

PEA BioActive®

Material Técnico

Identificação

Grau: Farmacêutico () Alimentício (x) Cosmético () Reagente P.A. ()

Uso: Interno (x) Externo (x)

Especificação Técnica / Denominação Botânica: Contém mínimo 98,0% de palmitoiletanolamida

Equivalência: Não aplicável

Correção:

Teor: Não aplicável

Umidade / perda por dessecação: Aplicável

Avaliar o fator correspondente ao teor e/ou umidade de acordo com lote adquirido verificando no certificado de análise e também sob avaliação farmacêutica da **especificação** e da **prescrição**.

Fórmula Molecular: C18H37NO2

Peso Molecular: 299.50

DCB: Não aplicável.

CAS: 544-31-0

INCI: Não aplicável.

Sinonímia: Palmitoiletanolamida, N-Palmitoiletanolamida, N- (2-hidroxietyl) -hexadecanamida; Palmidrol; PEA

Aparência Física: Pó cristalino branco

Composição: Substância isolada

Descrição:

Palmitoiletanolamina é um mediador lipídico endógeno pertencente a classe das etanolamidas de ácido graxo.

Também é um ingrediente lipídico naturalmente presente em alimentos (gema de ovo, amendoim e lecitina de soja) e suplementos dietéticos.

PEA BioActive® é a palmitoiletanolamida de origem sintética e **micronizada**, substância canabidomimética desenvolvida e distribuída globalmente pela Fagron para o tratamento personalizado.

Características Especiais

- Produto GMO-livre
- Produto vegano
- Produto de origem sintética
- Produto livre de glúten
- Produto livre de lactose
- Produto livre de lácteos
- Produto livre de sacarose
- Produto livre de gordura *trans*

Aplicações

Propriedades:

- Anti-inflamatório – modula a cascata inflamatória – modula inflamação periférica;
- Inibe a degranulação e modula a atividade dos mastócitos;
- Antinociceptivo – Analgésico;
- Neuroprotetor - reduz neuroinflamação;
- Modula necrose e apoptose celular.

Indicações com Evidências de Efetividade:

- Síndromes de Dor Neuropática: neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, neuralgia de trigêmeo, Síndrome de Dor Regional Complexa (SDRC), neuropatia de membro fantasma, neuropatia periférica quimioterapia-induzida;
- Transtorno do Espectro do Autista (TEA)
- Dor central pós-choque;
- Síndromes de compressão nervosa (túnel do carpo e ciática);
- Dor Lombar e lumbociática;
- Fibromialgia;
- Dor Inflamatória Musculo-esquelética e doenças reumatológicas;
- Dor Aguda Pós-cirúrgica
- Dor Pélvica Crônica e Relacionada à Endometriose
- Analgesia preventiva pós-cirúrgica;
- Doenças neurodegenerativas: Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica (ELA)

Vias de Administração / Posologia ou Concentração:

Oral: 300 a 1200 mg ao dia, podendo ser dividido em 3 doses.

Transdérmico: 10 a 20 mg / dose (1% a 2%) aplicado 1 a 2 vezes ao dia.

Observações Gerais: Nutracêutico inserido na relação de suplementos alimentares da Anvisa. Passível de prescrição médica, nutricionista e farmacêutica.

Farmacologia

Mecanismo de Ação:

Vias Metabólicas de Síntese e Degradação de Palmitoiletanolamida (PEA):

PEA é sintetizada sob demanda, e seus níveis endógenos aumentam em situações de estresse, lesões, inflamação e dor e exerce importante papel na modulação da ativação de mastócitos e o comportamento de células glias.

Etapa 1 - Síntese

A síntese dos endocanabinóides ocorre a partir da conjugação de um ácido graxo da membrana celular, a etanolamida, por reação catalizada pela enzima N-aciltransferase (NAT), gerando um precursor, o N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina (NAPE).

Dependendo do ácido graxo conjugado é formado um endocanabinoide diferente, no caso de Palmitoiletanolamida (PEA) é o ácido palmítico e no caso de Anandamida (AEA) é o ácido araquidônico.

Etapa 2 - Clivagem

A segunda etapa consiste na clivagem da NAPE pela fosfolipase D (PLD), gerando PEA ou AEA no meio intracelular.

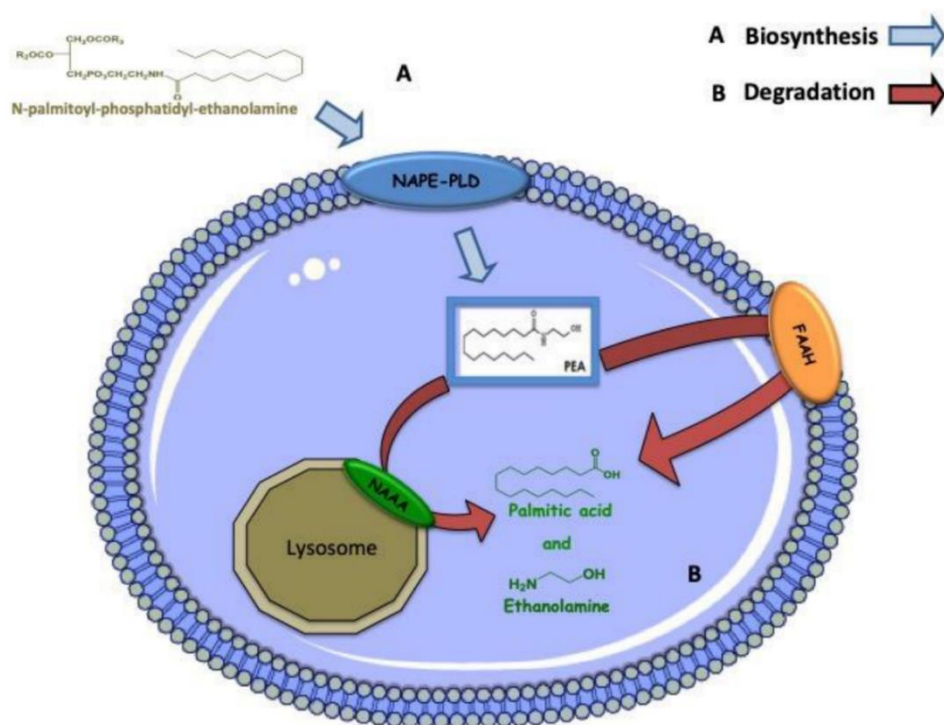
Etapa 3 - Degradação

PEA é rapidamente metabolizado pela enzima inespecífica, amidohidrolase de ácidos graxos (FAAH, Fatty Acid Amide Hydrolase) e pela enzima específica, N-acil etanolamina (NAAA, N-acyl ethanolamine-hydrolysing acid amidase) em ácido palmítico e etanolamina.

Uma vez no meio intracelular, a PEA compete com a AEA pela FAAH, enzima responsável pela metabolização de ácidos graxos, e devido a sua maior afinidade a esta enzima, produz aumento da oferta de AEA para ligação nos receptores canabinóides.

Esquema 1 - Síntese e Degradação do PEA

- (A) PEA é biosintetizada a partir do fosfolípido de membrana, N-palmitoyl-phosphatidyl-ethanolamine (NPPE), através da hidrólise direta pela enzima N-acylphosphatidylethanolamine-fosfolipase D-específica (NAPE-PLD).
- (B) PEA é degradado em ácido palmítico e etanolamina por duas vias: pela enzima FAAH (hidrolase de amidas de ácidos graxos, enzima inespecífica para ácidos graxos) ou NAAA (enzima seletiva para PEA)



Peritore,2019

Imagem 01. Mecanismo de síntese e degradação do PEA

Alvos Moleculares e Mecanismo de ação:

PEA apresenta vários alvos farmacológicos tanto no sistema nervoso central quanto periférico.

São vários os mecanismos de ação propostos envolvendo efeitos sobre mastócitos, receptores canabinoides CB2, KATP (canais de potássio sensíveis ao ATP), canais TRP (Receptor de Potencial Transitório) e NF-kB (Fator Nuclear Kappa Beta).

Sua afinidade pelos receptores canabinoides CB1 e CB2 é fraca, mas atua como endocanabinoide indireto, promovendo o aumento na concentração da anandamida (AEA) e potencializando a sua ação farmacológica.

