

Raccomandazioni sull'uso di Paracetamolo e FANS nelle Infezioni Respiratorie Febrili

Premessa

Il Dipartimento Scientifico della SIM, composto da clinici e ricercatori indipendenti da qualsiasi condizionamento economico e politico, ha avviato nel marzo 2026 un processo di consultazione interna sul tema dell'uso di farmaci antipiretici e antinfiammatori in corso di infezioni respiratorie febbrili — con particolare attenzione all'esperienza maturata durante la pandemia di COVID-19.

L'impulso decisivo a questo percorso è venuto dal Dott. Alberto Donzelli, membro autorevole del Dipartimento Scientifico SIM, medico e ricercatore di riconosciuta indipendenza e rigore, da sempre impegnato nel portare i risultati della ricerca scientifica libera nella pratica clinica quotidiana. La sua analisi sistematica delle prove disponibili sull'uso di paracetamolo e FANS nelle infezioni respiratorie ha costituito la base scientifica di riferimento attorno alla quale si è sviluppato il confronto collegiale.

Dopo un periodo di consultazione interna, nel quale non sono emerse obiezioni scientificamente fondate ai contenuti proposti, il Dipartimento ha ritenuto opportuno formalizzare le seguenti raccomandazioni, destinate a tutti coloro — medici, operatori sanitari e cittadini informati — che si rivolgono alla SIM come riferimento.

Nota metodologica: Le argomentazioni estese e la documentazione scientifica a supporto sono accessibili sul sito della SIM (link in aggiornamento). Le presenti raccomandazioni non sostituiscono il giudizio clinico individuale: il medico è sempre chiamato ad adattare alla storia, alla specificità e al contesto del paziente, tenuto anche conto delle sue preferenze.

1. La febbre: un meccanismo di difesa da rispettare

La febbre non è un'anomalia da correggere, ma una delle prime e più efficaci risposte dell'organismo alle infezioni. La sua importanza biologica è attestata dalla conservazione evolutiva: è presente in insetti, pesci, anfibi, uccelli, mammiferi e nell'essere umano, a dimostrazione del suo valore adattativo fondamentale.

Sul piano molecolare, è stato dimostrato che anche un aumento di temperatura di pochi gradi è in grado di ostacolare la replicazione dei patogeni. Studi recenti su nuove sottovarianti di Omicron hanno confermato questo effetto in cellule epiteliali alveolari umane (Muramoto Y et al., Lancet Microbe 2023). Nei vertebrati a sangue freddo, esperimenti ben controllati hanno mostrato che la febbre integra le difese antimicrobiche, promuovendo anche la regolazione dell'infiammazione e la riparazione tissutale.

Raccomandazione: In presenza di febbre da infezione respiratoria, il trattamento antipiretico sistematico e precoce non è indicato. La febbre va di norma rispettata nella sua funzione difensiva, salvo situazioni cliniche specifiche che richiedano un diverso approccio a giudizio del medico curante.

2. Il paracetamolo: non così sicuro né così efficace

Il paracetamolo in Italia è il primo dei 20 principi attivi con maggiore spesa territoriale secondo il Rapporto OSMED 2024 di AIFA — in netto contrasto con altri Paesi europei: nel Regno Unito è al 100° posto, in Germania al 219°. Questo dato solleva interrogativi sull'appropriatezza del suo utilizzo nel nostro Paese.

Sul piano dell'efficacia

Le prove disponibili non supportano il suo impiego sistematico nelle infezioni febbrili:

- Un RCT (studio clinico randomizzato controllato) indipendente sull'influenza confermata ha documentato una persistenza virale quasi due giorni più lunga nel gruppo trattato con paracetamolo rispetto al placebo, senza alcuna riduzione della durata dei sintomi.
- Almeno due grandi RCT pragmatici (Little P et al., BMJ 2013 e BMJ Open 2016) mostrano una tendenza al peggioramento dei sintomi e all'aumento delle complicanze nel gruppo trattato rispetto al controllo.

Sul piano della sicurezza

Il paracetamolo non è il farmaco innocuo che spesso si ritiene:

- Comporta un significativo consumo di glutathione, principale difesa antiossidante dell'organismo, con potenziale compromissione delle difese cellulari durante l'infezione.
- Nelle rassegne sistematiche di studi osservazionali è associato ad aumento del rischio di ipertensione, eventi avversi cardiovascolari, danni gastrointestinali (sebbene inferiori rispetto ai FANS), tossicità epatica e aumento della mortalità.
- Il sovradosaggio, anche involontario, è un fenomeno tutt'altro che raro.

