



Aponte a câmera do seu celular para o QR code e acesse o vídeo do Dr. Felipe Chiodini.

Monografia

# PEAGESIC

SUPLEMENTO ALIMENTAR DE PALMITOILETANOLAMIDA

**Por que este ativo é tão inovador?**

Dr. Felipe Chiodini Machado  
CRM/SP 150.685 | RQE 97.017 | RQE 97.017-1

 **eurofarma**  
sua vida move a nossa

INTRODUÇÃO

CAPÍTULO I

CAPÍTULO II

CAPÍTULO III

CAPÍTULO IV

CAPÍTULO V



**DR. FELIPE CHIODINI MACHADO**  
**CRM/SP 150.685 | RQE 97.017 | RQE 97.017-1**

Médico pela Universidade de São Paulo (USP). Residência médica em anestesiologia e em dor pela USP. Doutor em ciências pela USP. Médico do grupo de dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Coordenador do grupo de dor do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo e do Hospital São Luiz – Unidade Jabaquara.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	3
CAPÍTULO I SISTEMA ENDOCANABINOIDE.....	6
CAPÍTULO II UMA NOVA OPÇÃO PARA ESTIMULAR O SISTEMA ENDOCANABINOIDE: PEA ...	9
CAPÍTULO III EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO USO DA PEA NO CONTROLE DA DOR NOCICEPTIVA ..	11
CAPÍTULO IV EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO USO DA PEA NO CONTROLE DA DOR NEUROPÁTICA E NOCIPLÁSTICA.....	14
CAPÍTULO V PEAGESIC® E A TECNOLOGIA LIPISPERSE® .....	17
CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS .....	19

# INTRODUÇÃO

## Classificação das síndromes dolorosas

A classificação das síndromes dolorosas é essencial para entender seu mecanismo e propor tratamentos eficazes e individualizados para cada paciente. A primeira dessas classificações separa dores entre agudas e crônicas. **O conceito mais recente classifica como dor aguda aquela sentida por menos de 6 semanas e dor subaguda entre 6-12 semanas, sendo dor crônica aquela sentida por mais de três meses.**<sup>1</sup>

Atualmente acredita-se que até 92% dos pacientes sintam dor pós-operatória depois de um procedimento cirúrgico. Contando-se dores moderadas e intensas, há 75% de pacientes com necessidade analgésica significativa após a cirurgia.<sup>2</sup>

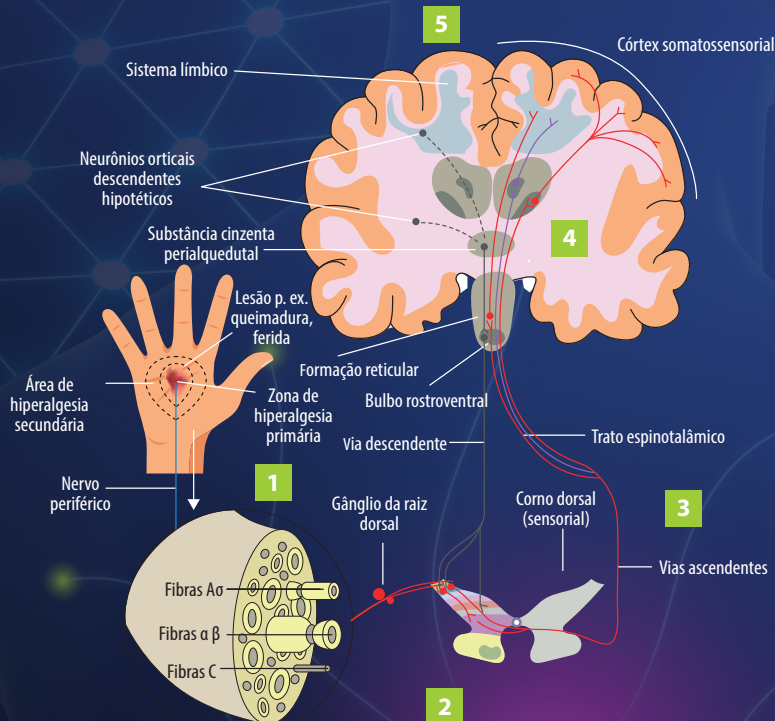
Já a dor crônica tem incidência na população geral estimada em até 30%.<sup>3</sup> Por isso, a dor, de forma geral, é considerada atualmente um problema de saúde pública, dado que pacientes com dor crônica usam

os serviços de saúde em média cinco vezes mais que o restante da população.<sup>3</sup>

## Sistemas envolvidos na transmissão da sensação de dor

Os tratamentos para quadros de dor aguda e crônica levam em conta a fisiopatologia da dor. Por isso, é importante percorrer as vias de dor conhecidas e a importância de novos fármacos para analgesia. Já é conhecido o caminho que um estímulo doloroso percorre desde seu início no local lesionado até sua interpretação como dor no cérebro. Esse processo de transmissão do estímulo doloroso envolve um complexo mecanismo de condução e sinapses entre os neurônios da via da dor<sup>4</sup> (Figura 1).

Alguns fármacos utilizados para reduzir a condução do estímulo doloroso por essa via são os anestésicos locais, gabapentinoides e outros anticonvulsivantes.<sup>5</sup>



1. Estímulo doloroso captado na periferia por neurônios chamados nociceptores (fibras A-δ e C).
2. É conduzido até o corno dorsal da medula, onde faz sinapse com o segundo neurônio da via de dor, especialmente na substância gelatinosa (lâminas I e II).
3. O sinal sobe para o cérebro por vias ascendentes. Na maioria das vezes pelo trato espinotalâmico, localizado no lado contralateral ao de entrada do estímulo.

4. No tálamo, há sinapse entre o segundo e o terceiro neurônios da via da dor.
5. O terceiro neurônio é projetado para áreas cerebrais que vão interpretar o estímulo doloroso de forma objetiva (córtex somatossensorial) e subjetiva (sistema límbico).

Adaptada de: Steeds CE, 2009.<sup>4</sup>

**FIGURA 1.** Caminho de um sinal doloroso.



Também já existem evidências de que o estímulo doloroso, ao longo da transmissão por essas vias, pode ser modulado por outros sistemas endógenos que podem amplificá-lo, gerando maior percepção de dor, ou podem diminuí-lo, gerando menor percepção de dor. Entre os sistemas moduladores que reduzem a intensidade do estímulo estão a via analgésica descendente e interneurônios inibitórios medulares intrassegmentares e heterossegmentares. Entre as alterações que aumentam a intensidade do estímulo estão os mecanismos de sensibilização periférica e sensibilização central. Esse tema é importante, pois é agindo nesses sistemas que é possível reduzir a dor, ou seja, potencializando sistemas que reduzem a intensidade do estímulo e tratando as alterações que aumentam a intensidade do estímulo doloroso. Fármacos que agem na modulação do estímulo são anti-inflamatórios, antidepressivos, opioides, entre outros<sup>4-6</sup> (Tabela 1).

