

Paracetamolo tra sicurezza d'uso, misinterpretazione dei dati e pratica clinica

Acetaminophen between safety use, data misinterpretation and clinical practice

Alessandro Battaglia¹, Diego Fornasari², Ignazio Grattagliano¹, Alberto Magni¹, Pierangelo Lora Aprile¹, Francesco Lapi³, Claudio Cricelli¹, Alessandro Rossi¹

¹SIMG; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale (BIOMETRA), Università degli Studi di Milano; ³Health Search, Firenze

Il paracetamolo è uno dei farmaci analgesici e antipiretici più utilizzati a livello globale, soprattutto nel contesto della Medicina Generale.

È incluso nella Lista dei Farmaci Essenziali dell'OMS¹ che ne riconosce il ruolo fondamentale nella gestione del dolore e della febbre in molteplici condizioni cliniche, incluse quelle ad alto rischio o in pazienti vulnerabili. La scarsa affinità per le COX, e in particolare l'assenza di inibizione stabile nei distretti periferici, si traduce da un lato in una analogia di effetti (analgesico-antipiretico) con i FANS ma non in quello antinfiammatorio, con in un profilo globale di sicurezza nettamente superiore. Il paracetamolo, non alterando in modo rilevante la produzione di prostaglandine periferiche, non condivide gli eventi avversi dei FANS ed è quindi considerato un farmaco di prima scelta per pazienti con comorbidità cardiovascolari, nefropatie croniche o rischio di emorragia gastroenterica.

Molti studi hanno messo a confronto paracetamolo e FANS. Uno studio di coorte italiana ha evidenziato che la combinazione fissa di paracetamolo e ibuprofene è risultata significativamente più efficace rispetto ad altri analgesici sistemici nel ridurre la persistenza del dolore acuto muscoloscheletrico². Anche in ambito infettivo-respiratorio, la combinazione paracetamolo-FANS ha dimostrato efficacia nel trattamento sintomatico di infezioni delle vie aeree superiori e inferiori, con una buona tollerabilità generale³. Uno studio *nested case-control* in pazienti con osteoartrosi non ha evidenziato alcun aumento significativo di rischio di eventi cardiovascolari acuti tra i pazienti trattati con paracetamolo⁴.

Altri studi osservazionali confermano inoltre che l'uso regolare del paracetamolo riduce la necessità di ricorrere a FANS come *rescue therapy*, soprattutto nel dolore cronico⁵. Uno studio di coorte *real-world* ha dimostrato che il paracetamolo in pazienti con COVID-19 seguiti a domicilio presenta un buon profilo di sicurezza senza aumento di rischio di ospedalizzazione o decesso⁶.

Il presente articolo riporta l'analisi dei dati pubblicati di recente da Kaur et al⁷ da cui emergevano potenziali danni gastrici, cardiovascolari e renali da paracetamolo anche non in seguito ad uso ripetuto e/o prolungato e li discute in termini statistico-metodologici e farmacologici.

ANALISI METODOLOGICA E CRITICITA' DELLO STUDIO DI KAUR

Lo studio di coorte di Kaur⁷ si basa sui dati storici di pazienti over-65 arruolati nell'arco di 20 anni: 180483 esposti a paracetamolo vs 402478 non esposti. Nel disegno di uno studio osservazionale ben condotto, prima del confronto, i due bracci devono essere bilanciati per tutti i confondenti allo scopo di simulare ciò che si otterrebbe con la randomizzazione. In questo studio per il bilanciamento vengono utilizzate due tecniche basate su un *Propensity Score* (= calcolo della probabilità basale di ogni soggetto di ricevere paracetamolo), mentre il confronto è basato sul Modello di Cox.

Lo studio utilizza 4 modelli statistici ma basa le proprie conclusioni solo sul modello 4. Il modello 1 (non bilanciato) rappresenta la base per gli altri tre. Nel modello 2 e nel 3 il bilanciamento viene eseguito tramite *Propensity Score matching*: ad ogni soggetto esposto viene, cioè, accoppiato un soggetto non esposto caratterizzato da valori simili di *Propensity Score*. Il modello 3 rispetto al 2 perfeziona ulteriormente l'aggiustamento attraverso un Cox multivariato. Nel modello 4 il bilanciamento viene realizzato con IPTW (*inverse probability of treatment weighting*), tecnica assai diversa dal matching in cui il *Propensity Score* viene manipolato matematicamente in modo complementare tra i gruppi.

