

Sistema Endocanabinóide e Oportunidades Terapêuticas com PEA (Palmitoiletanolamida) no Manejo da Dor

Perspectiva Terapêutica no Manejo da Dor

Segundo a OMS e a Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED), cerca de 40% da população adulta apresenta queixa de dor crônica, sendo que a maior parte sofre consequências psicossociais.

Os tratamentos farmacológicos para o manejo da dor, baseados no uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), anticonvulsivantes, antidepressivos, relaxantes musculares, apresentam um índice de resposta satisfatória em torno de 50%, produzindo, portanto, a resolução incompleta da dor aliada a ocorrência frequente de reações adversas importantes, prejudicando a adesão dos pacientes ao tratamento.^(1,2)

Por essa razão, a pesquisa por novos fármacos e estratégias terapêuticas eficazes e com efeitos adversos menos pronunciados, tem aumentado consideravelmente.

Na última década, emergiu uma nova perspectiva terapêutica com o conhecimento sobre o papel do sistema endocanabinóide (SEC) no controle da dor e a síntese de substâncias que modulam a sinalização endocanabinóide por ativação ou inibição dos receptores e das enzimas que participam das suas vias de síntese e degradação.⁽³⁾

A atenção científica para o sistema endocanabinóide (SEC) incide em dois aspectos:

- Na atividade de agonistas de receptores endocanabinóides, através da utilização de extratos e frações extraídas de plantas medicinais ricas em canabinóides, como as espécies de Cannabis. O promissor uso terapêutico da Cannabis é relativamente pouco conhecido, bastante regulado por autoridades sanitárias e ainda pouco acessível tanto para prescritores quanto para pacientes.
- Na atividade de substâncias canabidomiméticas capazes de interferir e modular as vias enzimáticas envolvidos na ativação e degradação de endocanabinóides, aumentando seus níveis endógenos e potencializando a sua atividade. Estes “potencializadores” do SEC são vantajosos pois preservam a especificidade endocanabinóide, limitando as reações adversas.

O Papel do Sistema Endocanabinóide (SEC)



A complexa rede de sinalização neuronal que chamamos de Sistema Endocanabinóide (SEC) compreende o conjunto de receptores canabinóides, seus agonistas endógenos e os sistemas enzimáticos catalizadores da sua síntese e degradação.⁽⁴⁾

A distribuição tecidual dos principais receptores canabinóides descritos, CB1, CB2 e GPR55 explica os efeitos manifestados na

resposta imunológica e nas atividades do sistema nervoso, incluindo o controle da dor e resposta inflamatória.

Os agonistas endógenos, chamados endocanabinóides, são anandamida (AEA), o 2-araquidonilglicerol (2-AG) e a N-palmitoiletanolamida (PEA).

Estes mensageiros neurais são sintetizados sob demanda em neurônios pós-sinápticos a partir de precursores da membrana celular e não são armazenados como a maioria dos neurotransmissores, são produzidos e liberados para exercerem ação inibitória dos neurotransmissores presentes nos terminais pré-sinápticos. Este tipo de sinalização, denominada retrógrada, ativa os receptores canabinóides e modula funções cerebrais e processos fisiológicos, incluindo apetite, cognição, memória, ansiedade, medo, humor, equilíbrio de energia, resposta ao estresse, inflamação e dor.

Sua expressão eleva-se na dor neuropática ou inflamatória para inibir a nocicepção e a hipersensibilidade dolorosa. Os efeitos pleiotrópicos do endocanabinóides sempre envolvem a homeostase fisiológica.

Palmitoiletanolamida (PEA): Um Canabidomimético Promissor!

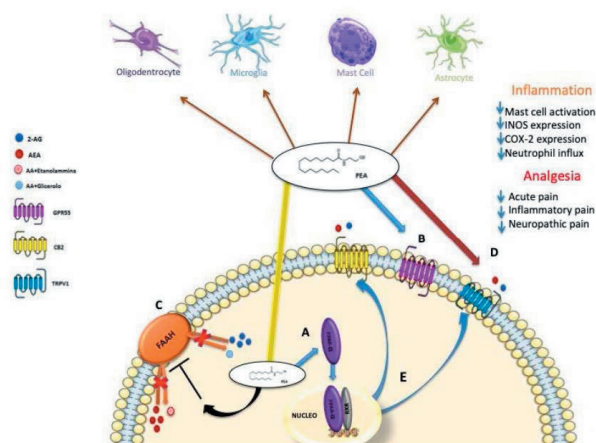


Palmitoiletanolamida (PEA) é um dos mediadores lipídicos endógenos pertencentes ao SEC. Descoberta na década de 1940 na gema do ovo, é investigada em neuropatias e síndromes

dolorosas desde 1975, porém, somente na década de 1990 seu mecanismo de ação foi elucidado, juntamente com a descoberta do SEC, quando foi proposto que PEA seria uma substância reguladora endógena do processo inflamatório.^(6,8)

