

Paracetamolo e FANS nella la fase di una Covid-19? Perché NO

Messaggi principali

□ Nella la fase della Covid-19 va contenuta la crescita virale. Febbre e infiammazione sono di regola utili difese dai germi patogeni, mantenute per questo in milioni d'anni di evoluzione

□ Paracetamolo e FANS (es. ibuprofene) riducono la febbre, i FANS anche l'infiammazione, e possono aiutare la moltiplicazione dei virus e favorire il loro arrivo nei polmoni superando le difese innate delle vie respiratorie superiori. Il paracetamolo consuma anche le nostre difese antiossidanti

□ Ci sono prove preliminari che paracetamolo e alcuni FANS peggiorano le infezioni respiratorie e aumentano la contagiosità. Senza una ricerca valida che ne dimostri l'utilità nella Covid-19, non andrebbero usati (almeno nella la fase).

Un importante modello immunologico di Covid-19, elaborato anche dal Direttore del Reparto di Immunologia dell'Istituto Superiore di Sanità, afferma che la malattia si sviluppa in caso di sbilanciamento tra la dose di esposizione virale e l'immunità innata (anticorpi naturali IgM, IgA... presenti, tra l'altro, nelle vie respiratorie superiori). Nei giovani un sistema immunitario integro di norma vince il confronto, e il virus (come altri possibili germi patogeni respiratori) resta confinato alle vie aeree superiori. Se però l'esposizione virale è molto alta e/o ripetuta, o se il sistema immunitario è indebolito, come in anziani, fragili e malati cronici, il virus può penetrare nelle vie aeree inferiori e raggiungere gli alveoli polmonari, dove le difese innate sono carenti, e lì moltiplicarsi molto. Quando dopo 10-12 giorni arrivano gli anticorpi delle difese adattative (IgM ad alta affinità, IgG), anziché trovare pochi virus e finire il lavoro, ne trovano troppi nei polmoni, scatenano una violenta risposta infiammatoria, e la Covid-19 fa un salto di gravità.

Questo modello sembra accettato anche da AIFA, che lo rappresenta in una scheda terapeutica (sulle eparine): La scheda AIFA afferma:

“Mentre le scelte terapeutiche della prima e seconda fase iniziale (IIA)

dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze”.

L'impiego diffuso precoce di alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non sembra coerente con questo modello, dato che l'infiammazione è un importante mezzo di difesa verso le infezioni,

ruolo assunto e mantenuto nel corso della storia evolutiva, e la sua soppressione nelle fasi iniziali della gran parte delle infezioni è molto discutibile (in particolare se si tratta di infiammazioni di intensità lieve/moderata). C'è infatti il rischio di ostacolare il lavoro dell'organismo per combattere l'infezione con successo (il che fortunatamente avviene nella maggioranza dei casi).

Si sono sospettati di effetti avversi sulla COVID-19 vari FANS in genere e l'ibuprofene in particolare. Una rassegna francese ha discusso 11 ricerche osservative (4 di coorte prospettiche) sull'impatto dell'uso pre-ricovero di FANS, che si è associato ad aumento di gravi complicazioni pleuropolmonari, e a terapie antibiotiche e degenze più lunghe. Le ipotesi esplicative sono state ritardi nella diagnosi di polmonite per soppressione dell'infiammazione, o una depressione delle difese immunitarie deputate a contenere l'infezione. La rassegna ha concluso con una forte raccomandazione contro l'uso di FANS nelle infezioni respiratorie inferiori.* Il Ministro della Salute francese ha invitato i medici a non usarli in pazienti COVID-19.

Oltre alle immediate reazioni dei produttori, anche l'EMA il 18-3-20 ha dichiarato che non ci sono ad oggi prove di legami tra peggioramento della COVID-19 e ibuprofene, che si potrà continuare ad assumere secondo le indicazioni approvate, ma ricordando di aver avviato una revisione sulla sicurezza di ibuprofene e ketoprofene dopo un'indagine dell'Agenzia Nazionale francese per la sicurezza di medicinali, che aveva segnalato peggioramenti in casi di varicella e di infezioni batteriche.