**TABELA 1.** Sistemas que influenciam na condução do estímulo doloroso

SISTEMA	EFEITO NO ESTÍMULO DOLOROSO	MECANISMOS MOLECULARES	ANALGÉSICOS QUE ATUAM NESSE SISTEMA
Via analgésica descendente	Reduz	Estímulo dependente de NA, 5-HT e opioides	Antidepressivos, opioides, alfa-agonistas
Interneurônios inibitórios	Reduz	Sinapses dependentes principalmente de GABA e glicinaz	Baclofeno, benzodiazepínicos
Sensibilização periférica (inflamação)	Amplifica	Aumento de prostaglandinas pró-inflamatórias	Anti-inflamatórios não esteroidais e corticoides
Sensibilização central	Amplifica	Ativação de NMDA ("wind-up") Ativação de células da glia	Cetamina Canabinoides, alguns opioides

Adaptada de: Sun E, et al., 2010; Steeds CE, 2009; Park HJ, et al., 2010.<sup>3-5</sup>

**NA:** noradrenalina; **5-HT:** serotonina ou 5-hidroxitriptamina; **GABA:** ácido gama-aminobutírico; **NMDA:** N-metil D-Aspartato.

**Esse método de tratamento que busca utilizar fármacos com mecanismos diferentes para reduzir a dor em vez de focar a analgesia com mecanismo único é chamado de analgesia multimodal.** Hoje em dia, a analgesia multimodal é um dos pilares mais importantes no tratamento de dores agudas e crônicas.<sup>6</sup> Por isso, novas evidências de fármacos que atuem em sistemas moduladores de dor com baixos efeitos adversos são essenciais para a prática clínica. Os sistemas discutidos anteriormente são habitualmente utilizados como alvo da analgesia multimodal para modulação do estímulo de dor. No entanto, mais recentemente, foi descoberto um novo sistema de modulação da dor, cada vez mais comentado, que é o sistema endocanabinoide.<sup>6,7</sup>

INTRODUÇÃO

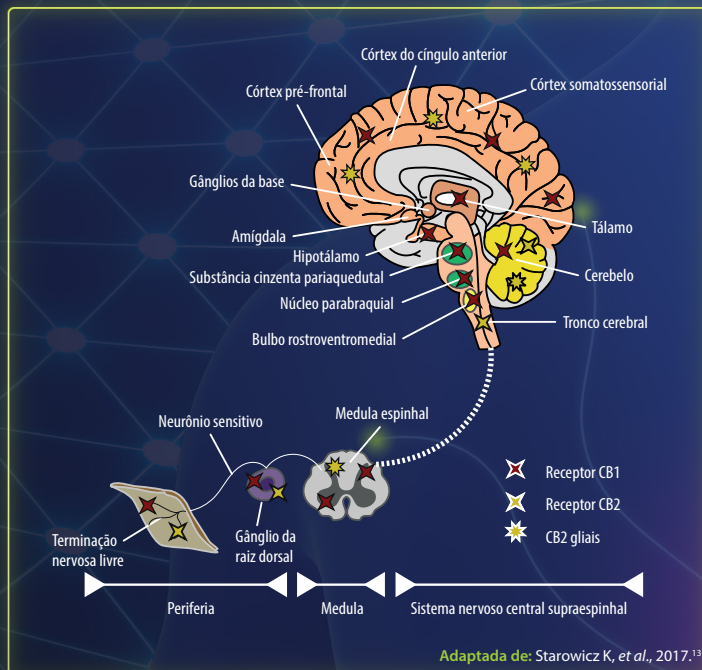
# CAPÍTULO I

## SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Até a década de 1990, as opções de analgesia multimodal se limitavam às discutidas anteriormente. No entanto, em 1964 foi descoberta uma opção de tratamento multimodal da dor: o sistema endocanabinoide. Desde a Antiguidade, a cannabis é utilizada como analgésico;<sup>8</sup> no século XIX, ela começou a ser adotada pela medicina como tratamento para convulsões e dor neuropática.<sup>9</sup> No entanto, só muito mais tarde, com a descoberta do sistema endocanabinoide, seus efeitos começaram a ser estudados pela Ciência.<sup>8</sup>

O sistema endocanabinoide é um sistema de *feedback*, ou retroalimentação. **Sua ativação está relacionada à melhora da dor, redução da inflamação e da ansiedade.** Além disso, esse sistema regula diversos outros processos de homeostase no organismo, entre eles o apetite, o sistema imune, a atividade motora, a coordenação e a memória.<sup>10,11</sup>

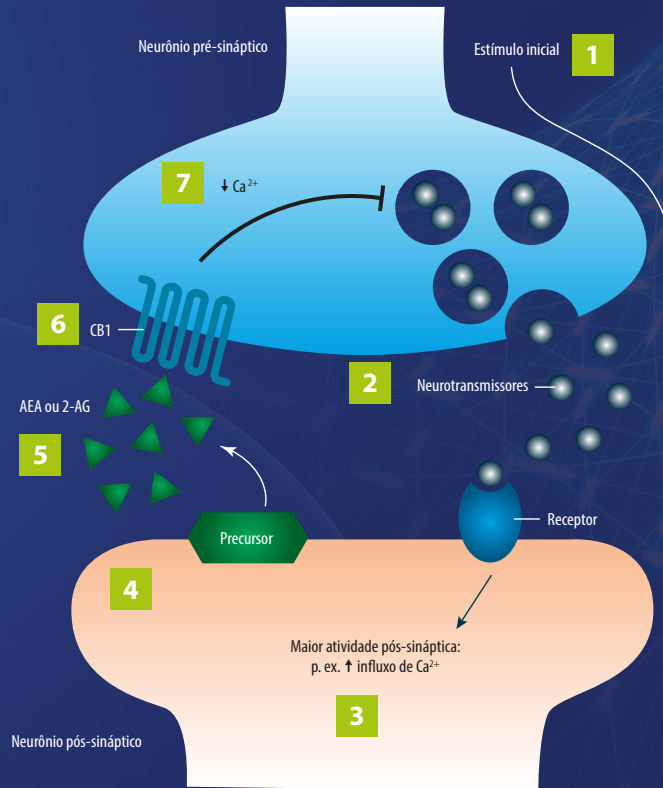
Dada sua ampla atuação, os receptores do sistema endocanabinoide podem ser encontrados em todo o corpo e desempenham funções regulatórias. Os principais receptores são canabinoides do tipo 1 e 2 (CB1 e CB2). Os receptores CB1 e CB2 estão presentes em quase todos os tecidos, com predominância do CB1 no tecido neural e do CB2 nas células imunes<sup>12</sup> (Figura 2).