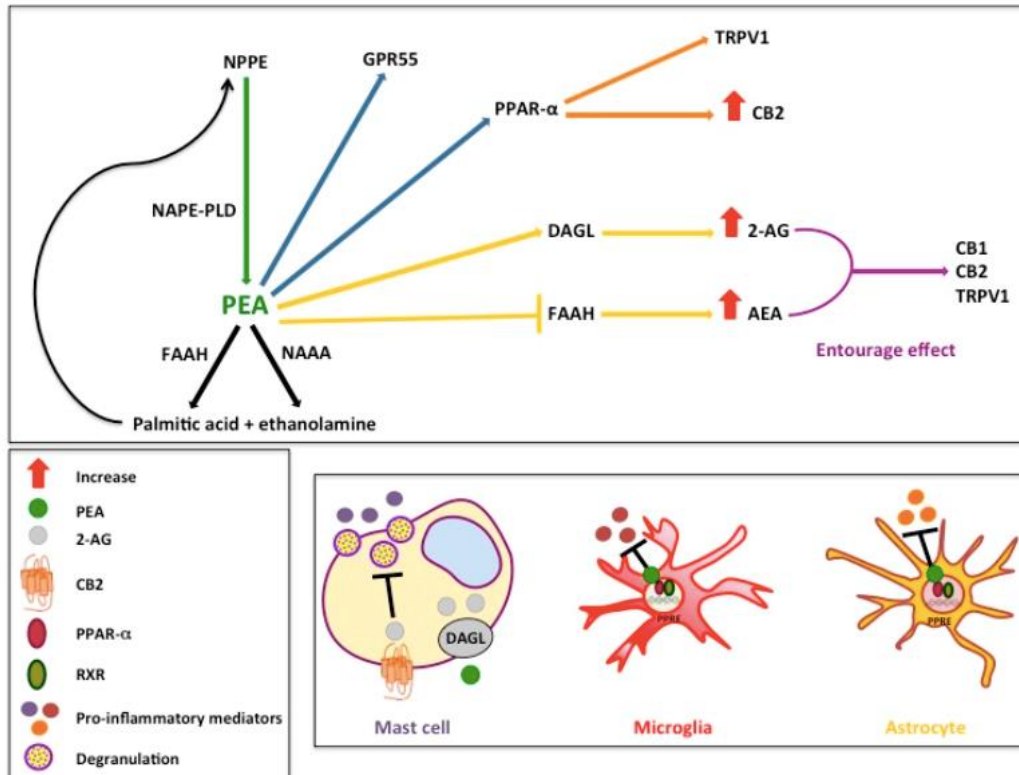
Os receptores canabinoides encontram-se inseridos na membrana celular, acoplados às proteínas-G e atuam por meio da inibição da enzima adenilato ciclase (AC). O fator desencadeante para a ligação dos endocanabinoides nos receptores é o aumento do cálcio intracelular e após essa interação, há reações em vários componentes intracelulares, que incluem a inibição da AC e a abertura dos canais de potássio, diminuindo a transmissão dos sinais elétricos e o fechamento dos canais de cálcio, reduzindo a liberação de neurotransmissores.

A mais robusta evidência de ação farmacológica de PEA é sobre o receptor nuclear PPAR α (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Alfa). Além disso, é agonista dos receptores GPR55 e GPR119 (Receptor Acoplado à Proteína G). PEA e AEA ligam-se ao receptor GPR55, a suplementação de **PEA BioActive®** leva a efeitos modulados por essa ligação direta e ao aumento da ligação da anandamida com os receptores CB1 e CB2.

Esquema 2 – Mecanismo de Ação

O **PEA BioActive®** favorece todos esses mecanismos de ação relatados abaixo, conforme imagem 02:

- (A) Ativa diretamente PPAR- α e GPR55;
- (B) Por meio do estímulo da DAGL ou da inibição da expressão da enzima inespecífica FAAH, aumenta os níveis endógenos de Anandamida (AEA) e de 2-AG, que estimulam diretamente receptores CB2 ou CB1 e os canais TRPV1 (efeito “entourage”);
- (C) Provavelmente através de modulação alostérica dos canais de TRPV1, potencializa a ativação e dessensibilização pela AEA e 2-AG dos canais de TRPV1;
- (D) Ativar canais TRPV1 via PPAR- α ou aumentar expressão de receptor CB2 via PPAR- α ;
- (E) Inibe a ativação de mastócitos por meio de um mecanismo indireto mediado por CB2 (ou seja, o aumento da síntese de 2-AG);
- (F) Reduz a ativação da microglia e astrócitos através de um mecanismo indireto mediado por PPAR- α .



Fonte: Petrosino, pág.08, 2020

Imagem 02. Vias metabólicas e mecanismo de ação do PEA

PEA tem importante papel na supressão da inflamação, reduzindo a atividade de enzimas pró-inflamatórias como CoX, eNOS e iNOS e reduzindo ativação de mastócitos. PEA reduz mobilização e degranulação de mastócitos e a super-ativação de astrócitos e células gliais.

Abreviaturas:

- 2-AG = 2-araquidonoilglicerol;
- CB1 = receptores canabinóides do tipo 1;
- CB2 = receptores canabinóides do tipo 2;
- DAGL = diacilglicerol lipase;
- GPR55 = receptor 55 acoplado à proteína G;
- PPAR-α = Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa
- TRPV1= receptor potencial de vaniloide tipo-1 transitório

Farmacocinética

PEA é praticamente insolúvel em água, apresenta tamanho de partículas naturalmente grande quanto em estado nativo (sem modificação) e com meia-vida curta.

Estas limitações podem prejudicar a sua biodisponibilidade quando administrado por via oral. De fato, além da pobre solubilidade em água, sua solubilidade em outros solventes também é muito pobre com coeficiente de partição ($\log P$) > 5.

Existem poucos dados de biodisponibilidade publicados, porém recentes descobertas tem contribuído para o melhor entendimento da sua farmacocinética e o desenvolvimento de novas soluções e estratégias para administração.

PEA BioActive® micronizado

A forma **micronizada de PEA** tem sido proposta para aumentar a sua biodisponibilidade. Estudos demonstram que nesta apresentação a C_{max} do PEA é de 55 a 60 pmol/ml após 1 h da administração de uma dose de 30 mg/kg peso (modelo animal) e após 2 h a concentração sérica volta ao basal.

Somente em 2016, foram avaliados parâmetros farmacocinéticos de **PEA BioActive®** na forma micronizada em humanos. A concentração sérica foi avaliada após administração de 300 mg de PEA em voluntários. As coletas de sangue foram realizadas no t=0, t=2 h, t=4h e t=6 h, o pico sérico (Cmax de 22 pmol/ml) foi obtido após 2 h da administração e atingindo nível basal após 2 h.

Efeitos Adversos:

PEA BioActive® tem demonstrado em dezenas de estudos clínicos ser altamente seguro e bem tolerado. Apresentou raros casos de sonolência. Distúrbios gastrintestinais (como diarreia e dispepsia) moderados e transitórios já foram reportados.

Contraindicações / Precauções:

Estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram que **PEA BioActive®** não apresenta nenhum potencial genotóxico e nem carcinogênico, tem baixa toxicidade oral e não apresentou potencial para sensibilização alérgica.

Referências Científicas

Dor

A fisiopatologia da dor é um processo complexo, que envolve o reconhecimento e a interpretação de um estímulo nocivo pelo sistema nervoso. Os estímulos nocivos externos são reconhecidos por nociceptores (receptores nociceptivos) e transferidos para o sistema nervoso central através da via ascendente e interpretados no córtex cerebral. Os nociceptores são classificados de acordo com o tipo de fibra nervosa que transmite a informação ao sistema nervoso central.

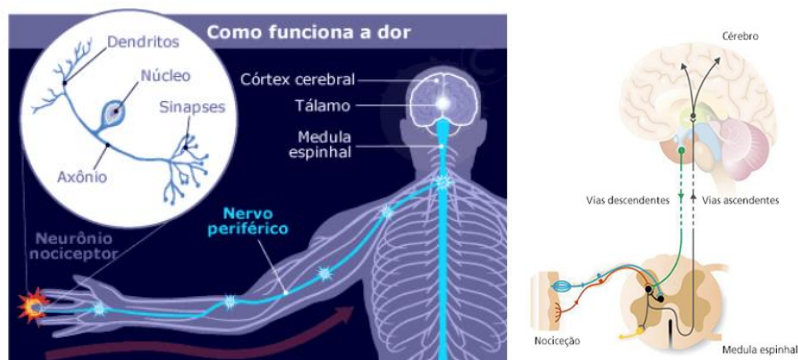


Imagem 03. Mecanismo da dor

A dor pode ser classificada como aguda (fisiológica) ou crônica (patológica), sendo que a dor aguda se manifesta através de uma resposta protetora, geralmente de curta duração e cujo valor é adaptativo e preventivo. No caso da dor crônica, que pode ser nociceptiva, inflamatória e neuropática se manifesta durante meses a anos sem apresentar valor adaptativo, podendo desencadear fenômenos como hiperalgesia e alodinia.

A dor crônica afeta muitas pessoas no mundo ocidental, constituindo um enorme fardo para os indivíduos e a sociedade. De acordo com a *American Pain Society*, a prevalência da dor crônica nos Estados Unidos é de 35,5%. A dor crônica inflamatória pode ser resultado de lesão tecidual, como no caso de osteoartrite ou artrite reumatoide. Já a dor neuropática é causada por lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial. A dor crônica associada com desordens inflamatórias/autoimunes como a artrite reumatoide também exibem um componente neuropático. Similarmente, a dor neuropática é usualmente associada com a ativação de células do sistema imune. Desta forma a maioria dos quadros dolorosos crônicos podem ser classificados como mistos.

