

Efficacia della somministrazione di Palmitoiletanolamide micronizzata ed ultramicronizzata in pazienti con Long-COVID

Efficacy of micronized and ultramicronized Palmitoylethanolamide in patients with Long-COVID

Giulia Papagni¹, Onofrio Resta², Giulio Eugenio Egidio Fata³

¹Riabilitazione Intensiva post-Acuzie - Universo Salute - Opera Don Uva, Bisceglie (BT); ²Unità Respiratoria - Università degli Studi di Bari; ³Medicina Fisica e Riabilitativa - Universo Salute - Opera Don Uva, Bisceglie.



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Efficacia della somministrazione di palmitoiletanolamide micronizzata ed ultramicronizzata in pazienti con Long-COVID
Rivista SIMG 2024;31 (01):18-21.

© 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>

ABSTRACT In questo studio vengono riportate osservazioni retrospettive, interessanti per la pratica clinica, relative a valutazioni effettuate mediante la somministrazione di questionari a pazienti che, dopo circa 4 mesi dalla negativizzazione del tampone molecolare successivo alla fase acuta di SARS-CoV-2, presentavano sintomi respiratori quali dispnea, spossatezza e facile stancabilità accompagnata da stati ansiosi e depressivi e una qualità di vita non ottimale. Tra i pazienti che hanno frequentato il nostro ambulatorio di Medicina Fisica e Riabilitativa per riabilitazione respiratoria sono stati considerati 30 pazienti di cui 20 erano stati trattati con Palmitoiletanolamide micronizzata (PEA-m) ed ultra-micronizzata (PEA-um) per 30 giorni in add-on alla fisioterapia, mentre 10 pazienti erano stati sottoposti, per il medesimo periodo, alla sola riabilitazione polmonare.

La valutazione statistica dei punteggi attribuiti ai due questionari relativi rispettivamente all'entità dei sintomi respiratori ed alla qualità della vita, evidenzia al termine dei 30 giorni un significativo miglioramento del gruppo trattato con l'adiuvante Palmitoiletanolamide rispetto al gruppo sottoposto alla sola fisioterapia. Le osservazioni emerse da questa indagine clinica suggeriscono che la somministrazione di Palmitoiletanolamide micro/ultra-micronizzata, favorendo un'attenuazione dell'intensità dei sintomi post-COVID e la sua buona tollerabilità, potrebbe essere considerata un trattamento strategico per i sintomi Long COVID nella quotidiana pratica clinica.

The present study provides retrospective observations, of clinical interest, concerning evaluations resulting from questionnaires administered to patients who, approximately 4 months after the negative molecular swab following the acute phase of SARS-CoV-2, showed respiratory symptoms, dyspnoea, exhaustion, and easy tiredness accompanied by anxious and depressive states and a poor quality of life.

Among the patients who attended our Physical and Rehabilitation Medicine clinic for respiratory rehabilitation, we considered 30 subjects, 20 of which were treated with micronized (m-PEA) and ultra-micronized (um-PEA) Palmitoylethanolamide for 30 days in add-on to physiotherapy, while 10 patients underwent pulmonary rehabilitation only, for the same period. The statistical evaluation of the scores attributed to the two questionnaires, assessing the extent of respiratory symptoms and the quality of life respectively, highlights a significant improvement in the group treated with the Palmitoylethanolamide adjuvant at the end of 30 days period, compared to the group that received physiotherapy only.

The results emerging from this clinical investigation suggest that the micro/ultra-micronized Palmitoylethanolamide administration, favouring an attenuation of the intensity of post-COVID symptoms together with a good tolerability, could be considered as a strategic treatment for Long COVID symptoms in the daily clinical practice.