CB1: canabinoide do tipo 1; CB2: canabinoide do tipo 2.

**FIGURA 2.** Distribuição dos receptores canabinoides pelo corpo.

Esses receptores são estimulados por ligantes endógenos chamados endocanabinoides. Os endocanabinoides mais pesquisados são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Essas moléculas têm estrutura similar à das prostaglandinas, o que pode explicar a interação com ciclo-oxigenase (COX) e a ação anti-inflamatória.<sup>8</sup> **Os endocanabinoides são liberados na sinapse após estímulos pré-sinápticos variados e atuam em receptores CB1 e CB2 com ação de *feedback***<sup>11</sup> (Figura 3).



#### Ação de *feedback* dos endocanabinoides

1. Estímulo inicial (p. ex. dor intensa e persistente).
2. Liberação pré-sináptica de neurotransmissores.
3. Ativação de vias pós-sinápticas.
4. Estímulo para produção de endocanabinoides.
5. Liberação de endocanabinoides na sinapse.
6. Captação por receptores CB pré-sinápticos.
7. Redução da atividade dessa via.

Adaptada de: Velasco G, et al., 2012.<sup>11</sup>

CB: canabinoides; AEA: anandamida; 2-AG: 2-araquidonoilglicerol.

**FIGURA 3.** Ação dos endocanabinoides em receptores canabinoides: mecanismo de *feedback*.



Existem enzimas responsáveis pela degradação de endocanabinoides após sua liberação e que também fazem parte do sistema canabinoide. Dois exemplos importantes são a amida hidrolase de ácidos graxos (AHAG), que metaboliza a AEA, e a monoacilglicerol lipase (MAGL), que metaboliza o 2-AG. Essas enzimas são importantes para o término do efeito dos endocanabinoides. Algumas cobaias em laboratório que não têm essas enzimas, ou que usaram inibidores para sua ação, manifestam menor comportamento doloroso.<sup>13</sup>

Os canabinoides abordados até esse ponto são chamados de endocanabinoides, pois são produzidos pelo próprio corpo após alguns estímulos. No entanto, **existem outras formas de ativar o sistema canabinoide, por exemplo, com substâncias retiradas de plantas (fitocanabinoides) ou substâncias sintéticas criadas em laboratório (canabinoides sintéticos).**<sup>14</sup>

Nos últimos anos, tem se popularizado o uso de fitocanabinoides, principalmente o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC). Independentemente da origem, os canabinoides estimulam o sistema endocanabinoide diretamente por meio da ação em receptores CB1 e CB2 (como é o caso do THC), mas também de forma indireta, atuando em outros receptores, que, por sua vez, vão influenciar o sistema endocanabinoide (como é o caso do CBD). **Essa ação indireta é conhecida por sistema endocanabinoide expandido, ou “endocanabinoidoma”, e consiste em um conjunto de efeitos em outras vias de síntese, enzimas e receptores não pertencentes ao sistema endocanabinoide, mas que, quando ativados, estimulam indiretamente esse sistema.**<sup>15</sup>

Por esses motivos, os fitocanabinoides têm sido amplamente usados para tratamento da dor. No entanto, seu uso pode ser limitado por efeitos adversos frequentes ou possíveis receios do paciente em utilizar derivados de cannabis. Por isso, novas vias de ativar esse sistema vêm sendo desenvolvidas pela ciência.<sup>14</sup>



## CAPÍTULO II

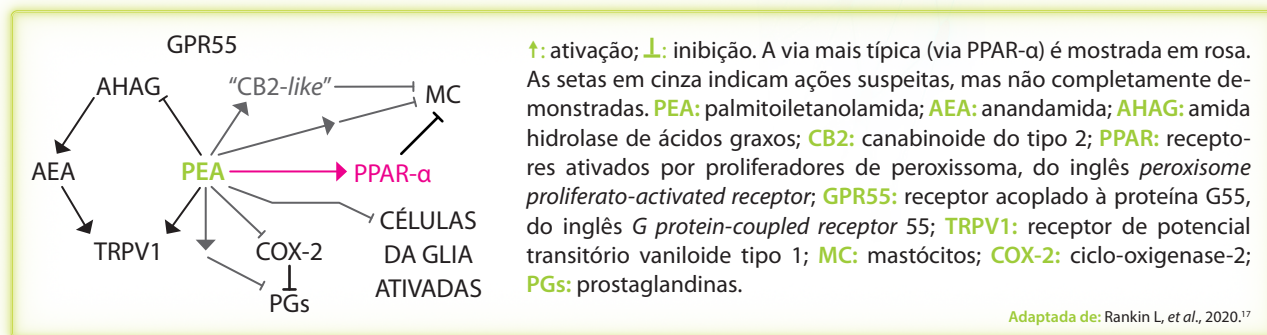
# UMA NOVA OPÇÃO PARA ESTIMULAR O SISTEMA ENDOCANABINOIDE: PEA

A palmitoiletanolamida (PEA) é um ácido graxo do tipo amida derivado do ácido palmítico. É um composto natural produzido no corpo humano dentro da camada lipídica celular. Também é encontrado em alimentos como ovos, amendoim e soja e é uma substância estudada há bastante tempo. Nas décadas de 1940 e 1950, alguns artigos demonstraram que a suplementação de alimentos ricos em PEA leva a efeito anti-inflamatório. Por isso, durante alguns anos foram conhecidas apenas as propriedades anti-inflamatórias da PEA.<sup>16</sup>

Foi na década de 1990, com a descoberta do sistema canabinoide, que o interesse na PEA foi renovado. O primeiro endocanabinoide descoberto foi a AEA, que também é um ácido graxo do tipo amida.<sup>16</sup> A PEA passou, então, a ser estudada com outros enfoques e novas propriedades analgésicas, além da anti-inflamatória, e foram

descritas sua atuação também em dores neuropáticas e neuroproteção.<sup>16</sup> Tais descobertas levaram ao aumento significativo no número de estudos sobre PEA encontrados no PubMed nos últimos dez anos, principalmente relacionados à dor, o que demonstra uma atração da pesquisa moderna em analgesia por essa substância.<sup>17</sup>

Os efeitos analgésicos da PEA ocorrem por meio de múltiplas vias, com mecanismos anti-inflamatórios reduzindo sensibilização periférica, efeito reforçador do sistema canabinoide e tratamento da sensibilização central<sup>17,18</sup> (Figura 4 e Tabela 2). **Muitos artigos que estudam o uso de PEA relatam que o paciente não teve qualquer efeito adverso, e alguns poucos relatam efeitos adversos leves, como palpitações e efeitos gastrointestinais, mostrando boa segurança e tolerabilidade no uso do fármaco.**<sup>19</sup>



