio NRS all'arruolamento	7,67	308	1,590	<0,0001
Punteggio NRS a 60 minuti	5,44	308	2,247	
Punteggio NRS all'arruolamento	7,73	277	1,592	<0,0001
Punteggio NRS alla dimissione	4,73	277	2,334	

Adattato da Butti et al., 2007³⁵.

Un altro studio condotto su 571 pazienti che accedevano in PS con lesioni osteoarticolari (distorsioni, fratture, contusioni) conferma i buoni risultati di paracetamolo orosolubile nel setting dell'emergenza³⁷.

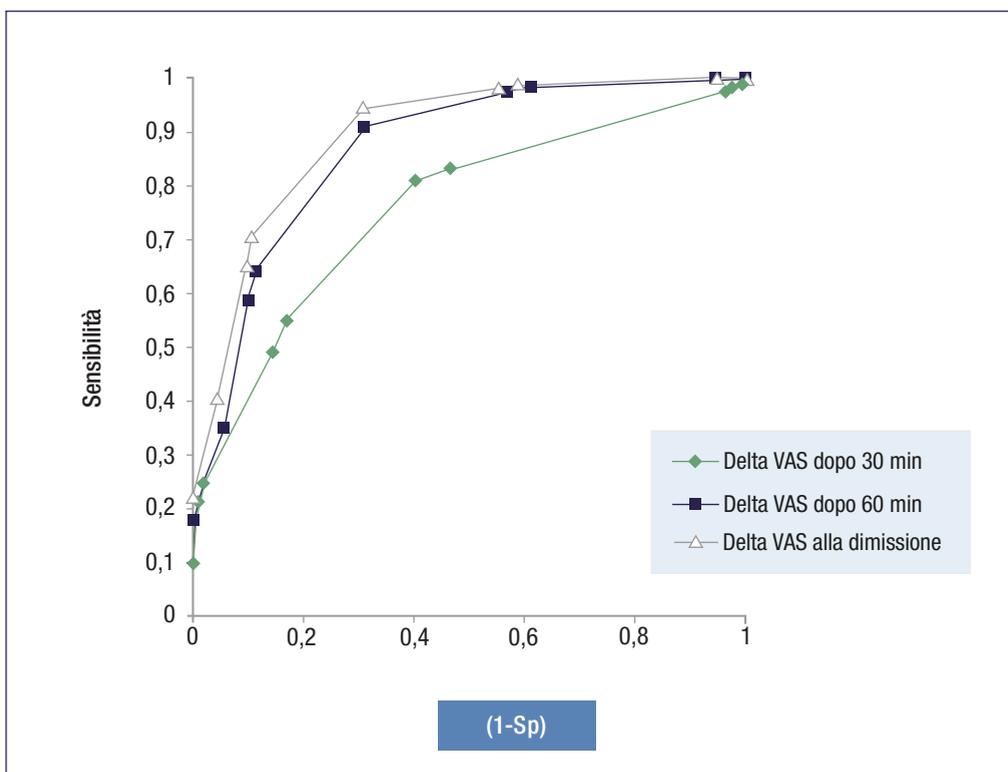
I pazienti, trattati dal personale infermieristico con protocollo standard di 1000 mg di paracetamolo orosolubile, venivano valutati all'accettazione, dopo 1 ora e alla dimissione con scala VAS per il dolore.

In generale, l'81% dei pazienti riferiva sollievo dalla sintomatologia dolorosa. Il punteggio VAS medio risultava ridotto in modo statisticamente significativo dal momento del ricovero ad un'ora dopo l'accettazione (57 ± 18 vs 30 ± 18 ; $p < 0,0001$), e tra il momento del ricovero e quello delle dimissioni dal PS (57 ± 18 vs 26 ± 18 , $p < 0,0001$)³⁷ (**Figura 5**).

Le evidenze presentate dimostrano che i pazienti che accedono in PS con patologie osteoarticolari possono trarre beneficio da una valutazione immediata del dolore da parte dell'infermiere, raggiungendo un livello soddisfacente di analgesia con l'assunzione di 1 g di paracetamolo, anche nella sua forma orosolubile che in molti casi può semplificare la somministrazione della terapia³⁷.

La maneggevolezza di questa formulazione (pronta all'uso e senza necessità di acqua) la rendono adatta alla gestione delle emergenze permettendo una rapida somministrazione e un inizio rapido dell'effetto analgesico³⁵.

Figura 5. Differenze fra i punteggi VAS dopo 30 min, 60 min e al momento delle dimissioni



Adattato da Viallon et al., 2007²⁷.