Comunque venga realizzata, la verifica di un buon bilanciamento costituisce un passo essenziale e a tal scopo si usa la SMD (differenza tra medie standardizzate) che esprime la differenza sotto forma di numero di deviazioni standard: valori accettabili corrispondono a SMD±0.10 o a SMD±0.05 per confondenti im-

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Paracetamolo tra sicurezza d'uso, misinterpretazione dei dati e pratica clinica Rivista SIMG 2025; 32 (03):24-29.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

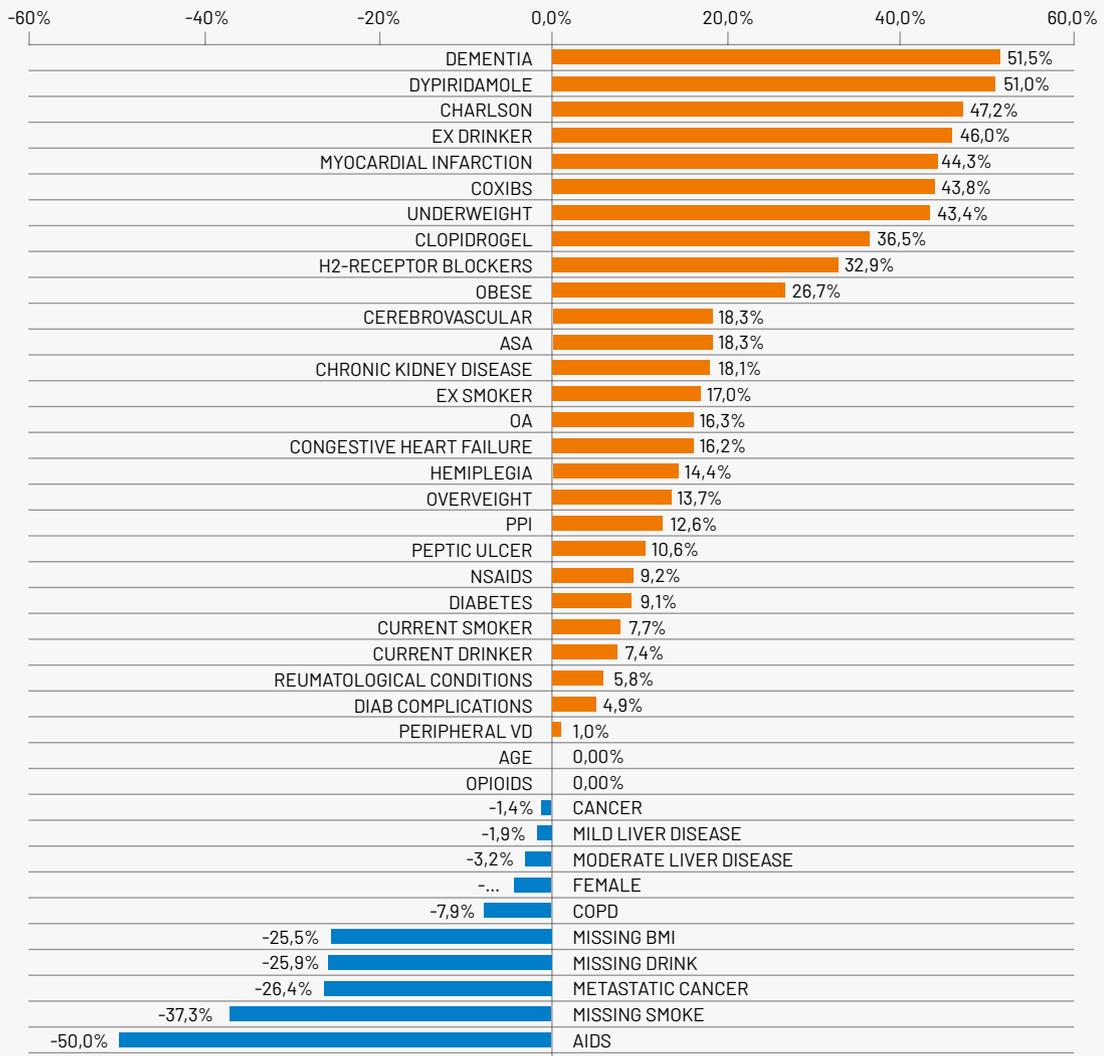


Figura 1 - Il confronto riguarda 79024 pazienti esposti a paracetamolo e 79024 controlli dopo matching 1:1 per Propensity Score (modelli 2 e 3). Per Age e Charlson Score i valori riportati rappresentano il rapporto X100 tra media rilevata nel braccio paracetamolo e media rilevata nel braccio di controllo; in tutti gli altri casi rappresentano il rapporto tra X100 tra prevalenza rilevata nel braccio paracetamolo e prevalenza rilevata nel braccio di controllo. Valori percentuali positivi indicano medie (o prevalenze) maggiori nel braccio paracetamolo (parte destra del grafico); valori percentuali negativi indicano medie (o prevalenze) maggiori nel braccio di controllo (parte sinistra del grafico). Esempio: Demenzia +51.5% significa che la prevalenza di demenzia nel braccio assegnato a paracetamolo è 51.5% maggiore rispetto al braccio di controllo

portanti⁸. Dopo matching dei modelli 2 e 3, il 54.5% dei potenziali confondenti presenta valori incerti perché compresi tra questi due estremi. La **Figura 1** aiuta ad interpretare quanto esposto presentando il bilanciamento come rapporto tra i due bracci dei valori dei confondenti in scala originale. La qualità del bilanciamento appare dubbia: anche dopo il matching il braccio assegnato a paracetamolo risulta infatti discretamente gravato da condizioni a rischio per emorragie digestive e per complicanze cardiovascolari. Gli autori hanno considerato accettabile solo la soglia $SMD \pm 0.10$ e nel modello 3 hanno aggiustato nel modello di Cox quattro confondenti ancora sbilanciati dopo il matching; ma se avessero utilizzato una soglia $SMD \pm 0.05$ avrebbero dovuto aggiustare per ben 19 confondenti.