**FIGURA 4.** Esquema de alvos moleculares demonstrados e sugeridos de PEA.

**TABELA 2.** Alvos, efeitos moleculares e efeitos clínicos da PEA

AÇÕES DA PEA		
Alvo molecular	Efeito molecular	Efeito clínico
PPAR- $\alpha$ (principal alvo)	Alteração de transcrição gênica de fatores de transcrição pró-inflamatórios; reduz citocinas pró-inflamatórias transcritas, como TNF- $\alpha$ , IL-1beta e IL-6 + reduz degranulação de mastócitos	Reduz inflamação
Possível ação receptores CB	Ação indireta em receptores CB2 (e possivelmente CB1): leva a estímulo de PPAR- $\alpha$ e inibição de degranulação de mastócitos	Reduz inflamação, Reforço do sistema canabinoide
Enzima AHAG	PEA compete com a AEA como substrato de sua enzima degradadora (AHAG), aumentando efeito de AEA	Reforço do sistema canabinoide
TRPV1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A ativação de receptores PPAR-<math>\alpha</math> estimula receptores TRPV1</li> <li>• O aumento do efeito da AEA faz com que ela aumente sua ação sobre receptores TRPV1</li> <li>• Efeito sinérgico: aumenta ação da capsaicina sobre receptor TRPV1</li> </ul>	Efeito em dor neuropática e sensibilização
GPR55	PEA estimula receptor GPR55, considerado um novo receptor opioide	Reforço do sistema canabinoide
Redução de mediadores inflamatórios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição de COX-2</li> <li>• Reduz mediadores inflamatórios: NGF, TNF-<math>\alpha</math> e óxido nítrico</li> </ul>	Reduz inflamação
Inibe ativação de células da glia	Reduz ativação em micróglia e astrócitos	Efeito em dor crônica e sensibilização

Fonte: desenvolvida pelo autor a partir das referências Rankin L, *et al.*, 2020; Clayton P, *et al.*, 2021.<sup>17,18</sup>

**PPAR- $\alpha$ :** receptores ativados por proliferadores de peroxissoma- $\alpha$ , do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$* ; **TNF- $\alpha$ :** fator de necrose tumoral- $\alpha$ , do inglês *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ; **IL:** interleucina; **CB:** canabinoides; **CB1:** canabinoide do tipo 1; **CB2:** canabinoide do tipo 2; **AHAG:** amida hidrolase de ácidos graxos; **PEA:** palmitoiletanolamida; **AEA:** anandamida; **TRPV1:** receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1; **GPR55:** receptor acoplado à proteína G 55, do inglês *G protein-coupled receptor 55*; **COX-2:** ciclo-oxigenase-2; **NGF:** fator de crescimento nervoso, do inglês *nerve growth factor*.

# CAPÍTULO III

## EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO USO DA PEA NO CONTROLE DA DOR NOCICEPTIVA

A dor nociceptiva é atualmente definida como “dor que resulta de lesão ou ameaça de lesão a tecidos não neurais e é causada pela ativação de nociceptores”, ou seja, é a dor resultante de agressões a qualquer tecido não neural. Pode ser subdividida em dor miofascial, osteoarticular, visceral, ou de pele e subcutânea.<sup>20</sup> A dor nociceptiva frequentemente se apresenta com componente inflamatório de sensibilização periférica discutido anteriormente.<sup>21</sup> **As principais dores nociceptivas incluem dores agudas, como dor pós-operatória e pós-trauma, mas também dores crônicas, como osteoartrite e lombalgia mecânica.**<sup>21,22</sup> O tratamento das dores nociceptivas envolve conceitos da

(OMS), com destaque para o uso de analgésicos, anti-inflamatórios, opioides e adjuvantes analgésicos.<sup>22</sup> Entre os adjuvantes, estimular o sistema endocanabinoide tem se mostrado eficaz para dores nociceptivas crônicas ou agudas, especialmente com componente inflamatório associado.<sup>23</sup>

Existe evidência para **o uso eficaz de PEA como analgésico em dores agudas perioperatórias,**<sup>24</sup> **lesões em atletas**<sup>25</sup> **e dores nociceptivas crônicas como osteoartrite**<sup>26</sup> **e de diversas etiologias.**<sup>27</sup> As doses mais utilizadas nesses estudos foram 300 mg ou 600 mg, duas vezes ao dia, e o tempo de acompanhamento dos pacientes variou entre duas semanas e seis meses<sup>19</sup> (Tabela 3).



**TABELA 3.** Evidências do uso de PEA em estudos clínicos

EVIDÊNCIAS DE USO DE PEA		
TIPO DE DOR	EVIDÊNCIAS	FORMAS DE USO PESQUISADAS
Nociceptiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dores agudas perioperatórias<sup>24</sup></li> <li>• Lesões em atletas e recuperação pós-exercício<sup>25</sup></li> <li>• Dor crônica da osteoartrite<sup>26</sup></li> <li>• Dor crônica de diversas etiologias<sup>27</sup></li> <li>• Dor em articulação temporomandibular<sup>28</sup></li> </ul>	300 mg a 600 mg 12/12h Uso por tempos variáveis de 2 semanas a 6 meses
Neuropática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor neuropática de forma geral: diversas patologias<sup>29-32</sup></li> <li>• Dor lombar com componente neuropático<sup>33-38</sup></li> <li>• Síndrome do túnel do carpo<sup>39-43</sup></li> <li>• Neuropatia diabética<sup>44,45</sup></li> <li>• Neuropatia induzida por quimioterapia<sup>46</sup></li> <li>• Dor neuropática central: lesão medular e esclerose múltipla<sup>47,48</sup></li> </ul>	300 mg a 1.200 mg por dia Uso crônico com estudos de até 6 meses de acompanhamento
Nociplástica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibromialgia<sup>49-51</sup></li> <li>• Dor pélvica crônica e/ou endometriose<sup>52-54</sup></li> </ul>	Em geral 600 mg 12/12h Uso crônico com estudos de até 6 meses de acompanhamento  Efeito em dor neuropática e sensibilização

Fonte: desenvolvida pelo autor.

PEA: palmitoiletanolamida.



Existe destaque para a ação analgésica da PEA nesses casos, sendo que alguns artigos comparam sua ação à de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) conhecidos como celecoxibe e ibuprofeno.<sup>55</sup> Um artigo para tratamento de dor de articulação temporomandibular comparou 900 mg por dia de PEA com ibuprofeno 600 mg a cada 8 horas, ambos utilizados por duas semanas. Os pacientes que usaram PEA tiveram menos dor em comparação com o grupo do ibuprofeno, mostrando a superioridade analgésica do PEA nesse caso.<sup>28</sup> Isso leva alguns autores a considerarem a PEA uma nova opção anti-inflamatória,<sup>56</sup> com a vantagem de baixa chance de efeitos adversos,<sup>19</sup> o que representa um avanço em relação à principal limitação para o uso de AINEs em longo prazo.<sup>57</sup>

### **CASO CLÍNICO: PEA EM OSTEOARTRITE DE JOELHO**

Paciente de 65 anos, com queixa de osteoartrite moderada de joelhos bilateralmente. Em tratamento conservador, já encaminhado para reabilitação, porém tem dificuldade pela dor. Tem como antecedentes gastrite e hipertensão.

