



Literatura técnica

PEA - Palmitoiletanolamida

Uso: Interno

CAS: 544-31-0

Sumário

Introdução	pág. 4
PEA - Palmitoiletanolamida	pág. 5
Mecanismo de ação	pág. 6
Estudos Comprovam	pág. 7
Ficha técnica	pág. 10
Referência bibliográficas	pág. 12

Introdução

A dor crônica afeta entre 20 e 40% da população mundial em algum momento da vida e causa sofrimento, inaptidão ao trabalho e problemas psicossociais.

Um estudo epidemiológico inédito feito pela SBED (Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor) em 2015 incluiu 919 pessoas das cinco regiões do Brasil, entrevistadas por telefone, a partir de uma seleção aleatória do banco de dados do IBGE. Deste total, 42% relataram algum tipo de dor e 37% disseram conviver com dor há pelo menos seis meses, sendo a maior incidência (42%) na região Sul, seguido por Sudeste (38%).

Um dado importante é que exceto no Nordeste, onde os homens (52%) relataram mais o problema, a dor aflige mais as mulheres nas demais regiões, sobretudo no Norte do país (67%). O Sudeste reportou mais dor incapacitante e por longos períodos do que as outras regiões.

Mas, o que é Dor?

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial, podendo ser aguda (duração inferior a 12 semanas) ou crônica (duração superior a 12 semanas), e apresenta mecanismos fisiopatológicos diversos.

A dor é, portanto, uma experiência subjetiva e pessoal, envolvendo aspectos sensitivos e culturais, variáveis de acordo com características socioculturais e psíquicas do indivíduo e do meio em que vive.

Classificação considerando a duração da sua manifestação:

DOR AGUDA: Se manifesta transitoriamente durante um período relativamente curto, de minutos a algumas semanas, associada a lesões em tecidos ou órgãos, ocasionadas por inflamação, infecção, traumatismo ou outras causas. Normalmente desaparece quando a causa é corretamente diagnosticada e o tratamento recomendado corretamente seguido.

DOR CRÔNICA: Duração prolongada, podendo se estender de vários meses a vários anos e que está quase sempre associada a um processo de doença crônica. A dor crônica pode também pode ser consequência de uma lesão já previamente tratada.

DOR RECORRENTE: Apresenta períodos de curta duração que, no entanto, se repetem com frequência, podendo ocorrer durante toda a vida do indivíduo, mesmo sem estar associada a um processo específico.

A dor crônica, em geral, é definida como dor contínua ou recorrente de duração mínima de três meses, com função de alerta, muitas vezes, tem etiologia incerta e não desaparece com o emprego dos procedimentos terapêuticos convencionais, podendo causar incapacidades e inabilidades prolongadas. Devido a sua longa duração, a dor crônica perde a função de sinal de alerta e causa

comprometimento funcional, sofrimento, incapacidade progressiva e custo socioeconômico.

Vários fatores no meio ambiente em que o paciente vive (p. ex., familiares, amigos) podem reforçar comportamentos que perpetuem a dor crônica.

A dor crônica pode provocar ou exacerbar problemas psicológicos (p. ex., depressão, ansiedade). Muitas vezes é difícil diferenciar entre causa e efeito psicológico.

Sinais e Sintomas da Dor Crônica

A dor crônica provoca, com frequência, sinais vegetativos (p. ex., cansaço, distúrbio de sono, diminuição do apetite, perda do paladar por comida, perda ponderal, diminuição da libido, constipação intestinal), que se desenvolvem gradualmente. A dor constante e persistente limita pode causar depressão e ansiedade e interferir em quase todas as atividades. Os pacientes podem se tornar inativos, socialmente afastados e preocupados com a saúde física. O prejuízo psicológico e social pode ser grave, causando ausência de função na prática.

A dor persistente pode ser subdividida segundo sua origem em nociceptiva e neuropática.

- A dor Nociceptiva resulta da ativação direta de nociceptores da pele e outros tecidos em resposta a uma lesão tecidual, acompanhada de inflamação.
- A dor Neuropática ou neurogênica origina-se devido a lesões de nervos periféricos ou do sistema nervoso central.