L'articolo si dilunga prolissamente nella descrizione dei modelli 2 e 3 ma non si pronuncia sul bilanciamento ottenuto nell'analisi finale (modello 4). Questa omissione rappresenta una grave lacu-

na, in quanto non consente di esprimere un giudizio di qualità sul bilanciamento che ha preceduto le analisi più importanti. Non è detto infatti che un buon bilanciamento per Propensity Score matching (modelli 2 e 3) costituisca una proxy valida di un buon bilanciamento per IPTW (modello 4).

La **Tabella 1** sintetizza alcuni punti di forza e di debolezza, su cui per ragioni di spazio è impossibile soffermarsi. Oltre ai dubbi già esposti per la qualità del bilanciamento nei modelli 2 e 3 (impossibile da verificare per il modello 4) i punti più discutibili riguardano l'insolita brevità del follow-up, il pattern dei risultati di efficacia e le analisi dose-risposta. Gli autori riportano un follow-up medio di un anno: in un periodo di reclutamento durato venti anni ciò appare assai improbabile; non corrisponde infatti alla durata del follow-up rilevata sullo stesso bacino di utenza e per la stessa fascia di età in uno studio analogo⁹ dove l'endpoint era cardiovascolare (du-

rata: 6.4 volte maggiore) e neppure ai risultati rilevati per la stessa età, per gli stessi endpoint e per un arco temporale di 10 anni nel network Milleinrete (6-7 volte maggiori - dati non pubblicati). Anche il pattern dei risultati dei quattro modelli appare discuti-

bile (Tabella 2). La scelta di un modello viene di solito indirizzata verso quello più aggiustato; questa condizione quasi sempre si accompagna a dimensioni di efficacia minori perché al netto di ogni bias. Per gli endpoint gastroenterici il modello 4 presenta invece

Tabella 1 - Sintesi dello studio di Kaur et al⁷ con relative affermazioni e successiva interpretazione critica (controargomentazioni) ed implicazioni cliniche