Está em uso regular de paracetamol. Faz uso esporádico de diclofenaco com uso contínuo contraindicado. Tentou utilizar opioides por pouco tempo, porém teve constipação intensa e receio de efeitos adversos psíquicos. Iniciado PEA na dose de 600 mg duas vezes ao dia. No retorno após 1 mês, paciente relata melhora importante da dor e é possível notar melhora na funcionalidade, resultado da possibilidade de melhor dedicação à reabilitação. Mantido PEA por mais 2 meses, com suspensão após ampla reabilitação.

# CAPÍTULO IV

## EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO USO DA PEA NO CONTROLE DA DOR NEUROPÁTICA E NOCIPLÁSTICA

### Dor neuropática

Além da dor nociceptiva, existem outros tipos na classificação sindrômica das patologias dolorosas: as dores neuropáticas e nociplásticas. A **dor neuropática** é aquela resultante de lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial, ou seja, **ocorre por lesão em algum tecido neural**. Alguns exemplos de dor neuropática são:<sup>58</sup>

- ✓ **Hérnias discais;**
- ✓ **Síndrome do túnel do carpo (STC);**
- ✓ **Neuralgia do trigêmeo;**
- ✓ **Neuralgia pós-herpética (NPH).**

O tratamento mais aceito para esse tipo de dor é o uso de antidepressivos, gabapentinoides e fármacos tópicos como primeiras linhas de tratamento.<sup>58</sup> No entanto, é comum que, mesmo tratada corretamente, a dor neuropática seja refratária e sejam necessárias associações de múltiplos fármacos para analgesia.<sup>59</sup> Por isso, é importante a investigação de novas estratégias farmacológicas para esse tipo de dor. Existe evidência em literatura de que o estímulo do sistema endocanabinoide pode ser um mecanismo de tratamento também para a dor neuropática.<sup>60</sup>

Alguns estudos observacionais mostram a **eficácia do uso de PEA para dores neuropáticas de forma geral, englobando diferentes tipos de neuropatia**. Nesses estudos, a PEA é associada ao tratamento de primeira linha de dor neuropática para pacientes refratários com bom resultado na dose de 1.200 mg por dia, com tempos de seguimento variáveis, mas proposta de uso crônico.<sup>29-32</sup> Uma dor neuropática com extensa pesquisa para a PEA é lombociatalgia, ou dor lombar com componente neuropático. Para essa patologia, os estudos associam PEA ao tratamento convencional e há bom resultado com uso de doses de 300 a 1.200 mg por dia<sup>33-38</sup> (Tabela 3).

A PEA também foi bastante estudada para neuropatias compressivas de nervos periféricos, principalmente STC no pré e/ou pós-operatório. Os resultados mostram que o uso desse suplemento pode reduzir os escores de dor,<sup>39,40</sup> levar a melhor qualidade de sono antes e após a cirurgia,<sup>41</sup> melhor funcionalidade<sup>42</sup> e, ainda, melhora objetiva na função eletroneuromiográfica do nervo mediano em pacientes que usaram PEA.<sup>40</sup> Essas evidências fazem da PEA um suplemento de grande importância para pacientes com STC, especialmente para os que têm quadros clínicos mais desafiadores.

Existe evidência do uso de PEA também para outras neuropatias, tais como:

- ✓ Neuropatia diabética,<sup>44,45</sup>
- ✓ Neuropatia induzida por quimioterapia,<sup>46</sup>
- ✓ Dor neuropática central por lesão medular<sup>47</sup> e por esclerose múltipla.<sup>48</sup>

As doses de PEA utilizadas nesses estudos variaram entre 600 e 1.200 mg por dia, com acompanhamento de uso por até quatro meses.<sup>44-48</sup>

### CASO CLÍNICO: PEA EM NEUROPATIA DIABÉTICA

Paciente de 85 anos, diabética de longa data por diabetes *mellitus* tipo 2 de difícil controle glicêmico. Relata dor em “bota e luva”, com acometimento de ambas as mãos e pés, intensa, refratária ao uso de medicações simples como dipirona.

Relata que já tentou outros fármacos, mas tem muitos efeitos adversos. Já houve tentativa de iniciar pregabalina, porém consegue utilizar somente 100 mg por dia, pois em doses maiores tem efeitos adversos intensos. Usando também duloxetina 60 mg ao dia com controle moderado da dor. Introduzido PEA 600 mg duas vezes ao dia com bom controle de sintomas sem aumento de efeitos adversos.



## Dor nociplástica

A dor nociplástica é um termo mais recente, cunhado em 2018, sendo que anteriormente era chamada “dor disfuncional”. Sua definição é: “dor por alteração de nocicepção sem evidência de dano tecidual real ou potencial causando a ativação dos nociceptores e sem evidência de lesão do sistema somatossensorial como causa da dor”. Essa definição equivale a dizer que **a dor nociplástica é uma dor por alteração de nocicepção, não nociceptiva e não neuropática, ou seja, não há evidência de lesão tecidual compatível causando a dor.**<sup>61</sup> A dor nociplástica engloba alguns exemplos de dor mais generalizada, como a fibromialgia, mas também contém dores mais localizadas, como enxaquecas e síndrome do intestino irritável (SII). Como não há clara evidência de lesão, acredita-se que a dor nociplástica crônica seja mantida quase que totalmente por sensibilização central intensa, havendo ou não estímulo iniciador.<sup>62</sup>

O tratamento da dor nociplástica tem por princípio geral a preferência por intervenções não farmacológicas e promover a educação do paciente, além de bons hábitos de vida e mecanismos endógenos de controle de dor. No entanto, frequentemente é necessária a associação de medicamentos analgésicos a tais medidas. Nesses casos, o uso de opioides deve ser evitado, sendo preferível o uso de outros fármacos de ação central, como anti-convulsivantes e antidepressivos, além de estratégias de neuromodulação.<sup>62</sup> Existem teorias recentes mostrando que disfunções no sistema endocanabinoide podem contribuir para dor nociplástica. Portanto, fármacos que estimulem esse sistema têm sido testados com sucesso para tratamento de dores nociplásticas.<sup>12</sup>

A fibromialgia é uma das principais representantes dessa classe de dor, considerada, na maioria das vezes, uma patologia desafiadora e de difícil tratamento. Intervenções não farmacológicas, como mudanças de hábitos de vida, são hoje em dia aceitas como as de maior impacto para a fibromialgia.<sup>62</sup> Existe evidência de que incluir exercícios regularmente na rotina do paciente fibromiálgico leva a aumento de canabinoides endógenos como AEA e melhora da dor, sugerindo um papel importante do sistema endocanabinoide nessa patologia.<sup>63</sup> De fato, **existe evidência para o uso de PEA como adjuvante ao tratamento convencional da fibromialgia, na dose de 600 mg, duas vezes ao dia, com melhora da dor, qualidade de vida e escores de funcionalidade.**<sup>49,64</sup> Um estudo comparou o impacto do início do tratamento convencional mais usado para fibromialgia, a associação de pregabalina + duloxetina, em um grupo de pacientes com outro grupo em que foi iniciado o tratamento já com pregabalina + duloxetina + PEA. O grupo que teve PEA em dose de 600 ou 1.200 mg ao dia já associada ao início do tratamento convencional teve resultado de analgesia muito melhor ao longo dos 6 meses de seguimento<sup>50</sup> (Tabela 3).