Ruolo del paracetamolo nell'analgesia multimodale

L'approccio multimodale nell'analgesia è oggetto di studio in vari ambiti. La principale area di intervento è il dolore post-operatorio, ma trova impiego anche nel dolore osteoarticolare e in quello oncologico.

Per analgesia multimodale si intende la "combinazione di due o più farmaci con diverso meccanismo d'azione o l'impiego di terapia sistemica e regionale allo scopo di conseguire un efficace controllo del dolore post-operatorio, con possibilità di riduzione dei dosaggi e dell'incidenza di effetti collaterali dei farmaci utilizzati, in particolare degli oppiacei"³⁰.

In questo contesto, le linee guida dell'American Pain Society raccomandano l'impiego del paracetamolo in tutti i pazienti senza controindicazioni, eventualmente associato ai FANS, come parte essenziale di un protocollo di analgesia multimodale. Infatti, l'impiego del paracetamolo, o dei FANS, in combinazione con gli oppiacei è associato a una maggiore riduzione del dolore post-operatorio nonché a una riduzione del dosaggio degli oppiacei stessi, rispetto a quanto si otterrebbe con i soli oppiacei (opioid sparing-effect)²⁸.

Va ricordato inoltre che avendo il paracetamolo e i FANS differenti meccanismi d'azione, la loro combinazione è destinata ad avere effetti clinici maggiori rispetto a ciascuno dei due farmaci impiegato singolarmente.

Per quanto riguarda altri ambiti di impiego, nell'OA il paracetamolo è considerato il farmaco di prima linea per il trattamento del dolore di grado lieve-moderato ed è un componente comunemente usato nei protocolli di trattamento antidolorifico multimodale. In particolare trova impiego ideale in combinazione con gli

oppiacei consentendone una riduzione di dosaggio e dunque favorendo un migliore profilo di tossicità³⁸. Gli stessi benefici si osservano nella gestione del dolore oncologico dove, se il paracetamolo da solo può risultare efficace nel dolore da lieve a moderato, il suo impiego in associazione agli oppiacei non solo risulta efficace, ma garantisce il beneficio derivante dalla riduzione del dosaggio degli oppiacei stessi³⁹. Infine, nel setting della chirurgia ambulatoriale, l'associazione di paracetamolo e FANS offre una analgesia maggiore rispetto a quella raggiunta con uno di questi due farmaci, consentendo anche in questo caso di ridurre la dose totale di oppiacei necessari e di facilitare il recupero post-chirurgico⁴⁰.

TAKE HOME MESSAGES

- Il paracetamolo è un analgesico non oppiaceo impiegato, in monoterapia o in associazione, per il trattamento del dolore. È inoltre indicato come antipiretico e non presenta attività antinfiammatoria in periferia.
- Negli anni sono stati individuati molteplici meccanismi d'azione centrali responsabili dell'attività analgesica del paracetamolo. Tra questi l'inibizione delle COX centrali e l'attivazione indiretta del sistema endocannabinoide.
- Per il suo riconosciuto ruolo nella gestione del dolore il paracetamolo è iscritto nella Lista dei Medicinali Essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità²³.
- Tra gli ambiti di utilizzo, il paracetamolo è stato valutato nel trattamento del dolore osteo-articolare, post-operatorio, nei setting di emergenza/urgenza e nei protocolli di analgesia multimodale.
- Nei pazienti affetti da OA del ginocchio, paracetamolo rispetto a diclofenac è risultato di pari efficacia ma meglio tollerato²⁰.
- L'uso regolare di paracetamolo riduce il rischio di assunzione di FANS in pazienti con OA generalizzata e della colonna vertebrale.
- Nel dolore post-operatorio, paracetamolo per os ha ottenuto risultati superiori, rispetto a propacetamolo, in termini di sollievo dal dolore e durata dell'analgesia³¹.
- Nei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico per la presenza di fratture a carico delle estremità, il paracetamolo è risultato non-inferiore rispetto all'associazione paracetamolo/tramadolo³⁴.
- Nelle condizioni dolorose in PS, il paracetamolo può essere utilizzato anche nella sua formulazione orosolubile nell'ambito di un protocollo infermieristico di gestione del dolore, per raggiungere un'analgesia soddisfacente durante la permanenza in PS³⁶.
- Nell'ambito dell'analgesia multimodale, la combinazione paracetamolo più oppioide consente di ridurre la dose dell'oppiaceo e dunque la sua tossicità, grazie al fatto che risulta in grado di esercitare un effetto antidolorifico maggiore di quanto ottenuto con gli oppiacei in monoterapia³⁸.