Un editoriale sul BMJ ha sostenuto invece che l'insieme delle prove rende plausibile un rischio aggiuntivo di alcuni FANS, e richiamato due ampi studi clinici randomizzati controllati (RCT) pragmatici, nel contesto delle cure primarie. Il primo ha randomizzato 889 pazienti con infezioni respiratorie al consiglio di assumere paracetamolo, ibuprofene o entrambi. Vi sono state riconsultazioni con il medico curante a causa di sintomi nuovi o non risolti nel 12% dei pazienti del gruppo paracetamolo e nel 20% di quelli del gruppo ibuprofene (Rischio Relativo [RR] aggiustato 1,67; intervalli di confidenza al 95% 1,12-2,38). Il gruppo ibuprofene ha avuto 11 complicazioni: meningite, polmonite, tonsillite, 3 sinusiti, 3 otiti medie e progressione o non risoluzione di altre due.

Un secondo RCT su 3.044 pazienti afferenti alle cure primarie ne ha indirizzati metà a un sito web con consigli sull'autogestione di

infezioni respiratorie, compreso il consiglio di usare FANS, mentre l'altra metà, curata come d'abitudine, costituiva il gruppo di controllo.

L'analisi multivariata ha mostrato che, tra chi ha sviluppato infezioni respiratorie, quelli con accesso al sito hanno avuto malattie più lunghe dei pazienti di controllo senza accesso, con più giorni di malattia con sintomi abbastanza gravi o peggio (differenza 0,52 giorni; 0,06-0,97). Quando gli autori hanno escluso l'uso delle pagine web che consigliavano ibuprofene, l'effetto è risultato attenuato.

I due RCT supportano il fatto che certi FANS in infezioni respiratorie possano prolungare la malattia o dare complicazioni.§

Una criticità persino maggiore riguarda il paracetamolo (noto ai consumatori anche con i nomi commerciali di più costosi e diffusissimi prodotti di marca). Purtroppo le terapie ufficiali proposte per la Covid-19, che dichiarano di far riferimento alle prove scientifiche, esordiscono quasi sempre con l'indicazione di assumere paracetamolo in caso di febbre, anche di lieve entità. Non ci risultano però chiare prove a supporto di un uso diffuso di paracetamolo come analgesicoantipiretico nelle infezioni respiratorie. Al contrario, risulta che la febbre è uno dei più efficaci mezzi di difesa contro le infezioni, che fa lavorare al meglio tutte le difese naturali. È verosimile che una risposta naturale preservata nella storia evolutiva già a partire dai pesci ossei, e da lì in su fino a uccelli, mammiferi ed esseri umani, abbia un ruolo cruciale per la sopravvivenza, dimostrato

in esperimenti pionieristici e supportato da più recenti RCT, fino al 2016 per quanto riguarda l'influenza. Vi è persino chi ha calcolato che la soppressione della febbre a livello di popolazione aumenterebbe del 5% casi e morti da influenza stagionale negli USA.

Non è questa la sede per una rassegna dell'eterogenea letteratura sulla febbre, ma in coerenza con il modello, malgrado la prassi diffusa ma non provata di "curarla" con paracetamolo, pare razionale non sopprimerla, almeno nei primi decisivi 10-15 giorni (NB: anche in fasi critiche più avanzate la sua soppressione è controversa).

Il paracetamolo non migliora il decorso di comuni infezioni respiratorie: nel citato ampio RCT, il gruppo randomizzato al sito che consigliava paracetamolo/ibuprofene ha avuto esiti peggiori, che sono risultati solo attenuati (non rovesciati) in chi è stato indirizzato al paracetamolo: durata di malattia +0,22 giorni (da -0,51 a 0,95),

con sintomi abbastanza gravi o peggio + 0,36 giorni (da - 0,08 a 0,80), benché il confronto fosse con un gruppo con "cure correnti", che avrà a sua volta usato paracetamolo, sia pure in modo meno sistematico.

Un eccesso di paracetamolo (sostanza pro-ossidante) può anche consumare le riserve di glutathione, depauperando le difese antiossidanti dell'organismo proprio in circostanze in cui le cellule ne avrebbero molto bisogno.

Dunque, in attesa di più forti prove di diverso segno, le prove esistenti a noi note e il modello interpretativo citato in premessa suggeriscono di rispettare la febbre all'inizio di una COVID-19, a maggior ragione perché l'usatissimo paracetamolo sembra meno sicuro di quanto si pensi. Si è persino ipotizzato che i pazienti Covid-19, di cui quasi metà presenta alterazioni epatiche al ricovero, risentano della tossicità per il fegato di farmaci antivirali, oppure dell'abuso dello stesso paracetamolo.

