

Paracetamolo nel trattamento domiciliare dei primi sintomi di COVID-19: un possibile nemico piuttosto che un amico per i pazienti anziani?

[Sergio Pandolfi](#), [Vincenzo Simonetti](#), [Giovanni Ricevuti](#), [Salvatore Chirumbolo PhD](#)

All'editore,

Nell'ottobre 2020, Sestili e Fimognari hanno riferito che il paracetamolo (N-acetil-para-amminofenolo), comunemente noto come paracetamolo, induce o peggiora il consumo di glutazione (GSH) in pazienti anziani affetti da malattia da coronavirus 2019 precoce o lieve (COVID-19), aumentando così notevolmente il rischio di esacerbazione di COVID-19 in questi pazienti.¹ Per COVID-19 precoce si intende la sintomatologia tipica o comunemente riconosciuta associata alle prime fasi di COVID-19, che si verifica solitamente quando un paziente rimane a casa, cioè, febbre e dispnea, oltre a debolezza e dolore,² nonostante i sintomi COVID-19 siano particolarmente variabili e complessi e solo il 50% dei pazienti infetti da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sviluppa una sintomatologia schietta. In ogni caso, la febbre è uno dei sintomi più comuni durante le prime fasi del COVID-19, in cui le persone usano il paracetamolo in modo abbastanza esclusivo.

La riduzione del GSH è una condizione particolarmente grave per la risposta antiossidante e antinfiammatoria dell'individuo ed è comprensibile che il suo esaurimento sia cruciale per il peggioramento del COVID-19. Inoltre, Zhang e colleghi, hanno recentemente dimostrato che SARS-CoV-2 dirotta il metabolismo dei folati e di un carbonio nella cellula infetta, rimodellando il loro turnover biochimico a livello post-trascrizionale e procedendo con la sintesi *de novo* delle purine.³ La Figura 1 mostra il ruolo fondamentale del GSH nel metabolismo di un carbonio. SARS-CoV-2 utilizza la serina citosolica idrossimetiltransferasi-1 per attivare il metabolismo a un carbonio per la sintesi *de novo* delle purine² e la sottrazione della serina, e il suo precursore acido folico dirotta la serina dalla produzione di cistationina e quindi di GSH (Figura 1). La riduzione dei livelli plasmatici e intracellulari di GSH è tipica nei pazienti anziani⁴, in particolare se affetti da sindrome metabolica⁵, quindi se Sestili e Fimognari hanno ragione, i pazienti anziani con sintomatologia prodromica COVID-19 non devono essere trattati con N-acetil-para-amminofenolo.

¹ Sestili P, Fimognari C. Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front Pharmacol.* 2020; 11:579944. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.579944>
[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

² De Vito A, Fiore V, Princic E, et al. Predictors of infection, symptoms development, and mortality in people with SARS-CoV-2 living in retirement nursing homes. *PLoS One.* 2021; 16(3):e0248009.
[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

³ Zhang Y, Guo R, Kim SH, et al. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 1676.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21903-z>
[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

⁴ Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, et al. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(3): 847- 853. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.003483>
[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

⁵ Sekhar RV, McKay SV, Patel SG, et al. Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes Care.* 2011; 34(1): 162- 167. <https://doi.org/10.2337/dc10-1006>
[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