Parole chiave/Key words: Palmitoiletanolamide; Riabilitazione Polmonare; Post-Covid

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito la sindrome post-COVID-19 (o Long-COVID) come una condizione che si verifica solitamente in individui con una storia di probabile o confermata infezione SARS-CoV-2, entro 3 mesi dall'insorgenza dell'infezione virale stessa, con sintomi persistenti che non possono essere spiegati da diagnosi alternative.¹ Questa condizione è considerata una sindrome clinica eterogenea che può colpire più organi.

La valutazione e gestione di pazienti guariti, in seguito ad infezione virale acuta SARS-CoV-2 (COVID-19), ha portato ad osservare l'insorgenza, sempre più frequente, di complicazioni a lungo termine² coinvolgenti più sistemi che potrebbero essere, in parte, una conseguenza della tempesta di citochine verificatasi durante la fase acuta dell'infezione.³

Le sequele post-COVID-19 si manifestano con una serie di sintomi di vario grado, tra cui molto frequenti sono dispnea, stanchezza, fatigue, dolori muscolari, disturbi ritmo sonno-veglia, cefalea, nebbia

cerebrale detta "brain fog", difficoltà di concentrazione, turbe della memoria, ansia, depressione, perdita dell'olfatto e del gusto; sintomi che persistono/peggiorano o emergono dopo l'infezione SARS-CoV-2 influenzando la qualità della vita ed il benessere dei pazienti.⁴ Recenti evidenze suggeriscono che i polmoni siano l'organo più colpito dal COVID-19 con diversi eventi patofisiologici che causano alterazioni della funzionalità polmonare⁵ e che vanno da lieve malattia asintomatica a grave insufficienza respiratoria,⁶ che inducono a prendere in considerazione strategie riabilitative al fine di evitare conseguenze deleterie.

È stato recentemente descritto che la riabilitazione polmonare dopo l'ospedalizzazione migliora la funzione respiratoria, la qualità della vita, la mobilità e la funzione psicologica in pazienti con COVID-19.⁷

Dato che l'esercizio fisico ha dimostrato di essere utile in patologie multiple affini alla sindrome post-COVID-19 in termini sia di sintomi che di possibili meccanismi patogeni, vale la pena considerare il potenziale effetto benefico di interventi non farmacologici quali la riabilitazione polmonare nel gestire la dispnea in condizioni respiratorie croniche e la qualità della vita per il recupero di questi pazienti. Dati desunti dalla letteratura evidenziano come l'esercizio fisico rappresenti un approccio terapeutico riabilitativo promettente ed efficace per mitigare i sintomi post-COVID-19, che permette ai pazienti di recuperare più velocemente la loro autonomia, funzionalità e qualità di vita e che si adatta alla diversità dei casi e dei sintomi.⁸

Sempre più numerose sono le evidenze che riconoscono la patogenesi di questa sindrome nei processi neuroinfiammatori indotti dalla "tempesta citochinica" rilasciata dall'iperattivazione di cellule non neuronali quali mastociti (MC), microglia e astrociti a seguito di stimolo virale. Tale danno è il risultato di un'intensa risposta immunitaria caratterizzata da eccessiva infiltrazione leucocitaria ed imponente rilascio di citochine (IL-1, IL-6, TNF e IL-8), chemochine e proteasi promotrici del processo infiammatorio. Diversi studi suggeriscono che, unitamente ai macrofagi ed ai neutrofili, i mastociti svolgono un ruolo molto importante e complesso perché, a loro volta in seguito ad attivazione, inducono un forte incremento di secrezione e sintesi "ex-novo" di mediatori pro-infiammatori⁹ e contribuiscono, così, alla Neuro-immuno-infiammazione (NII) periferica che è stata osservata in diversi tipi di infezioni virali.¹⁰

Una valida soluzione adiuvante la terapia riabilitativa nei pazienti affetti dalle sequele Long-COVID potrebbe essere considerata la Palmitoiletanolamide (PEA) nella forma micronizzata ed ultra-micronizzata (PEA-m/um), molecola supportata da ampia ed autorevole letteratura scientifica evidenziante le sue proprietà antinfiammatorie¹¹, analgesiche¹² e neuroprotettive.¹³