Riteniamo anche che – in attesa di RCT risolutivi – ci siano già elementi clinici e logici sufficienti per non incoraggiare neppure l'uso di comuni FANS, almeno nei primi 10-12 giorni dall'esordio della COVID-19 (e di altre infezioni respiratorie), decisivi secondo il modello per l'esito favorevole o meno del decorso (benché sia giusto che la ricerca valuti l'uso di inibitori della COX-2, come dichiarato dal Presidente AIFA in una recente intervista).

Per la gestione del dolore, si ricorda che un modello alimentare salutare, come ad es. una dieta mediterranea basata soprattutto su cibi vegetali, aiuta anche a sopportare meglio il dolore,** oltre a essere molto raccomandabile per la salute in generale e per ridurre la gravità delle infezioni.

Naturalmente il medico non dovrebbe attendere la comparsa di un'infezione respiratoria acuta per raccomandare un appropriato modello alimentare mediterraneo, ma provvedere con prescrizioni e un counselling sistematico ad aumentare aderenza e persistenza a questa misura così importante per la salute. Essa infatti, oltre a offrire benefici nei confronti di condizioni dolorose, è un potente strumento preventivo e curativo di condizioni croniche (cardiovasculopatie, diabete, broncopneumopatie, ipertensione, obesità, stati infiammatori...) che sottendono, tra l'altro, la gravità di una Covid-19.***

Come cultori del metodo scientifico siamo comunque aperti al confronto

basato sulle prove.

Inoltre ammettiamo che dare subito paracetamolo e/o comuni FANS potrebbe avere un razionale nel caso (ritenuto improbabile) che il Sars-CoV-2 fosse un virus ingegnerizzato: che non sia, cioè, solo più grave dell'influenza (com'è ben dimostrato), ma che si comporti anche in modo

completamente diverso dagli altri virus. Anche in questo caso, però, ci vorrebbero prove valide per sostenerlo.

Oggi per altro c'è l'occasione di realizzare un RCT a basso costo su centinaia o migliaia di pazienti con forme iniziali di Covid-19 (di solito lievi o moderate), confrontando il decorso con impiego di paracetamolo, di comuni FANS o aspirina a dosi antinfiammatorie (1 g al dì), o di un placebo (che si può abbinare ad aspirina a dosi solo antiplastriniche di circa 80 mg al dì). Riteniamo che tale RCT andrebbe realizzato con finanziamenti pubblici, coinvolgendo ricercatori senza conflitti di interesse, in grado di garantire sia il livello metodologico, sia la credibilità dei risultati.

Si potrebbero così finalmente avere risposte serie sull'utilità di queste diffusissime pratiche cliniche, di interesse universale per tanti anni a venire, e forse ridurre tanti aggravamenti evitabili. Quanto sopra deriva dalle nostre conoscenze della letteratura scientifica, sulla cui base chiediamo un confronto scientifico e istituzionale, ma non intendiamo né potremmo sostituirci ai curanti, che hanno la responsabilità e l'autonomia nei confronti degli assistiti che li hanno scelti.

Possiamo però dire ai medici, e agli assistiti che hanno a buon diritto a cuore la propria salute, quanto riscontriamo nella letteratura scientifica e, anche quando come in questo caso non vi siano prove definitive, possiamo formulare ipotesi ragionevoli e coerenti con le informazioni scientifiche esistenti, che possano fare da base su cui costruire cure personalizzate.

Un recente studio di coorte su registri nazionali danesi ha confrontato in 7.747 pazienti ricoverati per polmonite influenzale gli esiti in relazione a una prescrizione di FANS nei due mesi prima del ricovero. Gli esiti (con correzioni statistiche) sono stati: per ammissione in terapia intensiva: uso corrente di FANS RR 1,25 (0,96-1,63), uso incidente 1,40 (0,68-2,88), uso a lungo termine 1,90 (1,19-3,06). Per mortalità: rispettivamente 1,03 (0,66-1,60), 1,00 (0,26-3,80) e 1,43 (0,56-3,65). Date le differenze non significative per usi corrente e incidente gli autori hanno concluso che i dati non

supportino forti raccomandazioni contro i FANS in caso di polmoniti virali (anche se confermano le complicazioni pleuropolmonari di polmoniti batteriche associate con recente uso di FANS: RR 3,67; 1,95-6,91).