Dor pélvica crônica também pode ser considerada dor nociplástica, com ou sem associação com endometriose. O uso de PEA foi pesquisado nas doses de 400 ou 800 mg ao dia por até três meses em pacientes com dor pélvica crônica de múltiplas causas, demonstrando melhora da dor ao repouso, da dismenorreia e da dispareunia.<sup>51-53</sup>



## CAPÍTULO V

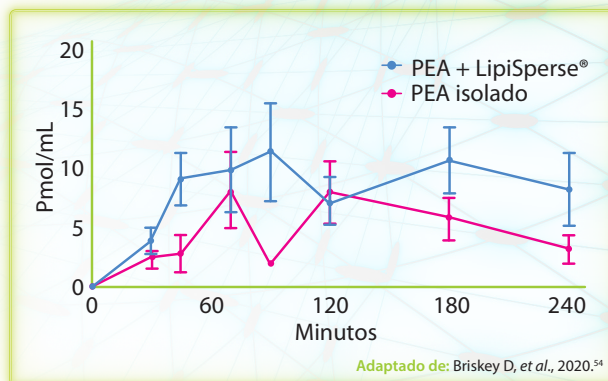
### PEAGESIC® E A TECNOLOGIA LIPISPERSE®

Hoje existem diversos produtos contendo PEA no mercado. As formulações de 300 e 600 mg são as mais comuns e o uso tem sido crescente. Conforme evidências apresentadas anteriormente, o uso de 600 a 1.200 mg por dia de PEA é indicado pela maioria dos artigos para boa evidência de efeito analgésico. No entanto, provavelmente essa dose é necessária, pois a PEA é pouco solúvel em água, diminuindo sua absorção no trato gastrointestinal e biodisponibilidade.<sup>54</sup>

Existe uma nova tecnologia de administração de medicamentos que se propõe a aumentar a dispersão de agentes lipofílicos, como a PEA. **Essa tecnologia, chamada LipiSpers®**, permite a **dissolução desses agentes em água de forma fácil, o que, na prática, aumenta a superfície de absorção disponível no trato gastrointestinal e melhora a biodisponibilidade**. Além disso, permite maior versatilidade das formulações dessas substâncias disponíveis no mercado.<sup>65</sup>

O Peagesic® (palmitoiletanolamida) é uma nova opção de suplemento trazido pela Eurofarma® que associa PEA à tecnologia LipiSpers® para aumentar a biodisponibilidade e eficiência. Existe evidência de que pacientes utilizando PEA com LipiSpers® têm a absorção aumentada em 75% em relação àqueles utilizando formulação de PEA sem essa nova tecnologia de absorção. Nesse mesmo estudo, além do aumento de biodisponibilidade, é demonstrada uma concentração plasmática mais estável e consistentemente

maior com o uso de LipiSpers®, o que pode levar a uma ação ainda mais eficiente e estável<sup>54</sup> (Gráfico 1).



PEA: palmitoiletanolamida.

**GRÁFICO 1.** Comparação da biodisponibilidade de PEA isolado e PEA com tecnologia LipiSpers® (Peagesic® [palmitoiletanolamida]).

Já existem estudos especificamente com PEA associada ao LipiSpers® confirmando o bom efeito terapêutico em aproximadamente metade da dose quando comparado a PEA isolada. Esses estudos comprovam sua eficiência para recuperação muscular,<sup>66</sup> dores articulares em geral<sup>67</sup> e osteoartrite de joelho,<sup>26</sup> melhora da qualidade de sono<sup>68</sup> e neuropatia diabética.<sup>69</sup>

Um estudo com 94 pacientes com cefaleia tensional comparou o tratamento utilizando 525 mg de PEA + LipiSpers® vs. ibuprofeno 400 mg e mostrou superioridade da associação PEA + LipiSpers® em relação a esse anti-inflamatório comumente utilizado para cefaleia.<sup>70</sup>

## CONCLUSÃO

Dor aguda e dor crônica podem trazer prejuízos físicos e psíquicos aos pacientes.<sup>3</sup> Para tratamento eficaz da dor, o mais aceito atualmente é utilizar diversos fármacos atuando em pontos diferentes nas vias de transmissão e modulação do sinal doloroso, um conceito chamado analgesia multimodal.<sup>6</sup> Pesquisas recentes têm focado no potencial de ativação do sistema endocanabinoide como parte da analgesia multimodal e tem se popularizado o uso de fitocanabinoides na prática clínica. No entanto, os fitocanabinoides nem sempre estão amplamente disponíveis e podem ter efeitos adversos significativos.<sup>15</sup>

Outra opção de analgesia multimodal é o uso de PEA, um suplemento alimentar que atua estimulando indiretamente o sistema endocanabinoide, mas também reduzindo inflamação e tratando sensibilização com baixo potencial de efeitos adversos em relação a fitocanabinoides ou outros fármacos de dor crônica como antidepressivos ou anticonvulsivantes.<sup>17,18</sup> Já existe evidência científica do uso da PEA para dores nociceptivas, como dor aguda, dor crônica de osteoartrite, dor lombar e de articulação temporomandibular.<sup>24-28,55</sup> Também há evidência de uso para dores neuropáticas em geral, lombociatalgia, síndrome do túnel do carpo, neuropatia diabética, neuropatias centrais e neuropatia induzida por quimioterapia.<sup>29-45,60</sup> PEA também pode ser utilizada para dor nociplástica, com estudos demonstrando sua eficácia para fibromialgia e dor pélvica crônica.<sup>49-52,63,64</sup>

Peagesic® (palmitoiletanolamida) é um fármaco que contém PEA associada à tecnologia LipiSpense®, que aumenta em 75% a absorção desse princípio ativo e leva a maior estabilidade na concentração plasmática ao longo do tratamento.<sup>54</sup>