La PEA è una molecola lipidica endogena appartenente alla classe delle "fatty acid amides" che agisce come modulatore della reattività cellulare della NII: è sintetizzata principalmente da cellule non neuronali "on demand" a seguito di "stress" per antagonizzare, mediante un controllo inibitorio, quegli epifenomeni da iper-reattività riconducibili ad una NII "fuori controllo" che risultano particolarmente dannosi sul Sistema Nervoso.¹⁴ A livello molecolare la PEA interagisce sia direttamente, con specifici recettori (PPAR- α e GPR55), che indirettamente (*per effetto entourage*) sui recettori CB1, CB2, e TRPV1.¹⁵ Gli effetti antinfiammatori della PEA sembrano essere principalmente correlati alla sua capacità di modulare l'attivazione e la degranolazione dei mastociti: quest'azione è anche nota come meccanismo ALIA (Autocoid Local Injury Antagonism).¹⁶ Scopo di questo lavoro è di riportare alcune osservazioni retrospettive effettuate

sull'associazione terapia fisica e trattamento con Palmitoiletanolamide micronizzata ed ultra-micronizzata, che possono trovare un'utilità nella pratica clinica.

MATERIALI E METODI

Presso l'ambulatorio di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Opera - Don Uva di Bisceglie in questi ultimi due anni si sono presentati, sempre più frequentemente, pazienti che necessitavano, su indicazione del Medico Curante, di un'adeguata e personalizzata riabilitazione polmonare per presenza di sequele post-COVID-19 caratterizzate soprattutto da importanti sintomi respiratori. Le osservazioni sono state effettuate su 30 pazienti presentatisi consecutivamente per rieducazione respiratoria dei quali: a) 20 pazienti (10 maschi e 10 femmine; età media 53,2 \pm 13,9 anni) avevano ricevuto, previo consenso verbale, in add-on alla fisioterapia, un trattamento adiuvante quale Palmitoiletanolamide micronizzata 300 mg e Palmitoiletanolamide ultra-micronizzata 600 mg, alla dose di 1800mg/die, in 2 somministrazioni giornaliere per 30 giorni; b) 10 pazienti (5 maschi e 5 femmine; età media 58,4 \pm 15,4 anni) erano stati sottoposti alla sola riabilitazione polmonare. I pazienti dei due gruppi non differivano significativamente né per età, né per durata in giorni

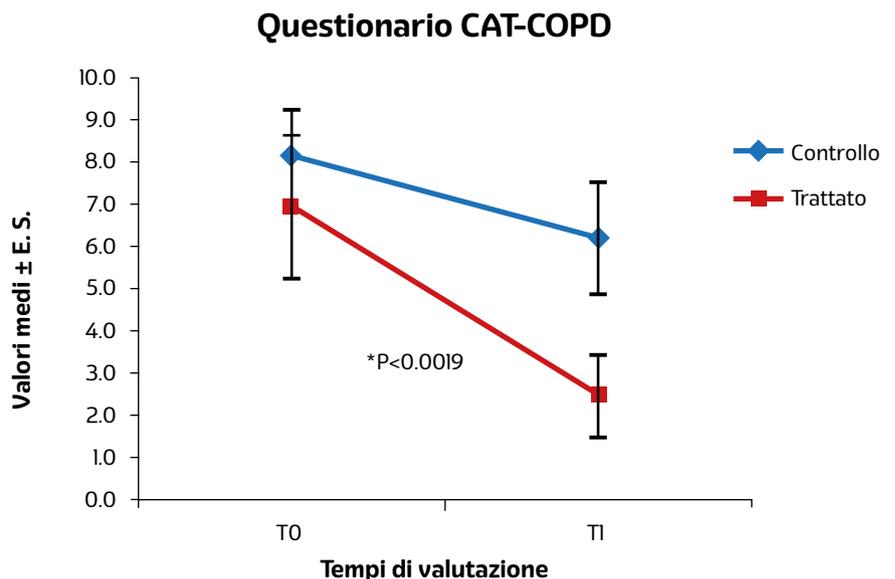


Figura 1 - Attenuazione significativo, alla fine del periodo di trattamento (T1) rispetto al basale (T0), (* $p<0.0019$) della sintomatologia respiratoria e senso di affaticamento nel gruppo trattato con PEA m/um

