



Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e aumento del rischio di complicanze in corso di patologie infettive:

revisione della letteratura

19 marzo 2020

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

A cura della Sezione di Farmacologia Clinica della Società Italiana di Farmacologia

Il 16 marzo 2020, il Ministro della Salute francese ha raccomandato l'uso del paracetamolo per il trattamento della febbre in pazienti con sospetta malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) anziché ibuprofene o cortisone per via orale [1]. In questa stessa circostanza, le autorità francesi hanno avvertito che i farmaci antinfiammatori da banco possono peggiorare le condizioni cliniche dei pazienti affetti da COVID-19 sulla base di una valutazione di 4 giovani adulti affetti da una infezione grave sostenuta da COVID-19 con nessuna comorbilità e in cui il trattamento con FANS rappresentava l'unico fattore di rischio. Immediata è stata la replica dell'Agenzia Spagnola dei Medicinali (AEMPS), che ha sottolineato che oggi non vi sono dati per confermare un aggravamento dell'infezione con ibuprofene od altri farmaci antinfiammatori non steroidei in pazienti affetti da infezione COVID-19 e che la possibile associazione tra esacerbazione delle infezioni e uso di ibuprofene o ketoprofene è un segnale in fase di valutazione per l'intera Unione Europea da parte del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) di EMA [2]. Tale valutazione dovrebbe concludersi il prossimo maggio.

Da una revisione della letteratura scientifica emergono i risultati contrastanti di una serie di studi preclinici e clinici circa l'associazione tra FANS ed infezioni. Alcuni studi osservazionali riportano, infatti, un aumento del rischio di complicanze in pazienti pediatriche con influenza o infezioni che assumono FANS [3,4]. Una *case series* pubblicata su BMJ nel 2015 riporta i casi di due pazienti con

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

influenza H1N1 e storia di abuso prolungato di FANS che presentavano insufficienza respiratoria di tipo 1, condizione quest'ultima che aveva richiesto l'accesso ad un reparto di terapia intensiva [5]. Un ulteriore lavoro pubblicato su BMJ nel 2009 riporta che l'uso di FANS può aggravare i sintomi associati ad infezione da H1N1 e predisporre potenzialmente allo sviluppo di insufficienza multiorgano [6]. Questo perché la somministrazione di FANS, alleviando i principali sintomi di infiammazione (febbre e dolore), potrebbe impedire il riconoscimento tempestivo di polmonite e ritardarne la diagnosi e l'inizio di un'appropriata terapia [7].

Alla base del processo infiammatorio infettivo vi è l'attività dei neutrofili polimorfonucleati (PMN), reclutati e attivati nel sito di infezione, che rilasciano specie reattive dell'ossigeno (ROS), enzimi proteolitici e peptidi antimicrobici. Questa risposta infiammatoria coinvolge le cicloossigenasi (COX). In particolare, il ruolo specifico della COX-2 inducibile è stato ampiamente descritto nella risoluzione del processo infiammatorio [8-11].

D'altro canto, numerosi studi hanno mostrato che la COX potrebbe avere un effetto protettivo nel corso di un processo infettivo. In particolare, Chen N et al. hanno valutato in vitro e in vivo gli effetti degli inibitori non selettivi della COX (aspirina e indometacina) e di un inibitore selettivo della COX-2 (celecoxib) sulla replicazione del virus della stomatite vescicolare dimostrando che l'inibizione della COX antagonizza la replicazione virale anche attraverso un aumento dell'ossido nitrico (NO) [12]. Altri studi hanno dimostrato come la COX-2 sia aumentata nei tessuti bersaglio in pazienti con infezione virale attiva [13-15]. Tali risultati potrebbero suggerire un possibile ruolo degli inibitori della COX-2 nel controllo di patologie infettive virali [16,17].

Infine, Amici et al. hanno condotto uno studio preclinico per valutare l'effetto dell'indometacina sulla replicazione del coronavirus responsabile dello sviluppo

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



della SARS. Dai risultati di tale studio emerge un'importante attività antivirale che sembra però essere indipendente dalla inibizione della COX [18].

In conclusione, ad oggi non vi sono prove chiare a supporto di un peggioramento delle condizioni cliniche di pazienti affetti da COVID-19 e trattati con FANS.

Nessuna Agenzia Regolatoria mondiale, ad eccezion fatta di quella francese, ha controindicato ad oggi l'uso di ibuprofene od altri farmaci antinfiammatori non steroidei nel trattamento di sintomi influenzali. Tali farmaci vanno utilizzati in accordo alle indicazioni riportate in scheda tecnica e alla dose più bassa in grado di controllare i sintomi.