É importante a descrição de algumas definições correlacionadas à dor e suas formas de percepção:

- Nociceptor: receptor periférico que responde a estímulos nocivos.
- Limiar à dor: a menor intensidade de estímulo que permite ao indivíduo perceber a dor.
- Alodinia: dor que surge como resultado de estimulação não-nociva sobre a pele normal.
- Hiperalgesia: aumento da resposta dolorosa produzida por um estímulo nocivo.
- Hiperalgesia primária: hiperalgesia na região da lesão tecidual.
- Hiperalgesia secundária: hiperalgesia na região que circunda a lesão tecidual.
- Analgesia: redução ou anulação da dor.
- Hiperestesia: sensibilidade aumentada à estimulação.
- Neuralgia ou nevralgia: dor localizada em uma região inervada por nervo específico ou grupo de nervos

PEA - Palmitoiletanolamida

A Palmitoiletanolamida (PEA, N- (2-hidroxiethyl) hexadecamida, ou palmidrol, pertence à família das N-aciletanolaminas (NAEs), uma classe de lipídios endógenos biologicamente ativos. As NAEs, como a anandamida (AEA), palmitoiletanolamida (PEA) e oleoiletanolamida (OEA), fazem parte das amidas de ácidos graxos pertencentes ao Sistema Endocanabinóide.

As NAEs atuam em receptores canabinóides (CB), que quando ativados estão relacionados a efeitos fisiológicos como analgesia, atividade anti-inflamatória e aquisição de memória.

Além dos receptores canabinóides, a ativação de outros alvos farmacológicos pelas NAEs também podem desencadear neuroproteção, como por exemplo, Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). Estudos na área da lipidômica mostraram que ativação de PPAR pode ser utilizada como estratégia terapêutica para condições neuropatológicas que envolvem as doenças neurodegenerativas e transtornos neuropsiquiátricos, agindo principalmente frente à neuroinflamação, por mecanismos anti-inflamatórios característicos desses receptores.

De forma particular, PPAR α está seletivamente expresso em populações neuronais/gliais e é responsável pela modulação de resposta antioxidante, neurotransmissão, neuroinflamação, neurogênese, bem como na proliferação e diferenciação celular.

No contexto das NAEs, estudos relatam que o PEA está envolvido em respostas fisiológicas e patológicas como consolidação de memória e modulação da percepção da dor via ativação de PPAR α .



Figura 1: Estrutura química do PEA

O PEA foi identificado na década de 1950 como sendo um agente anti-inflamatório ativo contido na gema de ovo de galinhas. Nos mamíferos, o PEA é produzido sob demanda a partir da bicamada lipídica sendo amplamente distribuído nos tecidos, incluindo tecido nervoso.

Estudos pré-clínicos e estudos clínicos sugerem que o PEA pode ser potencialmente útil em diversas áreas terapêuticas, incluindo eczema, dor e neurodegeneração e ao mesmo tempo ser essencialmente desprovido de efeitos indesejados em humanos.

Mecanismo de Ação

O PEA reduz reações alérgicas e inflamações bem como exerce função neuroprotetora e antinociceptiva relacionadas a alterações na produção de óxido nítrico, influxo de neutrófilos e expressão de proteínas pró-inflamatórias. As propriedades anti-inflamatórias do PEA estão relacionadas à ativação do receptor PPAR α .

O PEA não se liga nos receptores canabinoides GPR5 e GPR119, receptor vaniloide TRPV1 (receptor transitório vaniloide tipo 1) e o nuclear PPAR α (receptor ativado por peroxisoma), mas estimula indiretamente os efeitos de endocanabinoides, sua ação analgésica se deve a um mecanismo agonista canabinoide endógeno de PPAR α , atuando como um mensageiro lipídico na regulação de inflamação e dor crônica.