O Tratamento da Dor Crônica

O tratamento da dor crônica é desafiador e de difícil resolução. Os tratamentos farmacológicos atuais incluem fármacos de diversas classes como anticonvulsivantes, antidepressivos, opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos não-opioides. Mesmo assim, as terapias disponíveis proporcionam um alívio incompleto da dor e com efeitos adversos algumas vezes devastadores.

A identificação de um tratamento seguro e efetivo para a dor crônica continua a ser uma necessidade mundial de saúde pública. Como os sinais de dor e seu processamento são realizados por vias neuronais, a maioria das terapias atuais tem estas vias como alvo. No entanto, na dor crônica, o sistema somatossensorial não é o único protagonista.

Muitas evidências sugerem que a neuroinflamação, causada pela infiltração de células do sistema imunológico, ativação de mastócitos e células gliais e a produção de mediadores inflamatórios no sistema nervoso periférico e central, tem um importante papel na indução e manutenção da dor crônica.

A neuroinflamação crônica é sustentada por um desequilíbrio entre mediadores anti-inflamatórios e pró-resolução. Essas descobertas sustentam a tese de que novas oportunidades terapêuticas para a dor crônica podem basear-se na modulação da atividade de mediadores anti-inflamatórios e pró-resolução que atuam sobre células do sistema imunológico, em particular, mastócitos e células gliais, para minimizar ou solucionar a neuroinflamação.

Atualmente, em modelos experimentais para dor neuropática e inflamatória, os endocanabinoides demonstraram possuir eficácia analgésica e anti-inflamatória.

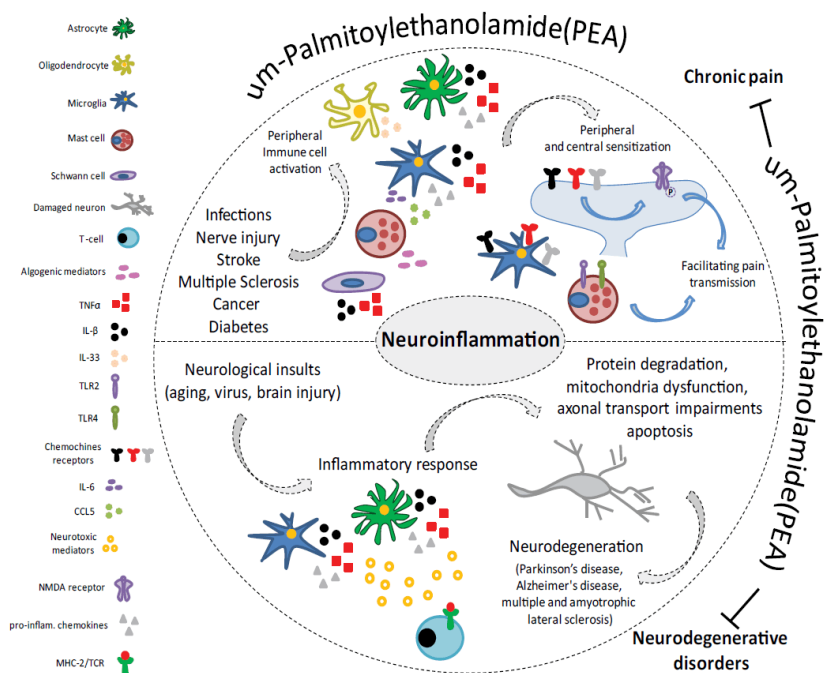


Figure 1: Schematic representation of inhibitory effect of ultramicronized palmitoylethanolamide (PEA) on neuroinflammation-driven immune cell activation. (Upper) Spinal cord injury, multiple sclerosis, stroke, cancer, diabetes and other metabolic diseases induce peripheral immune cell activation, including Schwann cells, spinal microglia, astrocytes, oligodendrocytes and mast cells that in turn release cytokines such as TNF- α and IL-1 β and inflammatory chemokines inducing peripheral and central sensitization associated with pain facilitation. (Lower) Neurological insults such as aging, virus or brain injury induce immune cell activation in the CNS including microglia and astrocytes with consequent release of neurotoxic mediators mainly interleukins and other cytokines. These latter throughout the activation of their own receptors trigger intracellular mechanisms conveying in protein degradation, mitochondria dysfunction, axonal transport impairments and apoptosis, with consequent neurodegeneration at the basis of diseases like Parkinson, Alzheimer, multiple and amyotrophic lateral sclerosis. Lateral dotted lines indicate the neuroprotective role of umPEA in neuroinflammation underlying chronic pain and neurodegenerative disorders.

Imagem 04. PEA
ultramicrozonado
Peritore,2019

PEA BioActive®

A palmitoiletanolamida (N-Palmitoiletanolamida ou PEA) é uma amida de ácido graxo endógena pertencente à classe da N-aciletanolamida (NAE) de moléculas sinalizadoras, produzida a partir da bicamada lipídica e também está presente em alimentos como ovo e o amendoim. A descoberta dessa classe ocorreu na década de 1940, quando pesquisadores suplementaram a dieta de crianças carentes com gema de ovo em pó, prevenindo assim a febre reumática. Porém, somente em 1957 a palmitoiletanolamida foi isolada e teve comprovada sua ação anti-inflamatória. Contudo, foi na década de 1990 que seu mecanismo de ação foi elucidado, quando foi proposto que a PEA seria uma substância reguladora endógena do processo inflamatório, rendendo um Nobel de Medicina para o grupo de Rita Levi-Montalcini.

O sistema endocanabinoide, do qual PEA faz parte, é formado por mediadores endógenos e pelos receptores de membrana celular, presentes em grande quantidade no sistema nervoso central, surgiu recentemente como uma nova estratégia terapêutica para o manejo da dor crônica. Estudos demonstraram a eficácia no tratamento da dor crônica de origem neuropática e inflamatória, dessa forma introduzindo uma nova alternativa na terapia analgésica e anti-inflamatória. Atualmente diversos estudos clínicos demonstram o potencial terapêutico da PEA no tratamento da dor e da inflamação, especialmente em processos crônicos degenerativos.

Os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos são dose-dependentes e têm sido confirmados em modelos de inflamação crônica e dor neuropática. Nesses modelos o tratamento não apenas reduziu a dor, mas também preservou a morfologia periférica do nervo, reduziu o edema endoneural, o recrutamento e ativação de mastócitos e a produção de mediadores inflamatórios no local da lesão. Esses dados indicam que **PEA BioActive®** pode agir como um agente modificador da doença. Um crescente número de estudos clínicos confirmam que **PEA BioActive®** proporciona o alívio da dor em diferentes condições de dor crônica.

Evidências Clínicas no Manejo da Dor

Nas triagens clínicas avaliando a eficácia e segurança, a administração foi realizada por períodos variando entre 14 e 120 dias, com doses variando entre 300 e 1200 mg ao dia. A forma mais comum de avaliação foi a VAS (*Visual Analogue Scale*), em que o paciente faz uma avaliação subjetiva do nível de dor em uma escala variando de ausência de dor até a pior dor imaginável.

Na última década, dezenas de estudos clínicos tem sido conduzidos para determinar eficácia e segurança da administração de **PEA BioActive®** em quadros e síndromes dolorosas, algumas revisões sistemáticas têm auxiliado a compilar estas proposições terapêuticas e os resultados destas revisões foram compilados abaixo:

GABRIELSSON, 2016³⁶

Tipo de Estudo	N	Quadro clínico	Dosagem	Tempo	Resultado	RA
Duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico, placebo	636 (1/3 placebo)	Lombalgia	300 mg, 1 ou 2 vezes ao dia	21 dias	600 mg superior a 300 mg. Ambos superiores ao placebo	Nenhum reportado
Observacional, prospectivo, coorte	610	Dor crônica diferentes etiologias	1200 mg ao dia por 3 semanas e 600 mg ao dia por 4 semanas	49 dias	Significativa redução dor	Nenhum reportado
Não randomizado, não controlado (adição ao tratamento padrão)	118, sendo que 54 receberam apenas o tratamento padrão	Lombalgia	600 mg	30 dias	Significativo aumento da redução da dor após adição	Nenhum reportado