Stato di salute (VAS)

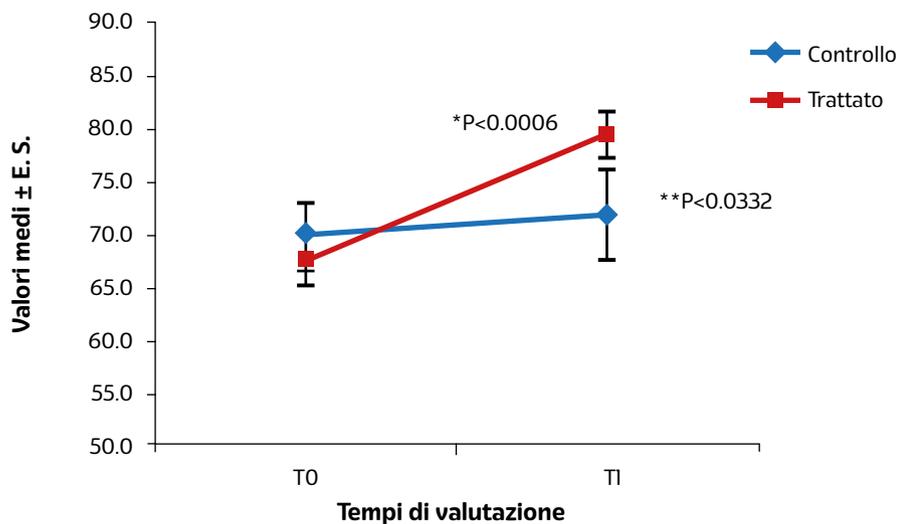


Figura 2 - Miglioramento significativo, alla fine del periodo di trattamento (T1) rispetto al basale (T0), (* $p < 0.0006$) della qualità della vita nel gruppo trattato con PEA m/um. Differenza significativa alla post-hoc analisi ($p < 0,0332$) tra i due gruppi di trattamento a favore del gruppo trattato con PEA m/um**

dell'infezione da SARS-CoV-2; tutti, inoltre, presentavano, dopo circa 4 mesi dalla negativizzazione del tampone molecolare successivo alla fase acuta di SARS-CoV-2, il medesimo quadro clinico peculiare della sindrome Long-COVID caratterizzato da rilevanti sintomi respiratori quali dispnea, spossatezza e facile stancabilità accompagnata da stati ansiosi e depressivi. Solo due pazienti (uno appartenente al gruppo trattato e l'altro al gruppo controllo) avevano una storia anamnestica di BPCO.

Tutti i pazienti, prima dell'inizio del trattamento e alla fine del medesimo, erano stati sottoposti a valutazione della presenza ed intensità di dispnea e della qualità della vita mediante questionari quali rispettivamente: i) il CAT_COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease -Assesment Test*) un semplice e facile test di valutazione normalmente utilizzato di routine in pazienti affetti da malattie respiratorie croniche. Poiché questo strumento permette di ottenere informazioni molto utili per stimare e quantificare l'impatto della gravità della sintomatologia sullo stato di salute è stato da noi impiegato anche per valutare pazienti affetti da Long-COVID. Trattasi di un questionario, costituito da otto elementi (esploranti la presenza di tosse, di muco, senso di costrizione al petto, la mancanza di fiato nel cammino in salita o nel salire le sca-

le, eventuale limitazione nelle attività di casa, il senso di tranquillità nell'uscire di casa, il sonno e l'energia) adatto per una valutazione clinica di routine e sensibile alle variazioni dello stato di salute in seguito alla presenza di importanti sintomi respiratori ed alla riabilitazione polmonare; ii) l'EuroQol-5D (EQ-5D - strumento a 5 dimensioni che permette di stimare la capacità di movimento, della cura di sé, di eseguire attività quotidiane, la presenza di dolore/fastidio, e di ansia/depressione.