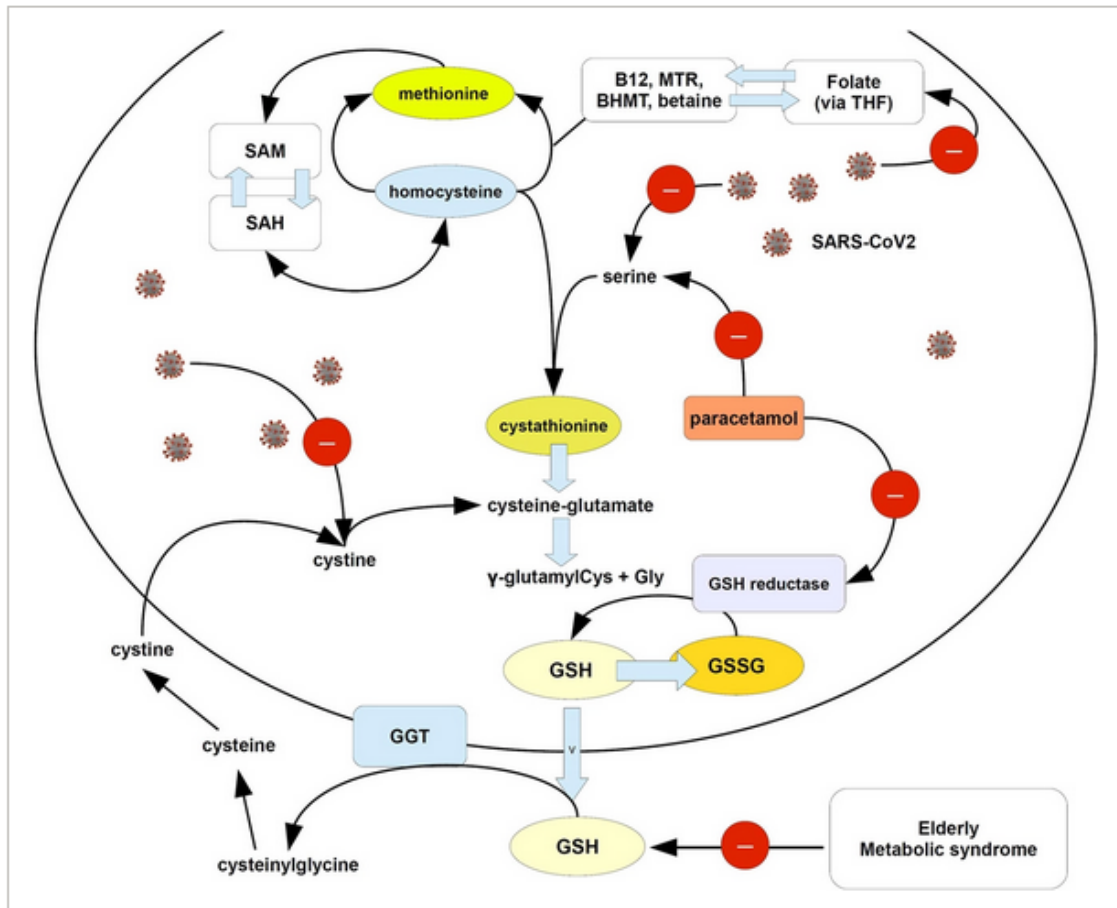


Figura 1 disegno che mostra il possibile meccanismo di esacerbazione della deplezione di GSH in soggetti infettati da SARS-CoV-2 da paracetamolo. Come spiegato nel testo, SARS-CoV-2 influisce negativamente sulla via della serina che porta alla sintesi della cistationina e all'assorbimento del folato, disregolando il metabolismo del carbonio. Il folato può essere ridotto a tetraidrofolato (THF) e quindi convertito in 5-metil THF, mentre una reazione catalizzata dalla metionina sintetasi, trasferisce il gruppo metilico del 5-metil-THF all'omocisteina, generando metionina. SARS-COV-2 compromette anche altre vie di scambio tiolico, come Cys. D'altra parte, il paracetamolo può inibire la via della serina e la via degli aminoacidi solforati (vedi Mast C, Dardevet D, Papet I. *Impatto dei farmaci sul metabolismo delle proteine e degli aminoacidi negli anziani: il caso degli aminoacidi solforati e del paracetamolo. Nutr Res Rev. 2018 Dec; 31 (2): 179-192.*) E anche GSH reductasi (vedi Rousar T, Pařík P, Kucera O, Bartos M, Červinková Z. *La glutatione reductasi è inibita dal coniugato acetaminofene-glutatione in vitro. Physiol Res. 2010; 59 (2): 225-232.*). Freccie con cerchio rosso e segno meno = inibizione. BHMT, betaina omocisteina metiltransferasi; GSH, glutatione; GSSG, GSH ossidato; SAH, S-adenosil omocisteina; SAM, S-adenosilmetionina; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2

Inoltre, Sestili e Fimognari hanno considerato l'ipotesi che la gravità del COVID-19 possa essere causata da un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, che parallelamente alla diminuzione del GSH.^{6, 7} In realtà, in quei casi, è stato inviato un avvertimento sull'uso di Tylenol ®-paracetamolo,

⁶ Aydemir D, Ulusu NN. Is glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency a factor in Coronavirus-19 (COVID-19) infections and deaths? *Pathog Glob Health.* 2020; 114(3): 109- 110. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1751388> CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar

⁷ Abdel Hafez SMN. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances Covid-19 infection in elderly people. *Bratisl Lek Listy.* 2020; 121(11): 786- 788. https://doi.org/10.4149/BLL_2020_128 CASPubMedWeb of Science@Google Scholar

che alla fine non è raccomandato.⁸ Nonostante alcune sagge raccomandazioni, Linda Geddes ha parlato del "paradosso della febbre", riportando quanto si è abusato del paracetamolo nel mercato sanitario per affrontare i sintomi di COVID-19 nel suo sviluppo iniziale e prevenire affollamento nei ricoveri.⁹ In Italia, una protesta civile da parte di alcuni medici, professionisti e medici di famiglia sta ampliando il dibattito, anche in politica, su come curare al meglio il COVID-19 a casa. L'eredità civile di questi professionisti è stata organizzata per prevenire l'enorme preoccupazione degli anziani trattati con paracetamolo semplice, consigliati di attendere sotto terapia con paracetamolo per ridurre i sintomi, ma poi spesso sottoposti a rapide esacerbazioni e in molti casi persino alla morte durante il ricovero in ospedale.