Raccomandazione: L'uso sistematico del paracetamolo in corso di infezioni respiratorie febbrili non è supportato dalle prove disponibili e comporta rischi spesso sottovalutati. Il suo eventuale impiego dovrebbe essere riservato al giudizio del medico curante, con il minor dosaggio e per il minor tempo ritenuto necessario.

3. I FANS: stesse logiche, rischi aggiuntivi

Le considerazioni fisiopatologiche valide per la febbre si applicano in larga misura anche all'infiammazione: essa rappresenta, nei primi giorni di un'infezione, un meccanismo di difesa attivo che, in linea generale, non dovrebbe essere soppresso prematuramente.

L'analisi delle prove disponibili per i FANS nelle infezioni respiratorie — inclusa la COVID-19 — evidenzia criticità su più livelli:

- Logico-fisiopatologico: sopprimere l'infiammazione nelle fasi precoci dell'infezione interferisce con la risposta immunitaria dell'ospite, potenzialmente favorendo la progressione dell'infezione stessa.
- Regolatorio: non esiste alcun RCT che dimostri l'efficacia dei FANS nella fase precoce della COVID-19 su pazienti domiciliari. Grandi RCT pragmatici disponibili in altre infezioni respiratorie mostrano risultati peggiori rispetto al placebo — e persino rispetto al paracetamolo — con una possibile eccezione nelle infezioni del torace inferiore.
- Giuridico-regolatorio: in assenza di almeno un RCT di fase 2 favorevole nel trattamento della COVID-19, i FANS non possono essere prescritti legittimamente come terapia off-label per questa indicazione.
- Preclinico: studi in diverse specie animali infettate e trattate con vari FANS mostrano un aumento coerente della mortalità rispetto ai gruppi di controllo.
- Clinico: per le infezioni respiratorie in generale, e per la COVID-19 per analogia, l'indicazione all'uso precoce dei FANS non è sostenuta dalle prove disponibili.

A ciò si aggiunge il profilo di rischio dei FANS: un impiego non necessario espone a effetti avversi gastrointestinali, cardiovascolari, renali e potenzialmente emorragici.

Eccezione degna di nota: L'indometacina è l'unico FANS che ha mostrato, in studi preliminari, una specifica attività antivirale che ne può giustificare un uso precoce. La sua posizione merita valutazione separata alla luce delle prove disponibili.

Raccomandazione: L'uso precoce e sistematico dei FANS nelle infezioni respiratorie, inclusa la COVID-19, non è indicato allo stato attuale delle conoscenze. Il loro eventuale impiego dovrebbe essere riservato al giudizio clinico in casi specifici, valutando attentamente il rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente.

Sintesi delle Raccomandazioni

Tema	Raccomandazione
Febbre	Di norma non trattare. Rispettarne la funzione difensiva.
Paracetamolo	Di regola non indicato nelle infezioni respiratorie febbrili. Se il giudizio clinico lo ritenesse indispensabile, considerare basse dosi per breve durata.
FANS	Non indicati nella fase precoce delle infezioni respiratorie, inclusa COVID-19. Possibile eccezione l'indometacina per la sua documentata attività antivirale.
Principio generale	Nelle prime fasi di un'infezione respiratoria, febbre e infiammazione sono alleati del paziente. Interferire precocemente con questi meccanismi può ostacolare le difese naturali, prolungare l'infezione e aumentare le complicanze.

Il Dipartimento Scientifico SIM rimane aperto alla discussione con chiunque disponga di prove scientificamente valide, ritenute in grado di modificare o integrare queste raccomandazioni.

Donzelli Alberto
Barbaro Giuseppe
Cavezzi Attilio
Frustaglia Antonino
Gentilini Patrizia
Monsellato Luigi Marcello
Mauro Manghi
Pagliara Claudio
Simonetti Vincenzo
Veneziano Giuseppe

Bibliografia di riferimento:

Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, Saba S, Korenstein D, Madden E et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study *BMJ* 2017; 356 :i6770 doi:10.1136/bmj.i6770

Amici C, Di Caro A, Ciucci A, Chiappa L, Castilletti C, Martella V, Decaro N, Buonavoglia C, Capobianchi MR, Santoro MG. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. *Antivir Ther.* 2006;11(8):1021-30.

Basille, D., Plouvier, N., Trouve, C. *et al.* Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung* **195**, 201–208 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9973-1>

Bensman A. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Systemic Use: The Risk of Renal Failure. *Front Pediatr*. 2020 Jan 24;7:517. doi: 10.3389/fped.2019.00517.

Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, Fiorotto R, Jonker JW, Strazzabosco M, Verkade HJ, Peserico G. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1864-1872. doi: 10.1002/hep.31480.

Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain*. 2015 Aug;19(7):953-65. doi: 10.1002/ejp.621.

Carley, S.; Horner, D.; Body, R.; Mackway-Jones, K. Evidence-based medicine and COVID-19: what to believe and when to change. *Emerg Med J*. 2020 Sep;37(9):572-575. doi: 10.1136/emered-2020-210098. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651176.

Carrie L. Byington, LaShonda Y. Spencer. An Epidemiological Investigation of a Sustained High Rate of Pediatric Parapneumonic Empyema: Risk Factors and Microbiological Associations, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 34, Issue 4, 15 February 2002, Pages 434–440, <https://doi.org/10.1086/338460>

Cavalcante JL. Watchful waiting in aortic stenosis: are we ready for individualizing the risk assessment? *Eur Heart J*. 2016 Feb 21;37(8):724-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehv578. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537619.

Charkes ND. Radical Surgery or Watchful Waiting in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1084. doi: 10.1056/NEJMc1900410.

Consolaro E, Suter F, Rubis N, et al. A Home-Treatment Algorithm Based on Anti-inflammatory Drugs to Prevent Hospitalization of Patients With Early COVID-19: A Matched-Cohort Study (COVER 2). *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 22;9:785785. doi: 10.3389/fmed.2022.785785.

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, Reader S. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in

community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1534-41. doi: 10.1136/ard.2011.154047.

Donzelli A. Full-dose NSAIDs at the first sign of respiratory infection? *Lancet Infect Dis*. 2022 Nov;22(11):1533-1534. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00649-1.

Donzelli A. [Pacchetto N 5 - Ruolo della febbre nelle infezioni. Considerazioni su paracetamolo e FANS | CMSi](#) con slide // Oppure [\[?\] eventi non organizzati dalla CMSi](#) [Infezioni respiratorie e ruolo di febbre, infiammazione, paracetamolo e FANS | CMSi](#)
Oppure [\[?\] Video \(Corso Ferrara\)](#) <https://vimeo.com/1165102494?share=copy&fl=sv&fe=ci> (password: medicina)

Dooms M. Understanding off-label use and the new challenges. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 11;9(Suppl 1):O22. doi: 10.1186/1750-1172-9-S1-O22. PMCID: PMC4249614.

Elemraid MA, Thomas MF, Blain AP. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Jul;50(7):721-6. doi: 10.1002/ppul.23041.

François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010 Jun;99(6):861-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01734.x

Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992 Nov 4;268(17):2420-5. doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032. PMID: 1404801.

Haddad F, Soliman AM, Wong ME, Albers EH, Semple SL, Torrealba D, Heimroth RD, Nashiry A, Tierney KB, Barreda DR. Fever integrates antimicrobial defences, inflammation control, and tissue repair in a cold-blooded vertebrate. *Elife*. 2023 Mar 14;12:e83644. doi: 10.7554/eLife.83644.

Heidsma CM, Engelsman AF, van Dieren S, Stommel MWJ, de Hingh I, Vriens M, Hol L, Festen S, Mekenkamp L, Hoogwater FJH, Daams F, Klümpen HJ, Besselink MG, van Eijck CH, Nieveen van Dijkum EJ. Watchful waiting for small non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: nationwide prospective cohort study (PANDORA). *Br J Surg*. 2021 Aug 19;108(8):888-891. doi: 10.1093/bjs/znab088. PMID: 33783475; PMCID: PMC10364894.

Kotsiou OS, Zarogiannis SG, Gourgoulisanis KI. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respir Med*. 2017 Feb;123:28-33. doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.005.

Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2018 Jan;12(1):253-261. doi: 10.1111/crj.12524.

Lapi F, Marconi E, Grattagliano I, Rossi A, Fornasari D, Magni A, Aprile PL, Cricelli C. "To clarify the safety profile of paracetamol for home-care patients with COVID-19: a real-world cohort study, with nested case-control analysis, in primary care"-Reply. *Intern Emerg Med*. 2023 Aug;18(5):1603-1604. doi: 10.1007/s11739-023-03260-5.

Lawrence KV. Supporting the Paradigm Shift: Watchful Waiting for Lactational Mastitis. *Am Fam Physician*. 2024 Aug;110(2):118-119. PMID: 39172666.

Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville MD. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*. 2016 Aug;175:47-53.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.025.

Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid
19 *BMJ* 2020; 368 :m1185 doi:10.1136/bmj.m1185

Little P, Stuart B, Andreou P, McDermott L, Joseph J, Mullee M, Moore M, Broomfield S, Thomas T, Yardley L. Primary care randomised controlled trial of a tailored interactive website for the self-management of respiratory infections (Internet Doctor). *BMJ Open*. 2016 Apr 20;6(4):e009769. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009769. Erratum in: *BMJ Open*. 2017 Mar 21;7(3):e009769corr1. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009769corr1.

Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, Mullee M, Stuart B; PIPS Investigators. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013 Oct 25;347:f6041. doi: 10.1136/bmj.f6041.

Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioac OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 16;2:MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.

Messika J, Sztrymf B, Bertrand F. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care*. 2014 Oct;29(5):733-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.021.

Muramoto Y, Takahashi S, Halfmann PJ, Gotoh S, Noda T, Kawaoka Y. Replicative capacity of SARS-CoV-2 omicron variants BA.5 and BQ.1.1 at elevated temperatures. *Lancet Microbe*. 2023 Jul;4(7):e486. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00100-3.

P, M., Awasthi, S. Predicting Complicated Parapneumonic Effusion in Community Acquired Pneumonia: Hospital-Based Case-Control Study. *Indian J Pediatr* **86**, 140–147 (2019).
<https://doi.org/10.1007/s12098-018-2769-y>

Paracetamolo. Allarme overdose. Fatali dosi anche se di poco superiori al dovuto <https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/paracetamolo-allarme-overdose-fatali-dosi-anche-se-di-poco-superiori-al-dovuto/>

Perico N, Cortinovis M, Suter F et al. **Home as the new frontier for the treatment of COVID-19: the case for anti-inflammatory agents**. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022; 23, e22-e33

Reistrup H, Fonnes S, Rosenberg J. Watchful waiting vs repair for asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernia in men: a systematic review. *Hernia*. 2021 Oct;25(5):1121-1128. doi: 10.1007/s10029-020-02295-3. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32910297.

Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):552-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.

Rory Wolfe, Jonathan C Broder, Zhen Zhou, et al .Aspirin, cardiovascular events, and major bleeding in older adults: extended follow-up of the ASPREE trial, *European Heart Journal*, Volume 46, Issue 42, 7 November 2025, Pages 4410–4422, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf514>

Scotto Di Vetta M, Morrone M, Fazio S. COVID-19: Off-label therapies based on mechanism of action while waiting for evidence-based medicine recommendations. *World J Meta-Anal* 2020; 8(3): 173-177 [DOI: 10.13105/wjma.v8.i3.173]

Sestili P and Fimognari C (2020) Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness?. *Front. Pharmacol.* 11:579944. doi: 10.3389/fphar.2020.579944.

Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Lamberts M, Bjerring Olesen J, Køber L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2011 May 24;123(20):2226-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004671.

Singh M, Singh M, Jaiswal N, Chauhan A. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 29;8(8):CD001728. doi: 10.1002/14651858.CD001728.pub6.

Sinha P, et al. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 1;180(9):1152-1154. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313 // Kox M, et al. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*. 2020 Sep 3;324(15):1565–7. doi: 10.1001/jama.2020.17052 // Keene, Spencer et al. Risks of major arterial and venous thrombotic diseases after hospitalisation for influenza, pneumonia, and COVID-19: A population-wide cohort in 2.6 million people in Wales

Smolinski NE, Antonelli PJ, Winterstein AG. Watchful Waiting for Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2022 Jul 1;150(1):e2021055613. doi: 10.1542/peds.2021-055613. PMID: 35726560.

Stuart B, Venekamp R, Hounkpatin H, Wilding S, Moore M, Little P, Gulliford MC. NSAID prescribing and adverse outcomes in common infections: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2024 Jan 3;14(1):e077365. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077365.

Suter F, Consolaro E, Pedroni S, Moroni C, Pastò E, Paganini MV, Pravettoni G, Cantarelli U, Rubis N, Perico N, Perna A, Peracchi T, Ruggerenti P, Remuzzi G. A simple, home-therapy algorithm to prevent hospitalisation for COVID-19 patients: A retrospective observational matched-cohort study. *EClinicalMedicine*. 2021 Jul;37:100941. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100941.

Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019 Jun 3;8(6):786. doi: 10.3390/jcm8060786.

Voirot G, Dury S, Parrot A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs May Affect the Presentation and Course of Community-Acquired Pneumonia. CHEST, 2011;139, 387-394.

Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.