Al paziente, al termine della somministrazione del questionario, viene chiesto un giudizio sul suo stato di salute in base ad una scala graduata da 0 - pessimo stato di salute - a 100 -ottimo stato di salute-).

Analisi statistica

I punteggi attribuiti ai questionari sono stati sottoposti ad analisi statistica mediante il metodo GLMM (*General Linear Mixed Model*); le variabili considerate nel modello statistico sono il paziente come fattore casuale, il sesso, l'età ed il tempo intercorso tra la negativizzazione del tampone molecolare ed inizio trattamento come covariate e l'efficacia del trattamento nel tempo come effetto. È stata effettuata anche un'analisi post-hoc utilizzando il test per confronti multipli Tukey-Kramer per comparare l'efficacia del trattamento ad ogni valutazione rispetto a quella pre-

cedente. I valori sono espressi come medie \pm errore standard (E.S.) ed un valore p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

La valutazione dell'impatto della sintomatologia respiratoria sullo stato di salute del paziente, effettuata mediante il questionario CAT-COPD, evidenzia un miglioramento nel tempo in entrambi i gruppi, miglioramento che, al termine del periodo di osservazione (T1), risulta statisticamente significativo ($p < 0.0019$) rispetto al basale (T0) solo nel gruppo che ha ricevuto PEA m/um in add-on alla riabilitazione polmonare. Infatti, i valori medi attribuiti ai sintomi respiratori scendono da $6,9 \pm 1,70$ a $2,4 \pm 1,00$ nel gruppo trattato e da $8,2 \pm 1,06$ a $6,2 \pm 1,35$ nel gruppo controllo (Figura 1).

Il punteggio attribuito al questionario EQ-5D, che valuta la qualità della vita, dei pazienti trattati con PEA m/um in add-on alla fisioterapia risulta migliorata in maniera statisticamente significativa ($p < 0.0006$) alla fine del periodo di trattamento (T1) rispetto al basale (T0). Il valore medio aumenta da $67,8 \pm 2,33$ ad un valore di $79,7 \pm 2,30$. Nel gruppo controllo, sottoposto alla sola fisioterapia polmonare, non si osserva nessun miglioramento significativo: il valore medio infatti passa da $70,0 \pm 3,33$ a $72,0 \pm 4,42$. L'analisi post-hoc, inoltre, evidenzia alla fine del trattamento un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0.0332$) a favore del gruppo al quale era stata somministrata, in add-on alla fisioterapia, la PEA m/um rispetto al gruppo controllo (Figura 2).

Il trattamento con PEA m/um in add-on alla riabilitazione polmonare è stato ben tollerato e non sono mai stati riferiti od osservati effetti collaterali.

DISCUSSIONE

In letteratura scientifica è ampiamente dimostrata la correlazione tra la Neuro-immuno-infiammazione incontrollata e l'insorgenza della sindrome da Long-COVID. In particolare, l'ampio spettro di sintomi sembra essere fortemente correlato a meccanismi di danno innescati e alimentati all'interno del Sistema Nervoso Centrale da specifiche cellule non neuronali quali mastociti, microglia e astrociti in fase di iperattivazione patologica, a seguito di infezione virale SARS-CoV-2. Il gruppo di Schwabenland et al. nel 2021 ha por-