Duplo-cego, randomizado, controlado, placebo	111 (1/3 placebo)	Lombociatalgia	300 mg, 1 ou 2 vezes ao dia	21 dias	Significativo aumento da redução da dor após adição	Nenhum reportado
Observacional	80	Fibromialgia	600 mg ao dia por 1 mês e 300 mg ao dia por 2 a 3 meses	6 meses	Significativa redução da dor após adição	Nenhum reportado
Randomizado, duplo-cego, placebo	61 (1/3 placebo e 1/3 celecoxib)	Dor pélvica crônica	800 mg ao dia	3 meses	Redução de dor superior ao placebo comparável ao celecoxib	Nenhum reportado no grupo com PEA
Prospectivo, coorte	47	Dor endometriótica	800 mg ao dia	90 dias	Significativa redução da dor	Nenhum reportado
Randomizado, controlado	30 (1/2 acupuntura)	Radiculopatia	600 mg	120 dias	Maior redução da dor comparada a acupuntura isolada	Nenhum reportado
Aberto	30	Dor neuropática diabética ou traumática	1200 mg ao dia	40 dias	Significativa redução da dor	Nenhum reportado
Randomizado, simples-cego	30	Dor pós extração do 3º. molar	600 mg ao dia	15 dias	Significativa redução da dor pós-operatória	1 caso de sonolência 1 caso de palpitação
Aberto	30	Dor neuropática de diferentes tipos	600 mg ao dia	45 dias	Significativa redução da dor	Nenhum reportado
Aberto	30	Neuropatia diabética periférica	600 mg ao dia	60 dias	Significativa redução da dor	Nenhum reportado
Controlado	26	Síndrome do túnel do carpo (STC)	600 mg ou 1200 mg ao dia	30 dias	Significativa melhora da dor e desconforto	Nenhum reportado
Triplo-cego, randomizado, controlado	24 (1/2 ibuprofeno)	Dor inflamatória temporomandibular	900 mg ao dia por 7 dias e 600 mg ao dia por mais 7 dias	14 dias	Melhora significativamente superior no grupo com PEA	Nenhum reportado
Aberto	20	Neuropatia induzida por quimioterapia	600 mg ao dia	60 dias	Significativa melhora da dor	Nenhum reportado
Piloto aberto	4	Dor pélvica crônica associada a endometriose	400 mg ao dia	90 dias	Significativa melhora da dor	Nenhum reportado
Relato de caso	7	Neuropatia crônica idiopática	1200 mg a 200 mg ao dia	Semanas a meses	Significativa melhora da dor em todos	Nenhum reportado
Relato de caso	1	SDRC tipo I	1200 mg ao dia (associado a cetamina)	2 meses	Redução da intensidade da dor	Nenhum reportado
Relato de caso	1	Esclerose múltipla e dor neuropática central	1200 mg ao dia (com acupuntura)	9 meses intermitente	Redução da intensidade da dor	Nenhum identificado
Relato de caso	1	Neuralgia do nervo pudendo	900 mg ao dia	1 ano	Melhora da neuralgia e sintomas associados	Nenhum reportado
Duplo cego com placebo	110	Dor Pélvica	400 mg	10 dias	Melhora da dor	Nenhum reportado

Aberto	30	Dor pélvica crônica	800 mg (isolado ou associado a terapia hormonal)	180 dias	Melhora da dor	Nenhum reportado
Aberto randomizado controlado	40	Síndrome túnel do carpo e neuropatia diabética	1200 mg/dia (ou nenhum tratamento)	60 dias	Melhora da dor	Nenhum reportado
Aberto randomizado controlado	50	Síndrome túnel do carpo pre e pós-operatório	1200 mg/dia (ou nenhum tratamento)	60 dias	Melhora da dor	Nenhum reportado
Controlado randomizado.	20	Pós choque	1200 mg ao dia (associado a fisioterapia ou fisioterapia sozinha)	60 dias	Melhora da dor	Nenhum reportado
Controlado duplo cego randomizado	27	Esclerose múltipla	600 mg	1 ano	Melhora da dor	Nenhum reportado
Randomizado, simples-cego	44 (1/2 <i>Serenoa repens</i> , 1/2 PEA + ácido alfa lipoico)	Prostatite, síndrome de dor pélvica crônica	600 mg + 600 mg de ácido alfa lipoico	12 semanas	Melhora da dor	Nenhum reportado
Relato de caso	1	Cefaleia numular	600 mg ao dia + topiramato 25-50 mg ao dia	5 meses	Melhora da dor	Nenhum reportado
Relato de caso	1	Vulvodínia e proctodínia	400 mg 3 vezes ao dia + baclofeno 5% tópico	3 meses	Melhora da dor	Nenhum reportado
Aberto	8	Neuralgia pós-herpética	1% em creme aplicado nas lesões 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas	Melhora da dor	Nenhum reportado

Conclusões

Os resultados de todas as triagens clínicas, envolvendo no total, cerca de 6.000 pacientes demonstraram a redução da intensidade de dor e a ausência de efeitos adversos. Portanto, **PEA BioActive®** representa uma nova estratégia terapêutica no manejo da dor crônica e dor neuropática associada com a neuroinflamação, geralmente bem tolerado nas populações pesquisadas, sem nenhum efeito adverso específico reportado.

Doenças Neurodegenerativas

A maior parte das pesquisas com PEA está relacionada ao manejo da dor e condições inflamatórias periféricas, enquanto ainda são muito poucas pesquisas com objetivo de avaliar possíveis efeitos benéficos em patologias relacionadas ao SNC.

Doença de Alzheimer

Estudos pré-clínicos têm demonstrado que o **PEA BioActive®** pode ser um potencial agente terapêutico em doenças que provocam neurodegeneração. Tem demonstrado potencial efeito neuroprotetor em modelos de Doença de Alzheimer (DA).

A neuroinflamação e a disfunção sináptica em DA tem sido originalmente considerada um epifenômeno com inflamação e alteração na neurotransmissão, ocorrendo quando neurônios danificados provocam alterações na glia e mudanças na biologia neuronal. Atualmente está claramente estabelecido que a fisiopatologia da DA inclui também interações com mecanismos imunológicos no SNC. A neuroinflamação na DA está predominantemente relacionada com a microglia e astrogliia residentes no SNC e com macrófagos perivasculares.

As respostas inflamatórias regionais caracterizam o SNC na DA, com depósito de β -amiloide associada com o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, proteínas de fase aguda e componentes do complemento, com sinais de microglia ativada e astrócitos reativos. De acordo com este cenário, estudos neuropatológicos em cérebros humanos, demonstrando a ativação das células gliais, principalmente microglia e astrócitos, tem corroborado com estudos da DA em modelo animal nos quais a superprodução de sinais pro-inflamatórios pelas células gliais deflagra a cascata neurodegenerativa. Por outro lado, evidências indicam que também o estresse oxidativo e a disfunção sináptica são eventos precoces na DA.

Assim a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a disfunção sináptica são partes integrantes da patogênese da DA.

Neste contexto, a sinalização endocanabinoide e compostos canabinomiméticos tem demonstrado modular os principais processos patológicos durante fase precoce da DA, como desnaturação de proteínas, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Entre estes compostos, **PEA BioActive®** tem atraído muita atenção porque exerce uma função local anti lesão através da modulação negativa de mastócitos e protege neurônios de excitotoxicidade por vários mecanismos. (ver Imagem 02.)

Os achados descritos aliados aos mecanismos celulares e moleculares descobertos e descritos na última década sugerem fortemente que **PEA BioActive®** poderia exercer promissoras funções protetoras contrapondo a neuroinflamação e neurodegeneração. A habilidade de **PEA BioActive®** de interagir sinergicamente por vários mecanismos é atribuída as propriedades únicas deste ingrediente nutracêutico em relação a outros fármacos anti-inflamatórios convencionais.

Não existem ainda dados clínicos sobre os efeitos benéficos de **PEA BioActive®** em DA, porém em um estudo de caso, um paciente de 67 anos com distúrbio cognitivo moderado foi tratado com doses altas por 9 meses, com 3 meses de tratamento já apresentou melhora no quadro e com 9 meses estava praticamente normal.

Doença de Parkinson

Um estudo clínico com 30 pacientes com Parkinson utilizando Levodopa, passaram a receber **PEA BioActive®** na dose de 600 mg ao dia em associação e após 1 ano demonstraram significativa redução na progressão da doença e na incapacidade física.

Depressão

A maioria dos antidepressivos apresentam um limitado índice de resposta e um importante atraso no estabelecimento da ação, por esses motivos é uma área de constantes pesquisas de novos alvos farmacológicos antidepressivos.

Evidências pré-clínicas têm demonstrado que o sistema endocanabinoide tem importante papel na modulação do humor e resposta ao estresse. O nutracêutico PEA tem como alvos farmacológicos não apenas o receptor PPAR-alfa, mas também o GPR55, um receptor canabinoide não CB1 / CB2, pertencente ao sistema endocanabinoide. O PEA endógeno encontra-se aumentado em situações de estresse e em um estudo clínico randomizado, a suplementação de **PEA BioActive®** em associação a terapia com Citalopram, indicou o estabelecimento da ação antidepressiva mais rápido no grupo com a adoção do nutracêutico. Este resultado demonstra efeito antidepressivo promissor de **PEA BioActive®** embora mais estudos sejam necessários para o estabelecimento de seu potencial como modulador de humor e biomarcador de depressão.

Coadjuvante no Transtorno do Espectro do Autista (TEA)

A inflamação assim como a excitotoxicidade do glutamato tem sido considerada pela participação na propagação do transtorno do espectro autista (TEA). **PEA BioActive®** é um endocanabinóide que previne a toxicidade glutamatérgica e também inibe a resposta inflamatória.