AFFERMAZIONI Kaur et al	CONTROARGUMENTAZIONI	IMPLICAZIONI CLINICHE
L'assunzione di paracetamolo induce aumento del rischio di perforazione, ulcerazione e sanguinamento GI, ulcere peptiche non complicate, insufficienza cardiaca, ipertensione arteriosa, MRC (aHR 1.07-1.36)	Il bilanciamento dei due bracci appare dubbio (Figura 1) e alcuni HR del modello finale risultano incongruamente più grandi rispetto a quelli dei modelli meno aggiustati. Entrambe le condizioni non escludono un insufficiente aggiustamento per i confounders (confounding bias). Il paracetamolo non ha azione ulcerogena diretta. (Brookhart et al., 2013)	In soggetti politrattati o anziani anche un piccolo incremento del rischio può essere rilevante. Tuttavia, in assenza di alternative più sicure, il paracetamolo resta una scelta prudente rispetto ai FANS specie in monoterapia ed a dosi adeguate (non oltre 3 g/die nell'adulto non epatopatico). (Marcianò et al., 2023; Fox et al., 2025)
Il profilo degli effetti collaterali GI, CV e renali è simile a quello dei FANS o COX-2 inibitori	Il paracetamolo non inibisce COX-1/2 periferica in modo significativo. (Botting, 2000; Graham et al., 2013).	Le tossicità cumulative di FANS e COX-2 inibitori sono documentate (ulcere, infarti, MRC). Il paracetamolo è meglio tollerato nel lungo termine. Il confronto diretto non tiene conto di queste differenze di intensità, dose e spettro tossicologico. (Graham et al., 2013). Ad ogni modo, l'uso di paracetamolo dovrebbe essere limitato a brevi periodi (massimo 15 giorni, e con dosaggio non superiore a 3 g/die) (Fox et al., 2025; Marcianò et al., 2023; Saragiotto et al., 2019)
Effetto inibitorio periferico sulla COX come spiegazione del sanguinamento GI	L'inibizione periferica è debole. Meccanismo centrale prevalente. (Botting, 2000)	Il sanguinamento GI da paracetamolo è raro e spesso sovrapposto ad altri fattori di rischio (es - uso concomitante di anticoagulanti, età avanzata). Non giustifica da sola la sospensione del farmaco né l'uso di gastroprotezione. (Graham et al., 2013; Rainsford, 2009; Larson et al., 2005)
Inibizione della sintesi della prostaciclina può ridurre la protezione vascolare e favorire eventi CV	Effetto transitorio e documentato solo in laboratorio. (Rainsford, 2009)	In pazienti con rischio CV elevato, la sorveglianza clinica è opportuna, ma il rischio da paracetamolo è inferiore a quello dei COX-2 inibitori. (Graham et al., 2013)
Tossicità renale dovuta a necrosi tubulare acuta, stress del RE, attivazione caspasi-12	Tossicità solo in contesto di sovradosaggio o esposizione cronica ad alte dosi (Mazer & Perrone, 2008)	La nefropatia da paracetamolo è rara e prevenibile con monitoraggio e uso corretto. Attenzioni in pazienti con MRC preesistente o in trattamento con farmaci nefrotossici. (Mazer & Perrone, 2008). Nei pazienti con rischio nefrotossico, è fondamentale limitare la durata a 15 giorni (modulabile in base al dosaggio prescritto giornaliero) e il dosaggio giornaliero a 3 g. (Fox et al., 2025; Saragiotto et al., 2019; Larson et al., 2005; Marcianò et al., 2023)

Abbreviazioni: CV, cardiovascolare; GI, gastrointestinale; HR, hazard ratio; IRC, insufficienza renale cronica; MRC, malattia renale cronica; RE, reticolo endoplasmatico;

inspiegabilmente Hazard Ratio più grandi rispetto ai modelli 2 e 3. Il modello 4 è anche quello, tra quelli aggiustati, con maggior numero di risultati significativi e il modello 3, che dovrebbe rappresentare una forma migliorata del modello 2, per 3 endpoint su 7 presenta risultati definiti “non verificabili” e risultati non significativi per altri due. Tutto ciò non rassicura sui criteri di scelta del modello finale che potrebbero essere stati guidati dai risultati più vicini a quelli che ci si aspettava (*reporting bias*). Un importante valore aggiunto nella dimostrazione di un rapporto di causalità sarebbe senza dubbio la verifica di un rapporto dose-effetto; ma su sette endpoint gli autori lo dimostrano solo per tre (PUB, ulcere, insufficienza renale) e per i primi due a nostro giudizio in modo pure discutibile: i risultati del confronto tra diverse dosi e la condizione di non trattamento non vengono infatti confermati dai risultati del confronto tra diverse dosi e la dose più bassa.