tato alla luce l'evidenza, tramite la tecnica dell'immunofluorescenza, della presenza di focolai infiammatori correlati alla presenza del virus in questione e quindi all'attivazione delle cellule microgliali e astrocitarie nell'encefalo di pazienti morti a causa di SARS-CoV-2 rispetto all'encefalo di pazienti deceduti per altre cause non legate all'infezione COVID-19.¹⁷ Le osservazioni emerse da questa indagine clinica suggeriscono che l'impiego della PEA m/um favorisce un controllo del processo neuro-immuno-infiammatorio innescato dall'attivazione delle cellule neurogliali contrastando, di conseguenza, l'ampio spettro di sintomi legati all'infezione da SARS-CoV-2. Questi dati sono in accordo con l'effetto sulla riduzione del rilascio di citochine pro-infiammatorie osservato in pazienti sottoposti a trattamento con PEA-um in corso di infezione virale COVID-19.¹⁸

Alla comparsa di segnali quali disfunzioni respiratorie, cognitive, dispnea, affaticamento e stati ansioso/depressivi, perdita dell'olfatto e del gusto¹⁹ il riferimento più rapido ed importante per i pazienti è essenzialmente il medico di famiglia che rappresenta, in ambito territoriale, la figura più idonea per seguire quei pazienti che si trovano ad affrontare la sintomatologia Long-COVID ed adattare la loro vita alla presenza di questi disturbi.²⁰

Le osservazioni effettuate in questo piccolo gruppo di pazienti, abbastanza omogeneo per caratteristiche sintomatologiche e per necessità di riabilitazione polmonare, anche se presentano dei limiti e richiedono conferma con ulteriori studi clinici prospettici, randomizzati e controllati vs placebo, sono in accordo con altre considerazioni cliniche riportate in letteratura che evidenziano la possibilità di un intervento sulla sintomatologia del Long-COVID. La somministrazione di un trattamento adiuvante, che permetta un'attenuazione dell'intensità dei sintomi persistenti post-COVID migliorando quindi la qualità di vita dei pazienti e che, allo stesso tempo, dimostri un'ottima tollerabilità, mancanza di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche, potrebbe essere preso in considerazione quale potenziale strategia di trattamento per specifiche manifestazioni post-COVID nella pratica clinica quotidiana, soprattutto dal Medico di Medicina Generale che è il primo punto di riferimento per questa sindrome.

Bibliografia

1. Organization World Health. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19

condition. World Health Organization; 2021 [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).

2. Hanson S.W et al. Estimated Global Proportions of Individuals with Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328: 1604-15;

3. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033e4.

4. World Health Organisation. Post COVID-19 condition (long COVID). Dec 7, 2022. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition> (accessed May 5, 2023).

5. Mo X, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55:2001217.

6. Carfi A, et al. Gemelli Against COVID-19 post-acute care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603-605.

7. Liu, K. Et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement. Ther Clin Pract* 2020;39:101166.

8. Jimeno-Almazán A, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 17;18:5329.

9. Lawrence B. et al. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327-332.

10. Xanthos DN, et al. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:43-53.

11. Lo Verme J, et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- α mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol* 2005;67:15-9.

12. Di Cesare Mannelli L, et al. Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: pain relief and neuroprotection share a PPAR- α -mediated mechanism. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:328797.

13. Scuderi C, et al. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed

neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- α . *J Neuroinflammation* 2012;9:49.

14. Scuderi C, et al. Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by beta-amyloid peptide. *J Cell Mol Med*. 2011;15:2664-74.

15. Petrosino S, et al. The pharmacology of Palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174:1349-65.

16. Aloe L, et al. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions* 1993; 39:145-47.

17. Schwabenland M, et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity* 2021.

18. Albanese M. Effects of Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) in COVID-19 Early Stages: A Case-Control Study. *Pharmaceuticals* 2022.

19. Di Stadio, A. et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Curr. Neuropharmacol* 2022;20:2001-12.

20. Pirro M, et al. What Is the Role of Palmitoylethanolamide Co-Ultramicronized with Luteolin on the Symptomatology Reported by Patients suffering from Long COVID? A Retrospective Analysis Performed by a Group of General Practitioners in a Real-Life Setting *Nutrients* 2023;15:3701.