Khalaj M. e colaboradores, publicaram em 2018 um primeiro estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado em grupo-paralelo, realizado por com 70 crianças com idades entre 4 e 12 anos com sintomas moderados a severos de irritabilidade que avaliou a associação de PEA na dose de 600 mg 2 vezes ao dia, ao tratamento estabelecido com Risperidona, por 10 semanas. Os resultados demonstraram significativa melhora no grupo utilizando a PEA associado em comparação ao grupo controle, especialmente nos parâmetros de irritabilidade e hiperatividade.

De acordo com o estudo de Aron A. e colaboradores, publicado em 2019, foi observado níveis mais baixos de endocanabinóides como AEA, OEA (N-oleoiletanolamina), e PEA em amostras de soro de 93 crianças com TEA em comparação com amostras de neurotípicos correspondentes ao grupo controle. Essas descobertas estão de acordo com os resultados de numerosos estudos anteriores em modelos animais de TEA e estudos iniciais em humanos.

Recentemente em 2021, Colizzi M. e colaboradores publicaram a primeira revisão sistemática de todos os estudos que exploram os correlatos biocomportamentais do PEA no transtorno do espectro do autismo (TEA) em humanos e animais. Como resultado da suplementação de PEA em humanos como monoterapia e terapia adicional à medicação antipsicótica demonstrou reduzir a gravidade geral do autismo melhorando a linguagem expressiva (o que a criança diz) e fala inadequada (como a criança fala), além de modular o comportamento atípico e a resposta imune. Da mesma forma, a suplementação de PEA em diferentes modelos animais de autismo e condições relacionadas foi sugerida como eficaz na melhoria de comportamentos sociais e não sociais, bem como na modulação de uma série de processos neurobiológicos, incluindo neuroinflamação, neurotrofia, apoptose, neurogênese, neuroplasticidade, neurodegeneração, função mitocondrial e atividade da microbiota. Possivelmente essas respostas ocorrem através da ativação do PPAR- α .

Permeabilidade intestinal

PEA modula a permeabilidade intestinal em condições normais e condições inflamatórias. PEA diminui a permeabilidade, ou seja, aumenta a resistência via PPAR- α . Os níveis celulares de PEA é aumentado nas células epiteliais intestinais em resposta à inflamação, o que pode limitar o aumento da permeabilidade associada à inflamação. Os efeitos benéficos sobre a permeabilidade intestinal podem, pelo menos parcialmente, fundamentar o efeito protetor da PEA em danos intestinais recentemente observada em estudos pré-clínicos.

PEA BioActive® representa uma nova gama de abordagens terapêuticas contra vários distúrbios intestinais associados ao aumento da permeabilidade intestinal, incluindo doença inflamatória intestinal e a isquemia intestinal aguda associada a choque circulatório.

Endometriose: Dor pélvica e qualidade de vida

A endometriose afeta aproximadamente 10–20% das mulheres em idade reprodutiva, causando dor e infertilidade. Além disso, esta doença crônica afeta de maneira importante a qualidade de vida, bem como a saúde sexual e psicológica. Nos últimos anos, surgiram evidências experimentais e clínicas consideráveis para apoiar o envolvimento dos mastócitos na dor associada à endometriose.

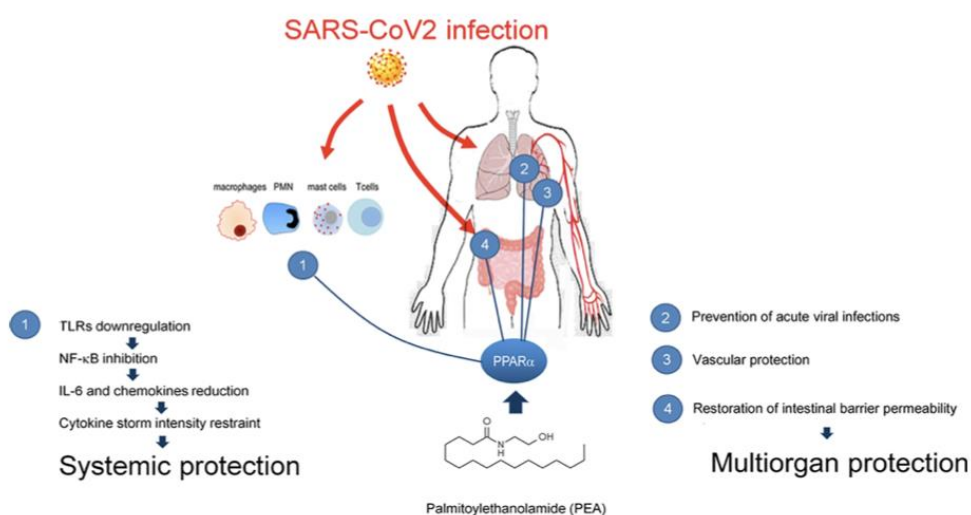
A PEA é uma amida de ácido graxo endógena pertencente à família das etanolamidas de ácidos graxos, que desempenha um papel na resolução de processos inflamatórios pela modulação negativa da ativação dos mastócitos e pelo controle do comportamento da microglia. Outro elemento importante na fisiopatologia da endometriose é o estresse oxidativo, provavelmente envolvido no crescimento e adesão das células endometriais na cavidade peritoneal e conseqüente aparecimento da doença.

O presente estudo mostra que o tratamento com palmitoiletanolamida ultra micronizada (um-PEA) seguido de palmitoiletanolamida / polidatina co-micronizada m(PEA / PLD) em pacientes com endometriose sintomática leva a uma redução significativa na intensidade dos sintomas dolorosos e melhora na qualidade de vida e bem-estar psicológico.

O estudo indica a eficácia e segurança de um-PEA no tratamento da sintomatologia da endometriose. Sua administração a pacientes que não estavam recebendo nenhuma terapia padrão proporcionou uma melhora significativa nos sintomas de dor, na qualidade de vida e no bem-estar psicológico. Dada a sua eficácia e ausência de eventos adversos, **PEA BioActive®** pode ser uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento da sintomatologia da endometriose, em particular para pacientes que não podem receber terapia hormonal ou que desejam engravidar.

COVID-19

O COVID-19 (SARS-CoV-2) está perturbando o mundo e são necessárias novas soluções terapêuticas inovadoras para a tentativa de conter essa nova pandemia. Estudos confirmam que nas formas mais graves da doença, ocorre uma tempestade de citocinas com neuroinflamação, colocando a vida do paciente em sério risco, às vezes ficam sequelas duradouras. A PEA é conhecida por possuir propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, o que a torna um candidato ideal a ser administrado nos estágios iniciais da doença.



Fonte: Pesce *et al*, 2020

Imagem 05. atividade multialvo da PEA e o seu potencial na infecção por SARS-CoV2.

PEA está envolvida na homeostase dos mastócitos e, portanto, pode ser de interesse no tratamento sintomático da pneumonia viral. A ação analgésica e anti-inflamatória da PEA parece envolver diferentes fatores moleculares. A PEA inibe a liberação de mediadores de mastócitos pré-formados e recentemente sintetizados, como histamina e TNF- α . Ele pode diminuir a regulação dos mastócitos hiperativos de uma maneira dependente da dose. A PEA reduz a expressão de ciclooxygenase-2 (COX-2) e óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), que desempenham um papel fundamental na regulação da resposta imune à infecção. Em 2013, uma revisão sistemática de ensaios randomizados analisou a eficácia e segurança da PEA no tratamento do resfriado comum e da gripe, estabelecendo seus efeitos protetores no trato respiratório durante infecções virais.

Estudo recente, publicado em abril de 2021, declara que o Food and Drug Administration Agency (FDA) deu permissão para o ensaio clínico de fase 2, em andamento, para avaliar os efeitos de um-PEA em pacientes com COVID-19 hospitalizados. Na Itália, um estudo clínico está em andamento (aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Policlínico Tor Vergata, Roma, protocolo número R.S. 73.20) para avaliar os possíveis efeitos fisiológicos benéficos do um-PEA nos índices inflamatórios em pacientes com COVID-19 assintomáticos e paucissintomáticos.

Até o momento, não há tratamento específico recomendado para COVID-19 e a vacina não está disponível a todos. E por esses motivos, é imprescindível buscar outras estratégias possíveis que possam auxiliar o médico no correto manejo desses pacientes. **PEA BioActive®** representa drogas seguras, muito estudada e bem conhecidas, por tanto pode ser útil no manejo da COVID 19. Obviamente, estudos básicos e clínicos são necessários para avaliar a **PEA BioActive®** na prática clínica atual.

Controle da Dor pós-atividade física intensa

Um dos mecanismos para o estímulo da síntese proteica e hipertrofia são as micro lesões musculares que ocorrem em treinos de força. Essas micro lesões também acarretam inflamação e dor que podem desencadear efeitos negativos como a vontade de não treinar no dia seguinte e a incapacidade de atingir a performance total.

Os efeitos da suplementação com **PEA BioActive®** na redução da inflamação e da dor podem auxiliar numa recuperação mais rápida da musculatura em treinos de força melhorando a performance atlética.