FARMACODINAMICA: I MECCANISMI D'AZIONE DEL PARACETAMOLO

Azione analgesica

La appartenenza del paracetamolo alla classe farmacologica dei FANS, con i quali condivide le azioni antipiretica e analgesica ma non quella antinfiammatoria, dipende dalla sua capacità di inibire “in vitro” la COX-1 e la COX-2. Tuttavia, la sua potenza di inibizione è molto ridotta rispetto agli altri membri della classe. Per quanto riguarda la COX-1, la IC50 del paracetamolo in studi su microsomi umani è nell'ordine di 200-500mM, indicando una capacità inibitoria molto debole, con trascurabili effetti sulla mucosa gastrica e sulle piastrine¹⁰. Per quanto riguarda la COX-2, la potenza inibitoria è maggiore, ma comunque inferiore a quella di tutti i FANS comunemente utilizzati¹¹. Inoltre, l'azione del paracetamolo è inibita in situazioni di elevata concentrazione di perossidi, come accade tipicamente nei tessuti infiammati.

Questo spiegherebbe l'assenza di effetti antinfiammatori del paracetamolo¹². Molto dibattuto è stato quindi il suo meccanismo analgesico, poiché gli effetti sul dolore infiammatorio dei FANS sono largamente correlati alla loro azione periferica sulla sintesi di prostaglandine, che sono alla base dei fenomeni di sensibilizzazione periferica dei nocicettori e di abbassamento della soglia del dolore. Pertanto, si è ipotizzato che l'effetto analgesico del paracetamolo dovesse risiedere in meccanismi molecolari e cellulari distinti da quelli dei FANS.

Il paracetamolo attraversa con grande facilità la barriera emato-encefalica, distribuendosi omogeneamente in tutto il SNC, indipendentemente dalla dose. Numerosi studi clinici hanno confermato nell'uomo la presenza di paracetamolo nel liquido cerebro-spinale. Il paracetamolo, dopo deacetilazione a p-aminofenolo nel fegato entra nel SNC, dove è coniugato con l'acido arachidonico da parte dell'enzima FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) formando N-arachidonil-fenolamina, meglio nota come AM404.

La struttura chimica dell'AM404 è molto simile a quella dell'anandamide, il più importante endocannabinoido noto e questo è alla base del suo meccanismo d'azione farmacologico. L'AM404 è un debole agonista dei recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2, ma soprattutto è un inibitore del trasportatore responsabile della ricaptazione dell'anandamide, causandone l'accumulo sinaptico ed extrasinaptico e prolungandone gli effetti farmacologici.

Pertanto, il paracetamolo, attraverso il suo metabolita AM404, potenzia il tono endocannabinoido in numerose aree del sistema nervoso, con particolare riferimento ai gangli dorsali e alle corna posteriori del midollo spinale, dove il metabolita svolge parte della sua attività analgesica¹³. Un secondo meccanismo analgesico

dell'AM404 è correlato all'azione agonista sui recettori TRPV1¹⁴. I TRPV1 sono stati originariamente descritti sulla superficie dei terminali nocicettivi periferici e partecipano al fenomeno di sensibilizzazione periferica che si realizza nel dolore infiammatorio. Oltre che in questa sede, i TRPV1 sono anche presenti in diverse aree del SNC, tra cui i neuroni del grigio periacqueduttale (PAG). Dal PAG origina la via bulbo-spinale discendente inibitoria che liberando serotonina nelle corna posteriori del midollo spinale inibisce la trasmissione sinaptica e svolge quindi azione analgesica. Pertanto, il paracetamolo attraverso il suo metabolita AM404, stimolando i TRPV1 presenti nel grigio periacqueduttale, potenzierebbe l'attività della via discendente, che a sua volta, liberando serotonina nel midollo spinale, attiverebbe interneuroni inibitori, con particolare riferimento a quelli oppioidergici.