- Referências:** 1. Nicholas MK. Time vs mechanism in chronic pain. *Pain* 2022;163(9):1649-50. 2. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-98. 3. Sun E, Dexter F, Macario A. Can an acute pain service be cost-effective? *Anesth Analg.* 2010;111(4):841-4. 4. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)* 2009;279(12):507-11. 5. Park HJ, Moon DE. Pharmacological management of chronic pain. *Korean J Pain.* 2010;23(2):99-108. 6. Argoff CE, Albrecht P, Irving G, Rice F. Multimodal analgesia for chronic pain: rationale and future directions. *Pain Med.* 2009;10(Suppl 2):S53-66. 7. Russo EB, Hohmann AG. Role of cannabinoids in pain management. In: Deer TR, Leong MS, Buvanendran A, editors. *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches.* USA: Springer; 2013. p. 181-98. 8. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8870. 9. O'Shaughnessy WB. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah; Cannabis Indica Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases. *Proc Med J Retrospect Med Sci.* 1843;5(123):363-9. 10. Amin RM, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:151-65. 11. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(6):436-44. 12. Fitzcharles MA, Petzke F, Tölle TR, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis in the Treatment of Nociceptive Pain. *Drugs* 2021;81(18):2103-16. 13. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol.* 2017;80:437-75. 14. VanDoloh HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(9):1840-51. 15. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(1):9-29. 16. LoVerme J, La Rana G, Russo R, Calignano A, Piomelli D. The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sci.* 2005;77(14):1685-98. 17. Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7942. 18. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subash S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5305. 19. Gabrielson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics and efficacy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(4):932-42. 20. Trouvin AP, Perrot C. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(3):1014-15. 21. Xu Q, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(4):400-7. 22. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician.* 2010;56(6):514-7, e202-5. 23. Vučković S, Šrebro D, Vujović Š, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol.* 2018;9:1259. 24. Bacci C, Cassetta G, Emanuele B, Berengo M. Randomized split-mouth study on postoperative effects of palmitoylethanolamide for impacted lower third molar surgery. *ISRN Surg.* 2011;2011-917350. 25. Mallard A, Briskey D, Richards A, Mills D, Rao A. The Effect of Orally Dosed Levagen+™ (palmitoylethanolamide) on Exercise Recovery in Healthy Males-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2020;12(3):596. 26. Steels E, Venkatesh R, Steels E, Vitetta G, Vitetta L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology* 2019;27(3):475-85. 27. Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, Di Paolo A, Sabato E, Sabato AF. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogenesis. *Pain Med.* 2012;13(9):1121-30. 28. Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain.* 2012;26(2):99-104. 29. Desio P. Combination of pregabalin and PEA for neuropathic pain treatment. *Pathos.* 2010;179-14. 30. Hesselink JM, Hekker TA. Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series. *J Pain Res.* 2012;5:437-42. 31. Cocito D, Ped E, Ciaramitaro P, Merola A, Lopiano L. Short-term efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in per-ijaher neuropathic pain. *Pain Res Treat.* 2014;2014:854560. 32. Hesselink JM. Chronic idiopathic axonal neuropathy and pain, treated with the endogenous lipid mediator palmitoylethanolamide - midsize: a case collection. *Int Med Case Rep J.* 2013;6:49-53. 33. Canteri LPS, Guida G. Reduction in consumption of anti-inflammatory and analgesic medication in the treatment of chronic neuropathic pain in patients affected by compression lumbosciatica due to the treatment with Normast 300 mg. *Dolor.* 2010;25:227-34. 34. Dominguez CM, Martin AD, Ferrer FG, Puetras MI, Muro AL, Gonzalez JM, et al. N-palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica. *Pain Manag.* 2012;2:119-24. 35. Guida G, De Martino M, De Fabiani A, Canteri L, Alexandre A, Vassallo GM, et al. Palmitoylethanolamide (Normast) in chronic neuropathic pain by compressive type lumbosciatica: Multicentric clinical study. [Spanish]. *Dolor.* 2010;25:35-42. 36. Passavanti MB, Fiore M, Sansone P, Aurilio C, Pota V, Barbarisi M, et al. The beneficial use of ultramicronized palmitoylethanolamide as add-on therapy to tapentadol in the treatment of low back pain: a pilot study comparing prospective and retrospective observational arms. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):171. 37. Morena C, Sabates S, Jaen A. Sex differences in N-palmitoylethanolamide effectiveness in neuropathic pain associated with lumbosciatica. *Pain Manag.* 2015;5(2):81-7. 38. Chirchiglia D, Paventi S, Seminars P, Cione E, Gallelli L. N-palmitoylethanolamide pharmacological treatment in patients with nonsurgical lumbar radiculopathy. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(6):733-9. 39. Assini A, Laricchia D, Pizzo R, Pandolfini L, Belletti M, Frendo C, et al. The carpal tunnel syndrome in diabetes: clinical and electrophysiological improvement after treatment with PEA. *Eur Feder Neurol Soc.* 2010;17:72-350. 40. Conigliaro R, Drago V, Foster PS, Schievano C, Di Marzo V. Use of palmitoylethanolamide in the entrapment neuropathy of the median in the wrist. *Minerva Clinica.* 2011;102(2):141-7. 41. Evangelista M, Gilli E, De Vitis R, Militero A, Fanfani F. Ultramicronized palmitoylethanolamide effects on sleep-wake rhythm and neuropathic pain phenotypes in patients with carpal tunnel syndrome: an open-label, randomized controlled study. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(4):291-8. 42. Faig-Morti J, Martinez-Catassus A. Use of palmitoylethanolamide in carpal tunnel syndrome: a prospective randomized study. *J Orthop Traumatol.* 2017;18(4):451-5. 43. Coraci D, Loreti C, Granata G, Arezzo MF, Padua L. Carpal tunnel syndrome treatment with palmitoylethanolamide: neurophysiology and ultrasound show small changes in the median nerve. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1307-09. 44. Sempriani R, Martorana A, Ragonese M, Motta C. Observational clinical and nerve conduction study on effects of a nutraceutical combination on painful diabetic distal symmetric sensory-motor neuropathy in patients with diabetes type 1 and type 2. *Minerva Clinica.* 2018;109(5):358-62. 45. Schiffrilli C, Cucotta L, Fedele V, Ingegnosi C, Luca S, Leotta C. Micronized palmitoylethanolamide reduces the symptoms of neuropathic pain in diabetic patients. *Pain Res Treat.* 2014;2014:849623. 46. Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, La Casa S, Leone C, Cartoni C, et al. Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10(8):916-20. 47. Andresen SR, Bing J, Hansen RM, Biering-Sørensen F, Johannesen LL, Hagen EM, et al. Ultramicronized palmitoylethanolamide in spinal cord injury neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2016;157(9):2097-103. 48. Montella S, Carotenuto A, Orefice NS, Orefice G. A double-blind, randomized, versus-placebo study of ultramicronized palmitoylethanolamide in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis: Preliminary results. 2014 EFNS-ENS. *Eur J Neurol.* 2014;21:676. 49. Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, Donadello K, Schievano C, Balzo GD, et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2019;18(4):326-33. 50. Del Gorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S. Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies. *Pain Ther.* 2015;4(2):169-78. 51. Cobelli L, Castaldi MA, Giordano V, Trabucco E, De Francis P, Torella M, et al. Effectiveness of the association micronized N-palmitoylethanolamine (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(1):82-6. 52. Tartaglia E, Armentano M, Giugliano B, Sena T, Giuliano P, Loffredo C, et al. Effectiveness of the Association N-palmitoylethanolamine and Transpolydatin in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(6):447-50. 53. Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, Lo Monte G, Wenger JM, Marci R. The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168:209-13. 54. Briskey D, Mallard AR, Rao A. Increased Absorption of Palmitoylethanolamide Using a Novel Dispersion Technology System (LipiSpere®). *J Nutraceuticals Food Sci.* 2020;5(2):3-8. 55. Artukoglu BB, Beyer C, Zuloff-Shani A, Brenner E, Bloch MH. Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2017;20(5):353-62. 56. Lambert DM, Vandevoorde S, Jonsson KO, Fowler CJ. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? *Curr Med Chem.* 2002;9(6):663-74. 57. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the Risks of Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Older Adults. *Ann Longterm Care.* 2010;18(9):24-27. 58. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment.  *Aust Prescr.* 2018;41(3):60-3. 59. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, Nakamura M, Ushida T. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain.* 2017;21(4):727-37. 60. Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain* 2016;157(Suppl 1):S23-32. 61. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of "nociceptive pain" by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. *Pain.* 2018;159(6):1176-7. 62. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021;397(10289):2098-110. 63. Stensson N, Gerle B, Erberg M, Mannerkorpi K, Kosek E, Ghafouri B. Increased Anandamide and Decreased Pain and Depression after Exercise in Fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(7):1617-28. 64. Salaffi F, Farah S, Sarzi-Puttini P, Di Carlo M. Palmitoylethanolamide and acetyl-L-carnitine act synergistically with duloxetine and pregabalin in fibromyalgia: results of a randomised controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(6):1323-31. 65. Briskey D, Sax A, Mallard AR, Rao A. Increased bioavailability of curcumin using a novel dispersion technology system (LipiSpere®). *Eur J Nutr.* 2019;58(5):2087-97. 66. Mallard A, Briskey D, Richards A, Mills D, Rao A. The Effect of Orally Dosed Levagen+™ (palmitoylethanolamide) on Exercise Recovery in Healthy Males-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2020;12(3):596. 67. Briskey D, Roche G, Rao A. The Effect of a Dispersible Palmitoylethanolamide (Levagen+) Compared to a Placebo for Reducing Joint Pain in an Adult Population – A Randomised, Double-Blind Study. *International Journal of Nutrition and Food Sciences* 2021;10(1):9-13. 68. Rao A, Ebel P, Mallard A, Briskey D. Palmitoylethanolamide for sleep disturbance. A double-blind, randomised, placebo-controlled interventional study. *Sleep Sci Pract.* 2021;5(1):12. 69. Pickering E, Steels EL, Steadman JK, Rao A, Vitetta L. A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain. *Inflammopharmacol.* 2022;30(6):2063-77. 70. Briskey D, Ebel P, Steels E, Subash S, Bogoda N, Rao A. Efficacy of Palmitoylethanolamide (Levagen+™) Compared to Ibuprofen for Reducing Headache Pain Severity and Duration in Healthy Adults: A Double-Blind, Parallel, Randomized Clinical Trial. *Food and Nutrition Sciences.* 2022;13:690-701.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. nem do Laboratório Eurofarma.