Suter e colleghi hanno recentemente creato un algoritmo della migliore e più semplice terapia domiciliare per i sintomi lievi all'inizio del COVID-19, per prevenire l'ospedalizzazione.¹⁰ Nel loro studio osservazionale retrospettivo, la coorte di controllo (45 pazienti su 77; 58,44%) ha ricevuto paracetamolo come terapia domiciliare, mentre nella coorte di pazienti che seguivano un protocollo raccomandato solo 6 su 86 (6,98%) utilizzavano il paracetamolo come terapia principale. Il tasso di ospedalizzazione è stato dell'1,2% per i pazienti sottoposti al protocollo raccomandato e del 13,1% ($p = .007$) per i pazienti che utilizzavano prevalentemente paracetamolo, ovvero 44 giorni cumulativi di ricovero (consigliati) rispetto a 481 (controlli).¹⁰ Questa evidenza mostra che l'uso del paracetamolo a casa per trattare i sintomi lievi del COVID-19, in particolare negli anziani con comorbidità, ha notevolmente aumentato il rischio di ricovero per dispnea da polmonite interstiziale, aumentando così l'enorme preoccupazione dell'affollamento delle unità di terapia intensiva. Possibili cause di questa esacerbazione potrebbero essere l'attivazione di meccanismi protrombotici, attualmente segnalati come la principale causa patogenetica di COVID-19, insieme alla disfunzione endoteliale.¹¹ In realtà, il GSH modula le funzioni piastriniche¹² e la trombosi venosa profonda, che può verificarsi in caso di COVID-19 grave, e peggiora i livelli di GSH aumentando la glutatione perossidasi.¹³ Inoltre, il ricovero include anche il rischio aggiuntivo di peggiorare la polmonite COVID-19 a causa di infezioni contratte in ospedale, aumentando persino il tasso di mortalità.¹⁴

⁸ Richardson SR, O'Malley GF. Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency. 2020 Jun 25. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.

[Google Scholar](#)

⁹ Geddes L. The fever paradox. *New Sci.* 2020; 246(3277): 39- 41. [https://doi.org/10.1016/S0262-4079\(20\)30731-4](https://doi.org/10.1016/S0262-4079(20)30731-4)

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

¹⁰ Suter F, Consolaro E, Pedroni S, et al. A Simple, Home-Therapy Algorithm to Prevent Hospitalization for COVID-19 Patients. *A Retrospective Observational Matched-Cohort Study medRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254296>

[Google Scholar](#)

¹¹ Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21(5): 319- 329.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

¹² Matsuda S, Ikeda Y, Aoki M, Toyama K, Watanabe K, Ando Y. Role of reduced glutathione on platelet functions. *Thromb Haemost.* 1979; 42(4): 1324- 1331.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

¹³ Türker FS, Malbora A, Erisir M. Oxidative status and antioxidant enzyme levels in deep venous thrombosis patients. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021; 11(1): 176- 183.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

¹⁴ Chirumbolo S, Simonetti V, Franzini M, Valdenassi L, Bertossi D, Pandolfi S. Estimating COVID-19-caused deaths in hospitals and healthcare units: did hospital acquired infections play the utmost role? Comments with a proposal. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021: 1- 5.

[CrossrefPubMedGoogle Scholar](#)

L'uso del paracetamolo per ridurre la febbre dovrebbe essere considerato particolarmente sicuro, se non è stato ancora diagnosticato un COVID-19 lieve, almeno nell'intenzione professionale della maggior parte dei medici. D'altra parte, la febbre è uno dei primi sintomi di una possibile infezione da SARS-CoV-2. La febbre è solitamente associata a sintomatologia infiammatoria (astenia, dolore muscolare, tosse) e, se tra gli operatori sanitari sono diffuse informazioni terapeutiche più corrette, ulteriori terapie, come i farmaci antinfiammatori non steroidei, dovrebbero avere la priorità nella loro raccomandazione.¹⁰