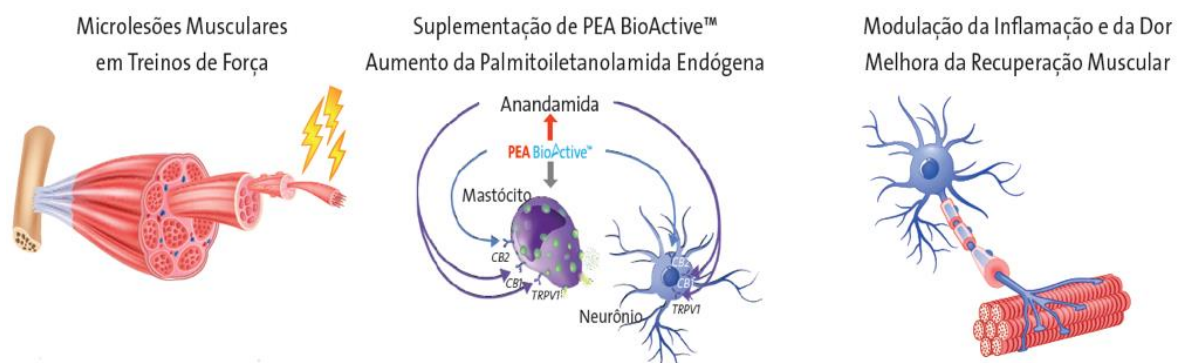
Melhora da Recuperação Muscular

Pouco foi desvendado sobre o potencial do PEA na dor muscular crônica em humanos. Um estudo investigou os níveis de PEA no trapézio de mulheres com dor crônica no pescoço e ombro versus controle. Durante as sessões as voluntárias realizaram 20 minutos de exercícios repetitivos de baixa força para induzir a dor. Nas pacientes com dor foram encontrados níveis maiores de PEA.

Outros estudos confirmaram esses resultados através de intervenções com exercícios mais longos. Recentemente também foi reportado que a anandamida e o PEA circulantes aumentam em resposta aos exercícios agudos.

Benefícios em Treinos de Força

Ocorrência de Microlesão Necessária para a Hipertrofia Muscular, porém com Redução da Dor.



Indicações

- Atletas
- Bodybuilders
- Crossfitters
- Dançarinos

Medicina Veterinária

Estratégia Terapêutica na Modulação da Inflamação e da Dor

Mesmo que a palmitoiletanolamida seja uma substância endógena produzida por todos os mamíferos para modular a inflamação e a dor, os pets podem necessitar da suplementação de **PEA BioActive®** para ajudá-los. A prática clínica por mais de 30 anos na Europa e diversos estudos apresentam um excelente perfil de segurança e tolerância.

A fisiologia e o controle da dor em pequenos animais são motivos de grande interesse para os médicos veterinários. **PEA BioActive®** demonstrou possuir ação anti-inflamatória e analgésica em diversos modelos experimentais. Os resultados promissores trazem uma alternativa para o controle da dor em humanos e animais.

Propriedades

- Modulação da inflamação e da dor.

Indicações

- Dores crônicas.
- Inflamações cutâneas.

Posologia

Pode-se iniciar com 10 mg/ kg/ dia até ~30 mg/kg/dia.

Cães:

Até 10 kg: 400 mg/ dia

De 10 kg – 25 kg: 800 mg/ dia

Mais de 25 kg: 1200 mg/ dia

Gatos:

Até 3 kg: 100 mg/dia

Mais de 3 kg: 200 mg/dia

Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Não aplicável.

pH Estabilidade (produto final): Não aplicável.

Solubilidade: Pouco solúvel em água

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Cápsulas Vegetais, SyrSpend® SF, SaltStable™, PentraPet™.

Orientações Farmacotécnicas:

SaltStable™ ou PentraPet™:

- Utilizar qs de Transcutol® P como agente solubilizante.

SyrSpend® para Suspensão Oral:

- 5% de SyrSpend® SF PH4 Dry
- Conservante
- Aroma
- Qsp água purificada

SyrSpend® para Pasta Oral:

- Até 10% de SyrSpend® SF PH4 Dry

- Conservante
- Aroma
- Qsp água purificada

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Não encontrado na literatura pesquisada.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Temperatura ambiente

Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia:

Fórmula em cápsulas: De acordo com o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, mantendo sempre o produto final em ambiente fresco e seco.

Fórmula com SaltStable™ ou PentraPet™: De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final em temperatura ambiente, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Fórmula com SyrSpend® para Suspensão Oral: Com base no capítulo 795 da USP [USP 2015] recomendamos o uso de um prazo de validade máximo de 14 dias e o armazenamento no refrigerador (2°C a 8°C).

Formulações

Uso Transdérmico

DOR CRÔNICA NEUROPÁTICA

(Neuralgia pós-herpética, dor neuropática induzida por quimioterapia, síndrome de dor regional complexa (SDRC), neuropatia diabética, dor central pós-trauma, neuropatia periférica, dor em membro amputado, dor orofacial (ATM), síndrome túnel carpal)

Exemplo 1

Cloridrato de Cetamina	25mg
Cloridrato de Ciclobenzaprina	10mg
PEA BioActive®	20mg
Lidocaína Base	10mg
Gabapentina	60mg
SaltStable LS Advanced™	Qsp 1mL

Posologia: Aplicar 1 mL ou 2 mL (frasco dosador) na área afetada conforme orientação médica.
Mandar 50 mL.

Exemplo 2

PEA BioActive®	20mg
Cloridrato de Cetamina	25mg
SaltStable LS Advanced™	qsp 1mL

Posologia: Aplicar 1 mL ou 2mL (frasco dosador) na área afetada conforme orientação médica.
Mandar 50 mL

DOR CRÔNICA MUSCULO ESQUELÉTICA

(Dor radicular, dor musculoesquelética, osteoartrite, artrite reumatoide, artrite crônica juvenil, reumatismo tecidos moles, espondilite anquilosante, artrite psoriática)

Exemplo 1	
PEA BioActive®	20mg
Cloridrato de cetamina	25mg
Ibuprofeno	30mg
Cloridrato de Ciclobenzaprina	10mg
SaltStable LS Advanced™	qsp 1mL
Posologia: Aplicar 1 mL ou 2 mL (frasco dosador) na área afetada conforme orientação médica. Mandar 50 mL.	

Exemplo 2	
Cetoprofeno	25mg
PEA BioActive®	20mg
Cloridrato de cetamina	25mg
SaltStable LS Advanced™	qsp 1mL
Posologia: Aplicar 1 mL ou 2mL (frasco dosador) na área afetada conforme orientação médica. Mandar 50mL.	

FIBROMIALGIA

Exemplo 1	
Gabapentina	50mg
Cloridrato de cetamina	25mg
PEA BioActive®	20mg
SaltStable LS Advanced™	qsp 1mL
Posologia: Aplicar 1 mL ou 2 mL (frasco dosador) na área afetada conforme orientação médica. Mandar 50 mL	

SaltStable LS Advanced™

O Veículo Transdérmico para o Manejo da Dor

A Fagron, detentora da expertise nos tratamentos transdérmicos e personalizados, disponibiliza SaltStable LS Advanced™, um veículo transdérmico especialmente desenvolvido para o tratamento da dor. É capaz de transportar 8 princípios ativos diferentes na mesma formulação, sem alterar a viscosidade ou a estabilidade, proporcionando ao paciente um tratamento mais eficiente e personalizado. É uma base transdérmica pioneira que pode carrear até 40% de princípios ativos diversos e seu mecanismo transdérmico promove uma penetração rápida, eficiente e constante dos ingredientes ativos, garantindo o sucesso da terapia de forma segura, proporcionando assim maior adesão ao tratamento.

Uso Oral

DOR CRÔNICA NEUROPÁTICA

Exemplo 1	
PEA BioActive®	300 mg
Gabapentina	300 mg
Cápsula Vegetal	1 dose
Posologia: Administrar 1 dose 3 vezes ao dia, por 40 dias, ou conforme orientação do prescritor.	

Exemplo 2

PEA BioActive®	600 mg
Cloridrato de Ciclobenzaprina	15 mg
Cápsula Vegetal	1 dose

Posologia: Administrar 1 dose 2 vezes ao dia, por 30 dias, ou conforme orientação do prescritor.

DOR CRÔNICA MUSCULO ESQUELÉTICA

Exemplo 1

PEA BioActive®	300 mg
Cloridrato de Ciclobenzaprina	10 mg
Baclofeno	10 mg
Cápsula Vegetal	1 dose

Posologia: Administrar 1 dose 3 vezes ao dia, por 7 dias e 2 cápsulas o dia, por mais 7 dias ou conforme orientação do prescritor.

Exemplo 2

PEA BioActive®	300 mg
Ibuprofeno	200mg
Cápsula Vegetal	1 dose

Posologia: Administrar 1 dose 2 vezes ao dia por 30 dias ou conforme orientação do prescritor

FIBROMIALGIA

PEA BioActive®	600 mg
<i>Boswellia serrata</i> Extrato Seco	150 mg
Cápsula Vegetal	1 dose

Posologia: Administrar 1 dose 2 vezes ao dia, por 6 meses, ou conforme orientação do prescritor.