Azione antipiretica

L'area preottica dell'ipotalamo anteriore contiene meccanismi termoregolatori per il mantenimento della temperatura corporea e per l'innescamento della risposta febbrile. Le prostaglandine sono tra i primi mediatori studiati per il loro coinvolgimento nella risposta febbrile. I vasi e le leptomeningi che circondano l'area preottica dell'ipotalamo contengono COX-2, la cui espressione è indotta in condizioni di infezione.

Le prostaglandine, agendo sull'area preottica e sull'ipotalamo ventro-midiale innescherebbero la risposta febbrile. Tutto ciò è alla base del fatto che gli inibitori, selettivi o non selettivi, della COX-2 abbiano azione antipiretica. Nelle cellule endoteliali ipotalamiche che esprimono la COX-2 il contenuto di perossidi è decisamente più basso e questo consentirebbe al paracetamolo di inibire l'enzima, al contrario di quanto accade nei tessuti periferici infiammati. Pertanto, è generalmente accettato che il paracetamolo svolga la sua azione antipiretica in maniera simile a FANS tradizionali COXIB, cioè attraverso l'inibizione della COX-2.

Negli ultimi anni, gli studi sui meccanismi cellulari e molecolari responsabili della febbre hanno chiarito che esistono due vie principali responsabili del fenomeno: una via che prevede la produzione delle prostaglandine e che è sensibile agli inibitori della COX-2 ed una seconda via che prevede la produzione di Endotelina-1, la quale attraverso il suo recettore ETb medierebbe la risposta febbrile senza produzione di prostaglandine.

Questa seconda via è insensibile a FANS e COXIB, ma continua ad essere sensibile al paracetamolo, suggerendo che quest'ultimo possieda meccanismi antipiretici indipendenti dall'inibizione della COX-2¹⁵.

CONCLUSIONI

L'analisi dettagliata e metodologica dei dati presentati nello studio di Kaur⁷ rende poco probabile l'implicazione del paracetamolo nella genesi di danni gastrici, renali e cardiovascolari post-assunzione anche ripetuta/prolungata come invece riportato nell'articolo.

In particolare, l'assenza di una significativa inibizione delle COX da parte del paracetamolo spiega la mancanza di effetti collaterali importanti tipici dei FANS ed è pertanto altamente improbabile che esso possa esercitare effetti avversi gravi soprattutto a livello gastrico, ma anche renale e cardiovascolare, rendendolo anzi un'opzione preferibile proprio nei pazienti con questo tipo di rischio.

La presenza, inoltre, di dati osservazionali nel setting della Medicina Generale italiana, conferma l'utilità del paracetamolo sia in monoterapia che in associazione in numerosi contesti clinici di frequente competenza della Medicina Generale. In conclusione, il meccanismo d'azione del paracetamolo ne spiega la buona tolleranza

Tabella 2 - Risultati presentati dagli autori

	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)	Model 3 HR (95% CI)	Model 4 HR (95% CI)
RISULTATI	Paracetamolo n=180483 Controlli n=402478 Modello iniziale: pazienti appaiati in solo per età, sesso e centro di arruolamento	Paracetamolo n=79024 Controlli n=79024 Dal modello 1 più matching 1:1 per Propensity score	Paracetamolo n=79024 Controlli N=79024 Dal modello 1 più matching 1:1 per Propensity score più ulteriore aggiustamento in Cox multivariato	Paracetamolo n=180483 Controlli N=402478 Dal modello 1 più IPTW (Inverse Probability of treatment Weighting)
Perforazione/ulcera/ sanguinamento	2.21 (2.10–2.32)	1.10 (1.01–1.19)	1.06 (1.00–1.16)	1.24 (1.16–1.34)
Ulcera peptica non complicata	2.15 (2.02–2.29)	1.09 (1.00–1.21)	1.04 (0.95–1.16)	1.20 (1.10–1.31)
Sanguinamento GI inferiore	2.45 (2.36–2.54)	1.20 (1.13–1.28)	1.15 (1.09–1.23)	1.36 (1.29–1.45)
Scompenso cardiaco	1.98 (1.93–2.03)	1.24 (1.20–1.27)	(NA)	1.09 (1.06–1.13)
Infarto del miocardio	1.73 (1.67–1.79)	1.04 (1.00–1.09)	(NA)	0.99 (0.94–1.04)
Ipertensione	1.62 (1.59–1.66)	1.10 (1.07–1.13)	(NA)	1.07 (1.04–1.11)
Insufficienza renale cronica	2.29 (2.25–2.33)	1.31 (1.27–1.35)	1.22 (1.18–1.25)	1.19 (1.13–1.24)