Pertanto, in attesa che il PRAC concluda il referral su questo potenziale segnale, è importante soprattutto per i pazienti sottoposti a trattamento cronico con ibuprofene o con altri FANS non sospendere la terapia [19].

EMA in una nota pubblicata il 18 marzo 2020 che fornisce indicazioni sull'uso degli antinfiammatori non steroidei in pazienti COVID-19 sottolinea la necessità di condurre tempestivamente studi epidemiologici, al fine di fornire adeguate evidenze per confutare/confermare le ipotesi su un possibile ruolo protettivo/dannoso dei FANS nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 [19].

Bibliografia

1. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>.
<https://gacetamedica.com/politica/espana-no-desaconseja-tomar-ibuprofeno-frente-al-covid-19/>
2. 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.

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

3. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, Fayon MJ, Delacourt C, Ligier C, Watier L, Guillemot D; Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Emyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Emyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr.* 2016 Aug;175:47-53.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.025.
4. Prower E, Hasnain O, Oscier C. H1N1 pneumonitis associated with long-term non-steroidal anti-inflammatory drug abuse. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014205237. Published 2015 Apr 13. doi:10.1136/bcr-2014-205237
5. Hama R. A/H1N1 flu. NSAIDs and flu. *BMJ* 2009;338:b2345 10.1136/bmj.b2345
6. 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;8(6):786. Published 2019 Jun 3. doi:10.3390/jcm8060786
7. Kaplan H.B., Edelson H.S., Korchak H.M., Given W.P., Abramson S., Weissmann G. Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 1984;33:371–378. doi: 10.1016/0006-2952(84)90228-4.
8. Ip M., Lomas D.A., Shaw J., Burnett D., Stockley R.A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on neutrophil chemotaxis--An in vitro and in vivo study. *Br. J. Rheumatol.* 1990;29:363–367. doi: 10.1093/rheumatology/29.5.363.
9. Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510:92–101. doi: 10.1038/nature13479.
10. Fukunaga K., Kohli P., Bonnans C., Fredenburgh L.E., Levy B.D. Cyclooxygenase 2 plays a pivotal role in the resolution of acute lung injury. *J.*

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Immunol. Baltim. Md 1950. 2005;174:5033–5039. doi:
10.4049/jimmunol.174.8.5033.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

11. Chen N, Warner JL, Reiss CS. NSAID treatment suppresses VSV propagation in mouse CNS. *Virology*. 2000 Oct 10;276(1):44-51.

12. Alfajaro MM, Choi JS, Kim DS, Seo JY, Kim JY, Park JG, Soliman M, Baek YB, Cho EH, Kwon J, Kwon HJ, Park SJ, Lee WS, Kang MI, Hosmillo M, Goodfellow I, Cho KO. Activation of COX-2/PGE2 Promotes Sapovirus Replication via the Inhibition of Nitric Oxide Production. *J Virol*. 2017 Jan 18;91(3). pii: e01656-16. doi: 10.1128/JVI.01656-16.

13. Kirkby NS, Zaiss AK, Wright WR, et al. Differential COX-2 induction by viral and bacterial PAMPs: Consequences for cytokine and interferon responses and implications for anti-viral COX-2 directed therapies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438(2):249–256. doi:10.1016/j.bbrc.2013.07.006

14. Fitzgerald D.W., Bezak K., Ocheretina O., Riviere C., Wright T.C., Milne G.L., Zhou X.K., Du B., Subbaramaiah K., Byrt E., Goodwin M.L., Rafii A., Dannenberg A.J. The effect of HIV and HPV coinfection on cervical COX-2 expression and systemic prostaglandin E2 levels. *Cancer Prev. Res*. 2012;5:34–40.

15. Nunez O., Fernandez-Martinez A., Majano P.L., Apolinario A., Gomez-Gonzalo M., Benedicto I., Lopez-Cabrera M., Bosca L., Clemente G., Garcia-Monzon C., Martin-Sanz P. Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins. *Gut*. 2004;53:1665–1672

16. Carey M.A., Bradbury J.A., Seubert J.M., Langenbach R., Zeldin D.C., Germolec D.R. Contrasting effects of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 deficiency on the host response to influenza A viral infection. *J. Immunol*. 2005;175:6878–6884.

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



17. 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. PubMed PMID: 17302372.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

18. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.03.18_IT_Comunicazione_EMA_ibuprofen.pdf/1eb7a327-e922-972e-b4b5-01d1ed643a21

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>