O PEA supostamente inibe a liberação de mediadores pró-inflamatórios em mastócitos e reduz o recrutamento e a ativação de mastócitos nos locais de lesão nervosa, eventos associados com efeitos anti-alodínicos e anti-hiperalgésicos na dor neuropática. Além disso, após uma lesão nervosa periférica, bem como após neuroinflamação espinal ou lesão medular, o tratamento com PEA inibiu a ativação das células gliais e o recrutamento de mastócitos na medula espinal, o que contribui ativamente para a diminuição da dor crônica e a sensibilização central e periférica.

O PEA possui ainda um papel importante na supressão da inflamação pela redução da atividade de enzimas pró-inflamatórias como COX, eNOS e iNOS

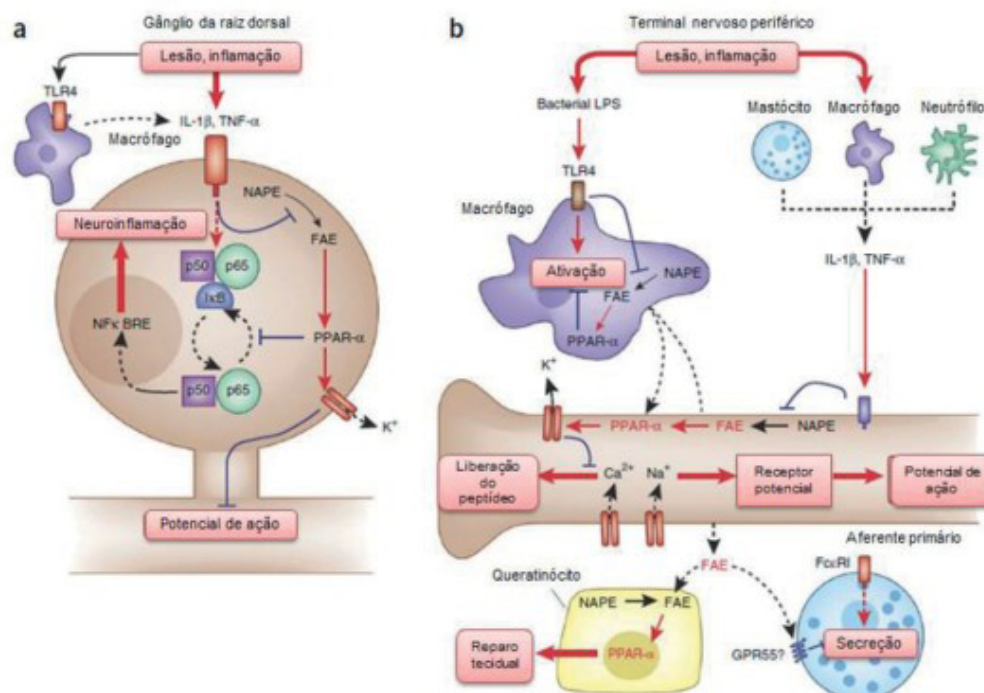


Figura 2: Controle da nocicepção por agonistas endógenos de PPAR α : (a) nos terminais nervosos periféricos de neurónios sensoriais primários; (b) mecanismo de reparo tecidual pelas FAEs mediado por PPAR α (PIOMELLI, D. & SASSO, O., 2014, com adaptações).

Estudos Comprovam

Vários estudos clínicos e pré-clínicos e clínicos demonstraram que o PEA atua efetivamente na redução da inflamação e dor induzida por estímulos agudos e tem apontado sua relevância clínica tanto como um agente analgésico isolado ou como parte de uma abordagem terapêutica.

O efeito da administração do PEA é dose dependente e os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos de PEA foram confirmados em modelos de doenças crônicas inflamatórias e na dor crônica ou neuropática. Nestes modelos, o tratamento crônico com PEA não apenas reduziu a dor, mas também preservou a morfologia periférica nervosa, reduzindo ainda edemas endoneurais.