ENDOMETRIOSE

Exemplo 1

PEA BioActive®	400 mg
Miodesin™	500mg
<i>Pinus pinaster</i> Extrato Seco	100 mg
Cápsula Vegetal	1 dose

Posologia: Administrar 1 dose 2 vezes ao dia, por 90 dias, ou conforme orientação do prescritor.

Exemplo 2

PEA BioActive®	50mg/ml
Sorbato de Potássio	0,2%
Aroma	qs
Suspensão com SyrSpend® SF PH4 Dry 5%	Qsp 1 mL

Posologia: Administrar 12ml ao dia ou conforme orientação médica

Uso Veterinário

ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS (para cães e gatos)

Exemplo 1 (Cães)

PEA BioActive®	50 mg/mL
Sorbato de Potássio	0,2%
Aroma	qs
Suspensão com SyrSpend® SF PH4 Dry 5%	qsp 1 mL

Posologia: Administrar 8 mL ao dia para cães até 10 kg, 16 mL ao dia para cães entre 10-25 kg e 24 mL ao dia para cães acima de 25 kg ou conforme orientação do médico veterinário.

Exemplo 2 (Gatos)

PEA BioActive®	100 mg/mL
Sorbato de Potássio	0,2%
Aroma	qs
Pasta com SyrSpend® SF PH4 Dry 8%	qsp 1 mL

Posologia: Administrar 1 mL ao dia para gatos de até 3 kg e 2 mL ao dia para gatos acima de 3 kg ou conforme orientação do médico veterinário.

Exemplo 3 (Cães e gatos)

PEA BioActive®	2%
PentraPet™	qsp 50 g

Posologia: Aplicar nas áreas inflamadas ou dolorosas ou conforme orientação do médico veterinário.

SyrSpend® SF: Tecnologia única para o preparo de suspensões homogêneas e de pastas que garantem uniformidade e exatidão de doses durante todo o tratamento. Em conformidade com os mais altos padrões de qualidade farmacêutica, SyrSpend® SF é distribuído globalmente pela Fagron. Foram realizados e publicados em periódicos farmacêuticos múltiplos estudos de estabilidade, sendo compatível com uma grande quantidade de fármacos. Não contém conservantes e a segurança na seleção dos ingredientes ajudam a minimizar efeitos adversos e reações alérgicas promovidos por determinados excipientes presentes em formulações convencionais. É possível a formulação de suspensões, bem como de pastas orais, facilitando a administração de fármacos e otimizando os tratamentos.

PentraPet™: É um creme evanescente branco, de característica não oleosa, isento de odores desagradáveis e sem residual pegajoso, favorecendo a adesão dos pets. A entrega do fármaco na corrente sanguínea ocorre através da permeação transdérmica por via transcelular e similaridade fosfolípídica.

Referências Bibliográficas

1. Dossiê Técnico do Fabricante.
2. Artukoglu BB, et al. **Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis.** Pain Physician. 2017 Jul;20(5):353-362.
3. Bacci C, et al. **Randomized splitmouth study on postoperative effects of palmitoylethanolamide for impacted lower third molar surgery.** ISRN Surg 2011; 2011: 917350.
4. Beggiano S.; et al.; **Palmitoylethanolamide (PEA) as a potencial therapeutic agent in Alzheimer's disease;** Frontiers in pharmacology, 2019; 10:821
5. Bettoni I, et al. **Non-neuronal cell modulation relieves neuropathic pain: Efficacy of the endogenous lipid palmitoylethanolamide.** CNS Neurol Disord Drug Targets 2013; 12:34-44.
6. Bonfá L, et al. **Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos.** Revista Brasileira de Anestesiologia. V. 58, n. 3, p. 267-279, 2008.
7. Britti D, et al. **A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models.** BMC Vet Res. 2017 Aug 2;13(1):229.
8. Calignano A, et al. **Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide.** Eur J Pharmacol 2001; 419: 191–8.
9. Calignano A, et al. **Control of pain initiation by endogenous cannabinoids.** Nature 1998; 394:277-281.
10. Canteri L, et al. **Riducción del consumo de antiinflamatorios y analgésicos en el tratamiento del dolor neuropático crónico en pacientes afectados por lombosciatalgia de tipo compresivo y en tratamiento con Normast® 300mg.** Dolor 2010; 25: 227–34.
11. Cerrato S, et al. **Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNFalpha release from canine skin mast cells.** Vet Immunol Immunopathol 2010; 133:9-15.
12. Chirchiglia D, et al. **Administration of palmitoylethanolamide in combination with topiramate in the preventive treatment of nummular headache.** Int Med Case Rep J. 2016 Jul 18;9:193-5.
13. Chiurchiù V, et al. **Detailed characterization of the endocannabinoid system in human macrophages and foam cells, and anti-inflammatory role of type-2 cannabinoid receptor.** Atherosclerosis. v. 223, n. 1, p. 55-63, 2014.
14. Cobellis L, et al. **Effectiveness of the association micronized NPalmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158: 82–6.
15. Coburn A, et al. **Nutrition as a conditioning factor in the rheumatic state.** American Journal of Diseases of Children. v.65, n.5, p. 744-756,1943.
16. Cocito D, et al. **Short-term efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in peripheral neuropathic pain.** Pain Res Treat 2014; 2014: 854560.
17. Conigliaro R, et al. **Use of palmitoylethanolamide in the entrapment neuropathy of the median in the wrist.** Minerva Med 2011; 102: 141–7.
18. Console-Bram L, et al. **Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles.** Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. V.38, n.1, p.4-15, 2012.
19. Costa B, et al. **The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: Involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors.** Pain 2008; 139:541-550.
20. Crestani F, et al. **La palmitoilethanolamide micronizzata aumenta l'analgesia da agopuntura nel dolore da radicolopatia: studio pilota.** G Ital Med Riabil MR 2013; 1: 49–54.
21. D'Agostino G, et al. **Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF-κB nuclear signalling in dorsal root ganglia.** Eur J Pharmacol 2009; 613: 54–9.
22. De Filippis D, et al. **Palmitoylethanolamide reduces granuloma-induced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats.** Mol Pain 2011; 10:3.
23. Degenhardt BF, et al. **Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: A pilot study.** J Am Osteopath Assoc 2007; 107:387-400.
24. De Gregorio D.; et al; **Role of Palmitoylethanolamide (PEA) in depression: Translational evidence;** Journal of Affective Disorders, 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.117>
25. Del Giorno R, et al. **Palmitoylethanolamide in fibromyalgia: results from prospective and retrospective observational studies.** Pain Ther 2015; 4: 169–78.
26. Desio P. **Associazione tra pregabalin e palmitoilethanolamide per il trattamento del dolore neuropatico.** Pathos 2010; 4: 9–14.
27. Devane WA, et al. **Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain.** Molecular Pharmacology. v.34, n. 5 , p.605–13, 1988.
28. Devane WA. **Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor.** Science 258 (5090), 1946–1949, 1992.

29. 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; (e-Pub only)
30. Dominguez CM, et al. **N-Palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica.** *Pain Manag* 2012; 2: 119–24.
31. Esposito E, et al. **Palmitoylethanolamide is a new possible pharmacological treatment for the inflammation associated with trauma.** *Mini Rev Med Chem* 2013; 13:237-255.
32. Facci L, et al. **Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:3376-3380.
33. Farquhar-Smith W, et al. **Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB1 and CB2-like receptors.** *Pain* 2002; 97: 11–21.
34. Franklin A, et al. **Palmitoylethanolamide increases after focal cerebral ischemia and potentiates microglial cell motility.** *J Neurosci* 2003; 23:7767-7775.
35. Freitag CM, et al. **Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate neuropathic pain: a link to chemokines?** *Front Cell Neurosci* 2014; 8.
36. Gabrielsson L, et al. **Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy.** *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Oct;82(4):932-42.
37. Gatti A, et al. **Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogenesis.** *Pain Med* 2012; 9: 1121–30.
38. Ghafouri N, et al. **High levels of N-palmitoylethanolamide and N-stearoylethanolamide in microdialysate samples from myalgic trapezius muscle in women.** *PLoS ONE* 2011;6(11):e27257.
39. Ghafouri N, et al. **Palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide levels in the interstitium of the trapezius muscle of women with chronic widespread pain and chronic neck-shoulder pain correlate with pain intensity and sensitivity.** *Pain* 2013; 154:1649-1658.
40. Giammusso B, et al. **The efficacy of an association of palmitoylethanolamide and alpha-lipoic acid in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized clinical trial.** *Arch Ital Urol Androl.* 2017 Mar 31;89(1):17-21.
41. Giugliano E, et al. **The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168: 209–13.
42. Guida G, et al. **La palmitoilethanolamida (Normast®) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: estudio clínicomulticéntrico.** *Dolor* 2010; 25: 35–42.
43. Guindon J, et al. **Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain.** *Neuropharmacology.* v. 50, n. 7 , p.814-823, 2006.
44. Guindon J, et al. **Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain.** *Pain.* v.121, p.85-93, 2006.
45. Helyes Z, et al. **Inhibitory effect of anandamide on resiniferatoxin-induced sensory neuropeptide release in vivo and neuropathic hyperalgesia in the rat.** *Life Sci* 2003; 73:2345–2353.
46. Heyman E, et al. **Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans—possible implications for reward and depression.** *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(6):844–51.
47. Ibrahim MM, et al. **CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3093–8.
48. Indraccolo U, et al. **Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 May;150(1):76-9.
49. Indraccolo U, et al. **Micronized palmitoylethanolamide/trans-polydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis.** *Ann Ist Super Sanita.* 2017 Apr-Jun;53(2):125-134.
50. Khalaj M.; et al; **Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy for autism: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial;** *Journal of Psychiatric Research;* 2018, 103; 104-111
51. Keppel Hesselink JM, et al. **New topical treatment of vulvodynia based on the pathogenetic role of cross talk between nociceptors, immunocompetent cells, and epithelial cells.** *J Pain Res.* 2016 Oct 3;9:757-762. eCollection 2016.
52. Keppel Hesselink JM, et al. **Palmitoylethanolamide (PEA) - ‘Promiscuous’ anti-inflammatory and analgesic molecule at the interface between nutrition and pharma.** *PharmaNutrition* 2 (2014) 19–25.
53. Keppel Hesselink JM, et al. **Palmitoylethanolamide, a nutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome.** *J Pain Res.* 2015 Oct 23;8:729-34.
54. Keppel Hesselink JM, et al. **Vulvodynia and proctodynia treated with topical baclofen 5 % and palmitoylethanolamide.** *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Aug;290(2):389-93.
55. Kress M, et al. **Mode of action of cannabinoids on nociceptive nerve endings.** *Exp Brain Res* 2009; 196: 79–88.