Il modello 4 (in teoria il modello più aggiustato) presenta il maggior numero di risultati significativi rispetto al modello 1 (non aggiustato); i valori di Hazard Ratio pertinenti agli endpoint gastroenterici dimostrano in questo modello una magnitudo superiore rispetto ai precedenti aggiustamenti (modello 2 e modello 3); ciò è insolito in quanto dovrebbero essere i risultati di efficacia più al netto di eventuali bias. Il modello 3 presenta risultati non riportati (??) per 3 endpoint e 2 soli risultati significativi per i rimanenti 4 endpoint.

bilità e la mancanza di interazioni tipiche dei farmaci antinfiammatori (terapia antiaggregante e anticoagulante) ed in presenza di febbre e dolore lo conferma farmaco sicuro soprattutto per coloro che sono portatori di malattie croniche, spesso in politerapia e più in generale per i pazienti anziani.

Bibliografia (articolo)

1. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). WHO Model List of Essential Medicines – 23rd List, 2023. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.01>
2. Bettiol A, et al. Effectiveness of ibuprofen plus paracetamol combination on persistence of acute musculoskeletal disorders in primary care patients. *Int J Clin Pharm* 2021;43:1045–54.
3. Lapi F, et al. Effectiveness of paracetamol-NSAID combinations for upper and lower respiratory tract infections: a preliminary evaluation in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2024;80:781–83.
4. Roberto G, et al. 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. *Pharmacotherapy* 2015;35:899–909.
5. 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;33:1141–48.
6. Lapi F, et al. 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. *Intern Emerg Med* 2022;17:2237–44.
7. Kaur J, et al. Incidence of side effects associated with acetaminophen in people aged 65 years or more: a prospective cohort study using data from the clinical practice research datalink. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2025;77:666–75.
8. Greifer N Assessing Balance – 01-12-2025 <https://kosukeimai.github.io/MatchIt/articles/assessing-balance.html>
9. Fulton RL, et al. Acetaminophen use and risk of myocardial infarction and stroke in a hypertensive cohort. *Hypertension* 2015;5:
10. Bertolini A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006;12:250–75.
11. Ghanem CI, et al. Acetaminophen from liver to brain: New

- insights into drug pharmacological action and toxicity. Pharmacol Res* 2016;109:119-31.
12. Mallet C, et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One* 2010;5:pii: e12748.
 13. Riendeau D, et al. Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:1088-95
 14. Simmons DL, et al. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387-437.
 15. Zampronio AR, et al. Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs. *Temperature (Austin)*. 2015;2:506-21.
- Bibliografia (Tabella 1)**
1. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: Is there a cyclooxygenase 3? *Clinical Infectious Diseases* 2000;31(SUPPL. 5)
 2. Brookhart MA, et al. Propensity score methods for confounding control in nonexperimental research. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2013;6:604-11.
 3. Fox EJ, et al. (2025). Out-of-hospital assessment and triage of paracetamol (acetaminophen) exposure in the United States and Canada: a consensus guideline. *Clinical Toxicology* 2025;63
 4. Graham GG, et al. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;21: 201-32.
 5. Kaur J, et al. Incidence of side effects associated with acetaminophen in people aged 65 years or more: a prospective cohort study using data from the clinical practice research datalink. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2025;77:666-75.
 6. Larson AM, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
 7. Marcianò G, et al. The pharmacological treatment of chronic pain: from guidelines to daily clinical practice. *Pharmaceutics* 2023;15:1165.
 8. Maze M, et al. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Journal of Medical Toxicology* 2008;4:2-6.
 9. Rainsford KD. Ibuprofen: Pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009;17:275-342.
 10. Saragiotto BT, et al. Paracetamol for pain in adults. *BMJ* 2019;367.