PEA é um endocanabinóide, sintetizado sob demanda, seus níveis endógenos aumentam em situações de estresse, lesões, inflamação e dor. Exerce importante papel na modulação da ativação de mastócitos, reduzindo a sua mobilização e degranulação, e no comportamento de células gliais, apresentando seus alvos farmacológicos tanto no sistema nervoso central quanto periférico.^(5,8)

PEA tem importante papel na supressão da inflamação, inibindo a expressão de NF-κB (Fator Nuclear Kappa Beta) e reduzindo a atividade de enzimas pró-inflamatórias como CoX, eNOS e iNOS.⁽⁵⁾ Atua de forma indireta, promovendo o aumento da anandamida (AEA), o endocanabinóide mais potente, potencializando a sua ação farmacológica.⁽⁵⁾



Alvos moleculares e mecanismo de ação, segundo Peritori, Nutrients (2019)

A literatura científica refere algumas importantes propriedades de PEA no controle da dor crônica e da neuroinflamação^(6,7), dentre elas podemos citar:

- Ação anti-inflamatória e analgésica;
- Inibição da degranulação e modulação da atividade dos mastócitos;
- Neuroprotetor com redução da neuroinflamação;
- Modulação da necrose e apoptose celular.

Eficácia Clínica e Elevado Perfil de Segurança no Uso de PEA no Manejo da Dor

Na última década, dezenas de estudos clínicos tem sido conduzidos para determinar eficácia e segurança da administração de PEA em quadros de dor crônica, síndromes dolorosas e processos inflamatórios.

Compilados por revisões sistemáticas^(9,10,11,12,13), os resultados destas triagens clínicas totalizam mais de 6000 pacientes tratados e demonstram a redução da intensidade de dor com elevado perfil de segurança, na maioria dos casos com ausência de efeitos adversos.

Portanto, PEA representa uma nova estratégia terapêutica no manejo da dor crônica associada à neuroinflamação, que se mostra bem tolerado nas populações pesquisadas.

Embora a maior parte das pesquisas está relacionada a manejo da dor e condições inflamatórias, neuropáticas ou mistas, também são crescentes e muito promissoras pesquisas na área das doenças neurodegenerativas (Alzheimer e Parkinson) e nos transtornos psicoafetivos, de humor e comportamento (depressão e Transtorno do Espectro Autista).^(7,13)

Principais Indicações no Manejo da Dor^(9,10,11,12,14)

- Doenças inflamatórias musculoesqueléticas (osteoartrite, artrite reumatoide).
- Neuropatias (neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, neuralgia de trigêmeo, neuropatia induzida por quimioterapia, SDRC).
- Síndromes de compressão nervosa (lumbociática e túnel do carpo).
- Fibromialgia.
- Dor aguda pós-cirúrgica e analgesia preventiva.
- Dor oncológica.
- Dor pélvica crônica.

Administração:

Via oral e transdérmica.

Dose usual

Via oral: 300 a 1200 mg ao dia em doses divididas. Uso isolado ou em associações.

Via transdérmicas: 20 a 40 mg ao dia.

Sugestões de Formulações

DOR ONCOLÓGICA

Terapia oral analgésica

Paracetamol	350mg
Codeína	25mg
Duloxetina	20mg
PEA	200mg
Excipiente	qsp 1 dose em cápsula

Administrar 1 dose em cápsula, 2 vezes ao dia.
Mandar tratamento para 30 dias.

Terapia de suporte transdérmica em neuropatia quimioinduzida

PEA	20mg
Veículo transdérmico	qsp 1ml

Aplicar 1ml ou 2ml (frasco dosador) na área afetada 2 vezes ao dia.
Mandar tratamento para 60 dias.

SÍNDROMES DE DOR NEUROPÁTICA

Terapia de suplementação em dor neuropática

PEA	200mg
Quercetina	100mg
Ext seco padronizado de Crocus sativus	14mg
Excipiente	qsp 1 dose em cápsula (vegetal)

Administrar 1 dose em cápsula 2 vezes ao dia.
Mandar tratamento para 60 dias.

Terapia transdérmica para redução da alodinia em neuropatias⁽¹⁶⁾

Cloridrato de cetamina	50mg
Lidocaina	25mg
PEA	10mg
Veículo transdérmico	qsp 1ml

Aplicar 1ml ou 2ml (frasco dosador) até 2 vezes ao dia no local afetado. Mandar tratamento para 30 dias.