56. Kuehl FA, et al. **The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent.** Journal of the American Chemical Society . v.79, n.20 p.5577-5578, 1957.
57. Lan H, et al. **GPR119 is required for physiological regulation of glucagon-like peptide-1 secretion but not for metabolic homeostasis.** J Endocrinol 2009; 201: 219–30.
58. LoVerme J, et al. **The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- α mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide.** Mol Pharmacol 2005; 67: 15–9.
59. Loverme J, et al. **The search for the palmitoylethanolamide receptor.** Life Sciences. v. 77, n. 14, p. 1685-1698, 2005
60. Lowin T, et al. **Anti-inflammatory effects of N-acylethanolamines in rheumatoid arthritis synovial cells are mediated by TRPV1 and TRPA1 in a COX-2 dependent manner.** Arthritis Res Ther 2015; 17: 321.
61. Luongo L, et al. **Palmitoylethanolamide reduces formalin- induced neuropathic-like behaviour through spinal glial/microglial phenotypical changes in mice.** CNS Neurol Disord Drug Targets 2013; 12:45-54.
62. Marini I, et al. **Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain.** J Orofac Pain 2012; 26: 99–104.
63. Masek K, et al. **Prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (Impulsin) in acute respiratory tract infections.** European Journal of Clinical Pharmacology. v.7, n.6, p.415–419, 1974.
64. Mazzari S, et al. **N-(2-hydroxyethyl)hexadecamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation.** Eur J Pharmacol 1996; 300: 227–36.
65. Nestmann E.R. ; **Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA) :lack of toxicity and genotoxic potencial ;** Food Science & Nutrition 2017; 5(2): 292–309
66. Noli C, et al. **Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study.** Vet Dermatol. 2015 Dec;26(6):432-40, e101.
67. Overton H, et al. **Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of smallmolecule hypophagic agents.** Cell Metab 2006; 3: 167–75.
68. Paladini A, et al. **Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis.** Pain Physician. 2016 Feb;19(2):11-24.
69. Peritone AF, et al. **Therapeutic efficacy of Palmitoylethanolamide and its new formulations in synergy with different antioxidant molecules present in diets;** Nutrients, 2019, 11;2175.
70. Petrosino S, et al. **Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats.** Neuropharmacology 2007; 52:415-422.
71. Phan NQ, et al. **Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia.** J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Feb;8(2):88-91.
72. Piomelli D. **The endocannabinoid system: a drug discovery perspective.** Current Opinion in Investigational Drugs, v. 6, n. 7, p. 672-679, 2005.
73. Pisera D. **Fisiologia da Dor. In: OTERO, P. Dor – Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais.** Interbook: São Caetano do Sul, 2005. Cap. 3 ,p. 30-73.
74. Radwan MM, et al. **Isolation and characterization of new cannabis constituents from a high potency variety.** Planta Medica. v.74, p.267–72, 2008.
75. Re G, et al. **Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals.** Vet J. 2007 Jan;173(1):21-30. Epub 2005 Dec 1.
76. Romero TR, et al.**CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists induce peripheral antinociception by activation of the endogenous noradrenergic system.** Anesth Analg 2013; 116:463-472.
77. Romero TRL, et al. **N-palmitoyl-ethanolamine (PEA) induces peripheral antinociceptive effect by ATP-sensitive K⁺ channel activation.** J Pharmacol Sci 2012; 118: 156–60.
78. Santos FRB. **Analgesic and anti-inflammatory effect of palmitoylethanolamide.** Monograph of Expertise Residency in professional healthcare/Veterinary Medicine Federal University of Santa Maria, RS, Brazil. Santa Maria, March 24, 2014.
79. Schifilliti C, et al. **Micronized palmitoylethanolamide reduces the symptoms of neuropathic pain in diabetic patients.** Pain Res Treat 2014; 2014: 849623.
80. Schoenfeld BJ. **The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training.** J Strength Cond Res. 2010 Oct;24(10):2857-72.
81. Seol TK, et al. **Effect of palmitoylethanolamide on inflammatory and neuropathic pain in rats.** Korean J Anesthesiol. 2017 Oct;70(5):561-566.
82. Skaper SD et al. **Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime?** Immunology. 2014 Mar;141(3):314-27.
83. Skaper SD, et al. **Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease-modifying agent in neuropathic pain.** Inflammopharmacology 2014; 22:79-94.
84. Truini A, et al. **Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy.** CNS Neurol Disord Drug Targets 2011; 10: 916–20.

85. Petrosino, Stefania; SCHIANO MORIELLO, Aniello. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries—A Systematic Review. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 24, p. 9526, 2020.
86. GIGANTE, Antonio et al. Sodium chromo-glycate and palmitoylethanolamide: A possible strategy to treat mast cell-induced lung inflammation in COVID-19. **Medical Hypotheses**, v. 143, p. 109856, 2020.
87. RONCATI, Luca et al. Micronized/ultramicronized palmitoylethanolamide (PEA) as natural neuroprotector against COVID-19 inflammation. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, p. 106540, 2021.
88. PESCE, Marcella et al. Phytotherapies in COVID19: Why palmitoylethanolamide?. **Phytotherapy Research**, 2020.
89. Aran, A., Eylon, M., Harel, M. et al. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. **Molecular Autism** 10, 2 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0256-6>
90. Colizzi M, Bortoletto R, Costa R, Zoccante L. Palmitoylethanolamide and Its Biobehavioral Correlates in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Human and Animal Evidence. **Nutrients**. 2021 Apr 18;13(4):1346. doi: 10.3390/nu13041346. PMID: 33919499; PMCID: PMC8073263.
91. Karwad MA, Macpherson T, Wang B, Theophilidou E, Sarmad S, Barrett DA, Larvin M, Wright KL, Lund JN, O'Sullivan SE. Oleoylethanolamine and palmitoylethanolamine modulate intestinal permeability in vitro via TRPV1 and PPAR α . **FASEB J**. 2017 Feb;31(2):469-481. doi: 10.1096/fj.201500132. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27623929
92. Couch DG, Cook H, Ortori C, Barrett D, Lund JN, O'Sullivan SE. Palmitoylethanolamide and Cannabidiol Prevent Inflammation-induced Hyperpermeability of the Human Gut In Vitro and In Vivo-A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Controlled Trial. **Inflamm Bowel Dis**. 2019 May 4;25(6):1006-1018. doi: 10.1093/ibd/izz017. PMID: 31054246.
93. Stochino Loi E, Pontis A, Cofelice V, Pirarba S, Fais MF, Daniilidis A, Melis I, Paoletti AM, Angioni S. Effect of ultramicronized-palmitoylethanolamide and co-micronized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: An open-label pilot study. **Int J Womens Health**. 2019 Aug 12;11:443-449. doi: 10.2147/IJWH.S204275. PMID: 31496832; PMCID: PMC6697671.
94. Noce A, Albanese M, Marrone G, Di Lauro M, Pietroboni Zaitseva A, Palazzetti D, Guerriero C, Paolino A, Pizzenti G, Di Daniele F, Romani A, D'Agostini C, Magrini A, Mercuri NB, Di Daniele N. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA): A New Possible Adjuvant Treatment in COVID-19 patients. **Pharmaceuticals**. 2021; 14(4):336. <https://doi.org/10.3390/ph14040336>