Tipo de Dor	Tipo de Estudo	Nº de Pacientes	Dosagem	Tempo de Tratamento
Lombalgia	Duplo cego, duas doses, randomizado, controlado m.PEA vs placebo + AINEs quando necessário	636 (1/3 placebo)	1º braço 300mg / dia m.PEA x 21 dias 2º braço 600mg / mPEA x 21 dias + AINEs quando necessário	21 dias
Síndrome do túnel do carpo em pacientes diabéticos	Randomizado controlado aberto	40	PEA vs sem tratamento 1200mg/dia PEA x 60 dias	60 dias
Dor crônica em: Radiculopatia (331) Osteoartrite (54) Herpes Zoster (44) Diab. Neuropatia (32) Ineficiência cirurgica nas costas (76) Oncológico (22) Outras doenças (51)	Observacional	610	1200mg/dia PEA x 21 dias seguidos por 600mg/dia PEA x 30 dias (+ anticonvulsivante, opioide e drogas de resgate*, exceto 90 pacientes)	51 dias
Lombalgia	Não randomizado, não controlado (adição ao tratamento padrão)	118, sendo que 54 receberam apenas o tratamento padrão	600 mg	30 dias
Lombociatalgia	Duplo-cego, randomizado, controlado, placebo	111 (1/3 placebo)	300 mg, 1 ou 2 vezes ao dia	21 dias
Fibromialgia	Observacional	80	600 mg ao dia por 1 mês e 300 mg ao dia por 2 a 3 meses	6 meses
Dor pélvica crônica	Randomizado, duplo-cego, placebo	61 (1/3 placebo e 1/3 celecoxib)	800 mg ao dia	3 meses

Tipo de Dor	Tipo de Estudo	Nº de Pacientes	Dosagem	Tempo de Tratamento
Dor endometriótica	Prospectivo, coorte	47	800 mg ao dia	90 dias
Radiculopatia	Randomizado, controlado	30 (1/2 acupuntura)	600 mg	120 dias
Neuropatia diabética, (23) Neuropatia traumática (7)	Aberto	30	1200 mg ao dia	40 dias
Dor pós extração do siso	Randomizado, simples-cego	30	600 mg ao dia	15 dias
Dor neuropática de diferentes tipos	Aberto	30	600 mg ao dia	45 dias
Neuropatia diabética periférica	Aberto	30	600 mg ao dia	60 dias
Síndrome do túnel do carpo (STC)	Controlado	26	600 mg ou 1200 mg ao dia	30 dias
Dor inflamatória temporomandibular	Triplo-cego, randomizado, controlado	24 (1/2 ibuprofeno)	900 mg ao dia por 7 dias e 600 mg ao dia por mais 7 dias	14 dias
Neuropatia induzida por quimioterapia	Aberto	20	600 mg ao dia	60 dias
Prostatite, síndrome de dor pélvica crônica	Randomizado, simples-cego	44 (1/2 Serenoa repens, 1/2 PEA + ácido alfa lipoico)	600 mg + 600 mg de ácido alfa lipoico	12 semanas
Dor Pós Derrame	Aberto controlado, randomizado, PEA + Fisioterapia vs somente fisioterapia	20	1200mg/dia PEA x 60 dias seguidos por 600mg/dia PEA x 30 dias	90 dias
Esclerose múltipla	Duplo cego, randomizado e controlado, PEA versus placebo	27	600mg/dia PEA x 365 dias	1 ano

Os resultados das triagens foram obtidos através da avaliação da percepção de dor em escala numérica, sendo uma avaliação subjetiva onde pede-se aos pacientes que classifiquem sua dor de 0 a 10 (0 = ausência de dor; 10 = “a pior dor imaginável”). Na EVA, os pacientes criam um sinal representando o grau da dor em uma linha de 10 cm sem identificação, com a extremidade esquerda com os dizeres “sem dor” e a direita com os dizeres “dor insuportável”. A pontuação da dor é a distância em mm desde a extremidade esquerda da linha. Crianças e pacientes com alfabetização deficiente ou problemas de desenvolvimento podem selecionar imagens de faces que vão do sorriso à expressão distorcida pela dor, ou frutas de vários tamanhos para transmitir sua percepção de intensidade da dor. Ao mensurar a dor, o examinador deve especificar um período de tempo (p. ex. “em média durante a última semana”).