Gli autori tuttavia non mettono in chiaro da chi lo studio sia stato finanziato, e metà di loro, compresi i ricercatori principali, avevano relazioni finanziarie con produttori di FANS, elemento che di per sé si associa a risultati in media più favorevoli alle aspettative dei produttori.

§ Un recentissimo grande studio di coorte retrospettivo confronta nella popolazione inglese chi non ha usato FANS negli ultimi 3 anni con chi ne ha usati, o con soggetti con artrite reumatoide(AR)/artrosi. Il primo confronto mostra aumento di mortalità con FANS nei dati non aggiustati, che spariva con l'aggiustamento multivariabile; il secondo confronto mostra un'associazione protettiva con i FANS per pazienti con AR/artrosi. Gli autori ammettono che un eventuale fattore di confondimento non considerato, di forza moderata, potrebbe spiegare questa associazione, e che lo studio valuta usi di FANS precedenti, e "non un qualsiasi ruolo terapeutico dei FANS nella Covid-19".

Il risultato rassicura chi ha buoni motivi per assumere FANS in modo indipendente dalla Covid-19. È anche possibile che nell'AR il forte stato infiammatorio cronico senza finalità funzionali comprometta il ruolo difensivo dell'infiammazione nelle prime fasi di un'infezione; tenere a freno con FANS (o con lo stile di vita!) lo stato infiammatorio basale potrebbe risultare utile anche per restituire all'infiammazione un ruolo utile quando serve. Un altro studio osservazionale pare supportare questa ipotesi esplicativa: un uso cronico di FANS si associa a tendenza protettiva e un uso acuto di ibuprofene in corso di Covid-19 (Table 3) con tendenza sfavorevole per mortalità, ricoveri, supporto di ossigeno, gravità e uso di antibiotici.

Infine una rassegna sistematica conclude: "Poiché non ci sono RCT sui FANS nella Covid-19, e casistiche ed esperienze cliniche indicano allungamenti di durata ed esacerbazione del decorso di pazienti con Covid-19, si raccomanda... di esser cauti sull'uso di FANS nel gestire la Covid-19, finché non ci siano prove sufficienti".

** L'indicazione generale non esclude l'uso occasionale di un FANS (o paracetamolo) per gestire un dolore ritenuto non sopportabile, o per riportare a $\leq 39^{\circ}$ C una febbre molto elevata fonte di sofferenza, da bilanciare con la consapevolezza che ciò potrebbe favorire la

moltiplicazione virale.

*** Ad avviso delle scriventi Associazioni, inoltre, una delle risposte strategiche alla Covid-19 consiste nel ripristino di un equilibrio di natura che renda lo spillover di nuovi virus meno probabile. L'enfasi su misure terapeutiche, peraltro con un rapporto benefici/danni non sempre favorevole, devia l'attenzione dalle misure di sostenibilità ambientale che possono essere strumento di prevenzione di questi e altri gravi problemi.

La Rete Sostenibilità e Salute

Bologna, 9 febbraio 2021

Fondazione Allineare Sanità e Salute

Gruppo No Grazie

Medicina Democratica ONLUS

AsSIS – Associazione di Studi e Informazione sulla Salute

Fondazione per la Salutogenesi ONLUS

LUMEN APS

Psi. Co. Associazione

Rete Euromediterranea per l'Umanizzazione della Medicina

Associazione Salute Pubblica

Aderiscono inoltre a titolo personale anche:

➤ Patrizia Gentilini – Membro della Giunta Esecutiva ISDE (Medici per l'Ambiente)

➤ Giuseppe Miserotti – “ “ “ “ “ “ “ “

➤ Eduardo Missoni – Membro del Comitato Scientifico ISDE (Medici per l'Ambiente)

➤ Paola Zambon – “ “ “ “ “ “ “ “

➤ Daniele Agostini – Rappresentante di ISDE presso la Rete Sostenibilità e Salute

Media relation Rete Sostenibilità e Salute

Email: rete@sostenibilitaesalute.org

Sito: www.sostenibilitaesalute.org

Pagina Facebook: Rete Sostenibilità e Salute

Download (PDF, 1.05MB)