DOR INFLAMATÓRIA MUSCULOESQUELÉTICA

Terapia de suplementação oral analgésica e anti-inflamatória

PEA	200mg
Ext seco padronizado Boswellia serrata	150mg
Vitamina B6	50mg
Magnésio (bisglicinato)	100mg
MSM	100mg
Excipiente	qsp 1 dose em cápsula (vegetal)

Administrar 1 dose em cápsula 2 vezes ao dia.
Mandar tratamento para 60 dias.

Terapia transdérmica analgésica e anti-inflamatória

Cetoprofeno	50mg
Cloridrato de ciclobenzaprina	15mg
PEA	20mg
Veículo transdérmico	qsp 1ml

Aplicar 1 ml (frasco dosador) na área afetada até 2 vezes ao dia.
Mandar tratamento para 60 dias.

FIBROMIALGIA

Terapia oral⁽¹⁵⁾

Duloxetine	30mg
Pregabalina	25mg
PEA	300mg
Excipiente	qsp 1 dose em cápsula

Administrar 1 dose em cápsula 2 vezes ao dia.
Mandar tratamento para 60 dias.

Terapia de suplementação oral⁽¹⁷⁾

5-HTP	25mg
Coenzima Q10	100mg
Vitamina B6	50mg
Magnésio (bisglicinato)	100mg
Ext seco padronizado Ginkgo biloba	100mg
Excipiente	qsp 1 dose em cápsula (vegetal)

Administrar 1 dose em cápsula 2 vezes ao dia.
Mandar tratamento para 60 dias.

Referências:

- (1) PEPPIN J.F., ALBRECHT F.J., ARGOFF C., et al; (2015); Skin Matters: A Review of Topical Treatments for Chronic Pain. Part One: Skin Physiology and Delivery Systems; Pain Ther 4:17-32
- (2) SAWYNOK J.; (2014); Topical Analgesics for Neuropathic Pain in the Elderly: Current and Future Prospects; Drugs Aging, Eur J Pain; Published online.
- (3) FONSECA B.M., (2013); O Sistema Endocanabinoide-uma perspectiva terapêutica; Acta Farmacêutica Portuguesa; 2013, 2;2-97-104.
- (4) PIOMELLI D. (2005); The endocannabinoid system: a drug discovery perspective. Current Opinion in Investigational Drugs, 6, 7:672-679.
- (5) PERITORE A.F., SIRACUSA R., CRUPI R., et al.; (2019); Therapeutic Efficacy of Palmitoylethanolamide and Its New Formulations in Synergy with Different Antioxidant Molecules Present in Diets; Nutrients 11, 2175.
- (6) HESSELINK K.; (2018); Chronic Pain and the Use of Palmitoylethanolamide; Austin J Neurol Disord Epilepsy; 5;2.
- (7) PALAZZO E., LUONGO L., GUIDA F., et al., (2019); Role of N-Acylethanolamines in the Neuroinflammation: Ultramicrozoned Palmitoylethanolamide in the Relief of Chronic Pain and Neurodegenerative Diseases; Neuropsychiatry (London); 9(1), 2035-2046.
- (8) DAVIS M.P., BEHM B., MEHTA Z., et al.; (2019); The Potential Benefits of Palmitoylethanolamide in Palliation: A qualitative systematic review; Am J Hospice & Palliative medicine; 1-21
- (9) GABRIELSSON L., MATTSSON S., FOWLER C.J. (2016); Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy; Br J Clin Pharmacol.; 82 932-942 93.
- (10) HESSELINK J.M.K., HEKKER T.A.M.; (2012). Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series; Journal of Pain Research; 5 437-442.
- (11) PALADINI A., FUSCO M., CENACCHI T., et al.; (2016); Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis; Pain Physician; 19:11-24.
- (12) ARTUKOGLU B.B., BEYER C., ZULOFF-SHANI A., et al.; (2017); Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis; Pain Physician; 20:353-362.
- (13) CLAYTON P., HILL M., BOGODA N., et al.; (2021); Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management; Int. J. Mol. Sci., 22, 5305.
- (14) HESSELINK J.M.K., KOPSKY D.J., (2015); Palmitoylethanolamide, a nutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome; Journal of Pain Research; 5:8 729-734.
- (15) DEL GIORNO R., SKAPER S., PALADINI A., et al (2015); Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies; Pain Ther, Published online 2015
- (16) TAM E., FURLAN A.D. (2012); Transdermal Lidocaine and Ketamine for Neuropathic Pain: A Study of Effectiveness and Tolerability; The Open Neurology Journal, 6, 58-64
- (17) LISTER R.; (2002); An Open, Pilot Study to Evaluate the Potential Benefits of Coenzyme Q10 Combined with Ginkgo Biloba extract in Fibromyalgia Syndrome; The Journal of International Medical Research; 30: 195 - 199.