Os resultados obtidos demonstram a eficiência do tratamento com a utilização do PEA em todos os casos, é importante ressaltar que a PEA carece de toxicidade aguda e crônica, e não está associado a lesões da mucosa gástrica. Estas características permitiram incluir o PEA em uma nova classe de agentes terapêuticos denominada “Alimento para Finalidades médicas”.

Ficha técnica

Uso recomendado

Interno / 1200 mg ao dia, podendo ser dividido em 3 doses.

Características do ativo

Fórmula Molecular: C18H37NO2

Peso Molecular: 299,50 g/mol

DCB / DCI: IUPAC: N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide.

CAS: 544-31-0

Sinônimos: Palmitoiletanolamida, N-Palmitoiletanolamida.

Principais benefícios

- Gerenciamento da Dor Crônica/Inflamatória;
- Gerenciamento da Dor Neuropática;
- Gerenciamento de Dores Reumáticas;
- Ausência de toxicidade;
- Ausência de Efeitos Colaterais;
- Não causa dependência;

Recomendações farmacotécnicas

Advertências e restrições de uso

USO INTERNO. Evitar contato com os olhos. Em caso de contato com os olhos, enxágue abundantemente com água. Mantenha fora do alcance de crianças.

Recomendações de armazenamento e transporte:

Mantenha o recipiente devidamente fechado em ambiente seco e bem ventilado. Armazenar em temperatura ambiente e proteger contra incidência solar direta.

Lote e validade

Vide embalagem.

Referências bibliográficas

- ARTUKOGLU B.B., et al.; Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis; Pain Physician 2017; 20:353-362.
- 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.
- 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.
- 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.
- CHIRCHIGLIA D.; Administration of Palmitoylethanolamide in combination with Topiramate in the preventive treatment of nummular headache; International Medical Case Reports Journal 2016:9, 193 – 195.
- 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.
- 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.
- DE FILIPPIS D, et al. Palmitoylethanolamide reduces granuloma-induced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats. Mol Pain 2011; 10:3.
- DELLAROZA M.S., et al; Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade - Rev Assoc Med Bras, 2008; 54(1): 36-41.
- DI CESARE MANNELLI L, et al. Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: Pain relief and neuroprotection share a PPAR-alpha mediated mechanism. 2013.
- GABRIELSSON L., et al.; Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy; Br J Clin Pharmacol (2016) 82 932-942.
- 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.
- GIUGLIANO E, et al. The adjuvant uses of N-palmitoylethanolamine and transpodydatin in the treatment of endometriotic pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 168: 209-13.
- HESSELINK J.M.K, et al; Palmitoylethanolamide, a nutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome; Journal of Pain Research 2015:8 729-734.
- LO VERME, J.; ASTARISTA, G.; LA RANA, G.; RUSSO, R.; CALIGNANO, A.; PIOMELLI, D. The Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Mediates the Anti-Inflammatory Actions of Palmitoylethanolamide. Molecular Pharmacology, v.67, p.15-19, 2005.

-
- PAIVA, E. S. COGINOTTI, V. MULLER, C. et al.; Manejo da Dor. Atualização em Reumatologia. Rev Bras Reumatol, v. 46, n.4, p. 292-296, jul/ago, 2006
 - 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; 19:11-24
 - PHAN N.Q.; Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia; JGDG,2010; 8:88-91
 - PIOMELLI, D.; SASSO, O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. Nature Neuroscience, v.17, p.164- 174, 2014.
 - TREEDE RD, RIEF W, BARKE A, AZIZ Q, BENNETT MI, BENOLIEL R, et al.; A Classification of chronic pain for ICD-11. Pain. 2015;156(6):1003-7.

Literatura técnica

PEA - Palmitoiletanolamida

**SIGA-NOS NAS
REDES SOCIAIS**

@irialmag

Irial  **Mag**

+55 11 4671-9200 | 0800 940 3210
contato@irialmag.com.br

www.irialmag.com.br