Bibliografia

1. Bertolini A, et al. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev.* 2006; 12 (3-4): 250-75. **2.** Gerriets V, et al. Acetaminophen. Updated 2017 Dec 27. In: Stat Pearls [Internet]. Available from www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/. **3.** Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31(4): 309-19. **4.** Ghanem CI, et al. Acetaminophen from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016; 109: 119-31.
- 5.** Hinz B, et al. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *Faseb J.* 2008 Feb; 22 (2): 383-90.
- 6.** Sharma CV, et al. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2014; 14; 4: 153-8. **7.** Mattia C, et al. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75 (11): 644-53. **8.** Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2003 Oct; 3 (10): 745-55. **9.** Mallet C, et al. TRPV1 in Brain is involved in Acetaminophen-Induced Antinociception. *Plos One* 2010; 5; 9: e12748. **10.** Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. *J Physiol.* 2016; 594 (15): 4151-69. **11.** Aronoff DM and Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med.* 2001; 111: 304-15. **12.** Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever' - A review. *J Infect Public Health* 2011; 4: 108-24. **13.** Careddu D, Chiarugi A. L'appropriatezza terapeutica del paracetamolo in pediatria: una revisione narrativa e update. *Supplemento a M.D. Medicinae Doctor.* XXVIII, 8, 2021. **14.** Dureja GP, et al. Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. *J Pain Res.* 2017; 10: 709-36.
- 15.** Carvalho AS, et al. Ethical decision making in pain management: a conceptual framework. *Journal of Pain Research* 2018; 11; 967-76. **16.** Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2016 Mar; 25 (5-6): 583-98. **17.** Cheung CW, et al. Collaborative Efforts May Improve Chronic Pain Management in Asia: Findings from a Ten-Country Regional Survey. *J Pain Relief* 2016; 5: 1. **18.** Cherubino P, et al. The Management of Chronic Pain in Important Patient Subgroups. *Clin Drug Investig.* 2012; 32; 1: 35-44. **19.** Mammucari M, et al. The management of chronic osteoarticular pain in the outpatient setting: results of an ASON audit. *Joints* 2016; 3 (3): 146-50. **20.** Verkleij 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. **21.** Vannacci A, et al. Regular use of acetaminophen or acetaminophen-codeine combinations and prescription of rescue therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based study in primary care. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33 (6): 1141-8. **22.** Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. *Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)*, 2009. **23.** WHO Model List of Essential Medicines - 23rd list, 2023 www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-MHP-HPS-EML-2023.02. **24.** Jordan KM, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55. **25.** Bruyère O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec; 49 (3): 337-50. **26.** Casale R, et al. Efficacy of a comprehensive rehabilitation programme combined with pharmacological treatment in reducing pain in a group of OA patients on a waiting list for total joint replacement. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30 (2): 233-9. **27.** Coluzzi F, et al. Postoperative Pain Surveys in Italy from 2006 and 2012: (POPSI and POPSI-2). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Nov;19 (22): 4261-9. **28.** Chou R, et al. Guidelines on the Management of Postoperative Pain. *Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council.* *J Pain* 2016; 17 (2): 131-57. **29.** Garimella V, et al. Postoperative Pain Control. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013; 26 (3): 191-6. **30.** Savoia G, et al. SIAARTI recommendations for the treatment of postoperative pain. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Aug; 76 (8): 657-67. **31.** Moller PL, et al. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94 (5): 642-8. **32.** Toms L, et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4): CD004602. **33.** Khalili G, et al. Comparison between paracetamol, piroxicam, their combination, and placebo in postoperative pain management of upper limb orthopedic surgery (a randomized double blind clinical trial). *Adv Biomed Res.* 2016; 5: 114. **34.** Helmerhorst GTT, et al. Pain Relief After Operative Treatment of an Extremity Fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1908-15. **35.** Butti L, et al. Evaluation of the effectiveness and efficiency of the triage emergency department nursing protocol for the management of pain. *Journal of Pain Research* 2017; 10: 2479-88. **36.** Raccomandazioni Intersocietarie Italiane (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC) sulla gestione del dolore in emergenza, 2014. **37.** Viallon A, et al. Analgesic efficacy of orodispersible paracetamol in patients admitted to the emergency department with an osteoarticular injury. *European Journal of Emergency Medicine* 2007, 14: 337-42. **38.** van de Laar M, et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. *The Open Rheumatology Journal.* 2012; 6: 320-30. **39.** Afsharimani B, et al. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain - what is the evidence? *Support Care Cancer* 2015; 23: 1473-81. **40.** Elvir-Lazo OL, et al. White: The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Current Opinion in Anesthesiology* 2010; 23: 697-703.