© 2023 Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. | Rua Princesa Isabel, 94, Cj. 14, Brooklin Paulista | 04601-000 | São Paulo/SP | Fone: 11 3552-2500  
www.conectfarma.net | Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito dos editores. BP 12960/23



CHEGOU!

# EVOLUÇÃO NO MANEJO DAS DORES CRÔNICAS.<sup>2</sup> ASSOCIE JÁ<sup>1,5</sup>

# PEAGESIC

SUPLEMENTO ALIMENTAR DE PALMITOILETANOLAMIDA

DOR  
CRÔNICA  
Ampla ação<sup>2</sup>

ANTI-INFLAMATÓRIA<sup>5</sup>  
ANALGÉSICAS<sup>5</sup>  
NEUROPROTECTORAS<sup>5</sup>

Com exclusiva tecnologia

 **LipiSpense**<sup>®</sup>

✓ **Aumenta a biodisponibilidade em 75% versus os demais PEAs, com efeito mais rápido e sustentado.**<sup>6</sup>



**Estimula e potencializa naturalmente o sistema endocanabinoide contra a dor crônica.**<sup>3</sup>



**Eficaz no tratamento de dores crônicas neuropáticas, nociceptivas e nociplásticas.**<sup>2,3,4</sup>



**Cientificamente comprovado.**<sup>7</sup>



\*FRASE PUBLICITÁRIA QUE REFERE-SE À ASSOCIAÇÃO DE PEAGESIC AO RECEITUÁRIO MÉDICO PARA O MANEJO DA DOR CRÔNICA (S). REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1 - Revista farmacêutica K@iros, ano XXXV - Nº 420 - Novembro 2023. 2 - Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, et al. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogenesis. Pain Med. 2012 Sep;13(9):1121-30. 3 - Pickering E, Steels EL, Steadman KJ, et al. A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain. Inflammopharmacology. 2022 Dec;30(6):2063-2077. 4 - Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, et al. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpaldatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Sep;158(1):92-6. 5 - Paladini A, Russo M, Genacchi T, 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. PMID: 26815246. 6 - Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, et al. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. Int J Mol Sci. 2021 May 18;22(10):5305. 7 - Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. Food Sci Nutr. 2016 Jun 15;5(2):292-309. 7 - Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. Food Sci Nutr. 2016 Jun 15;5(2):292-309.

ESTE PRODUTO NÃO É UM MEDICAMENTO. NÃO EXCEDER A RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADA NA EMBALAGEM. MANTENHA FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS. ESTE PRODUTO NÃO DEVE SER CONSUMIDO POR GESTANTES, LACTANTES E CRIANÇAS. Saiba mais em: <https://eurofarma.com.br/produtos/peagesic>. Produto isento de registro, conforme RDC 27/2010 e RDC 240/2018 | Material elaborado em novembro de 2023.

MATERIAL DESTINADO À CLASSE MÉDICA. COD. 552486.

 **eurofarma**

Imagens meramente ilustrativas e não representam a ação ou ausência de utilização do produto.