Nel 2019, secondo l'Agenzia italiana per i farmaci terapeutici (AIFA), il paracetamolo (o paracetamolo, principio attivo unico) ha rappresentato l'11,4% dell'onere economico totale per i farmaci terapeutici in Italia e il primo farmaco acquistato dalle unità sanitarie locali del Paese con spese proprie. Questa classifica è aumentata in modo significativo nel 2020, raggiungendo un incremento di circa 50 pacchetti/giorno ogni 10.000 abitanti nel periodo gennaio-febbraio 2020, rispetto ai 16-20 pacchetti acquistati a dicembre 2019. Questi dati sono facilmente recuperabili dal sito AIFA. Certamente, sarebbe particolarmente imbarazzante affermare che l'enorme aumento dei pazienti anziani che entrano nelle unità di terapia intensiva o il numero di decessi per distress respiratorio acuto e grave da COVID-19, possa avere la fonte causale nell'assunzione di solo paracetamolo durante il soggiorno a casa, in attesa di un ulteriore consulto medico o sperando nella scomparsa dei sintomi dolorosi. Tuttavia, sembra indubbiamente confermato che i pazienti che utilizzavano il paracetamolo come terapia domiciliare elettiva nella fase iniziale dell'infezione da SARS-CoV-2, avevano un rischio maggiore di essere ricoverati.¹⁰

La documentazione delle Linee Guida fornita dal Ministero della Salute il 30 novembre 2020, poi aggiornata il 26 aprile 2021 con l'aggiunta di farmaci antinfiammatori non steroidei per la gestione domiciliare dei pazienti affetti da COVID-19 e scoraggiandoli dal ricovero, suggeriva: “un atteggiamento di vigile attesa "E" paracetamolo per il trattamento dei sintomi "(Nota 1). Alla data indicata, sulla base dei dati riportati dal Ministero della Salute in Italia il 30 novembre 2020, il rischio relativo che abbiamo calcolato per essere ricoverati in seguito a queste raccomandazioni dovrebbe essere non lontano da 1,7981 (CI95 = 1,7234-1.8760, $p < .001$), *odds ratio* = 1,8283 (CI95 = 1,7507-1,9094, $p < .001$, considerando anche il trend segnalato da altri.¹⁰ Inoltre, la probabilità di essere ricoverati in unità di terapia intensiva entro 10 giorni di “vigile attesa” può essere maggiore superiore al 65% (65,18%) in un calcolo bayesiano. Pertanto, basandosi su questa stima, si deve trarre una possibile conclusione. Le ragioni farmacologiche di questo fallimento sono state introdotte in questo manoscritto e dovrebbero essere prese seriamente in considerazione per formulare una nuova terapia protocolli e linee guida approvate.

L'avvertenza deve essere presa in considerazione, quando si considera il paracetamolo negli anziani con una presunta sintomatologia di infezione da SARS-CoV-2, prima che essa sia confermata da un tampone. Sebbene come riportato in Suter et al.¹⁰, le prime raccomandazioni dell'AIFA nel 2020 includessero il paracetamolo come terapia elettiva e pratica a domicilio per ridurre i sintomi del COVID-19 e allentare la morsa sugli ospedali, i nuovi protocolli raccomandati, proposti da un gruppo dei medici, può suscitare critiche alla gestione della pandemia da parte di politici e accademici in Italia.

La ricerca scientifica deve sempre guidare il dibattito verso il miglioramento di ogni buona proposta e scongiurare questa cruda e preoccupante emergenza.

CONFLITTO D'INTERESSI

Gli autori dichiarano che non vi sono conflitti di interesse.

CONTRIBUTI D'AUTORE

Sergio Pandolfi ha concepito la logica, ha contribuito all'ideazione del documento, ha contribuito alla stesura del documento e ha rivisto il documento. Vincenzo Simonetti ha rivisto il documento. Giovanni Ricevuti ha rivisto il documento e ha contribuito alle statistiche. Salvatore Chirumbolo ha concepito il documento, ha eseguito lo studio, ha scritto il manoscritto e ha presentato il manoscritto.

DICHIARAZIONE DISPONIBILITA' DATI

Questo non è un documento di ricerca. In ogni caso, i lettori possono contattare l'autore corrispondente in qualsiasi momento per delucidazioni su questo articolo.

Nota 1

(http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano%26menu=notizie%26p=dalministero%26id=5201). Pag 12

Un ringraziamento speciale al Team Traduttori, semplici genitori che condividono il loro tempo e mettono a disposizione le loro conoscenze per informare correttamente chi deve fare una scelta molto importante, affinché il consenso sia realmente LIBERO ed informato.

Staff Cliva Toscana

Contatti

e-mail: clivatoscana@inventati.org

telegram: <https://t.me/clivatoscana>

sito: www.clivatoscana.com

Facebook: www.Facebook.com/clivatoscana

