

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Especialização em farmacologia

Maria Clara Inácio de Sá

**UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA PALMITOILETANOLAMIDA (PEA) COMO ANTI-
INFLAMATÓRIO E IMUNOMODULADOR**

Belo Horizonte

2023

Maria Clara Inácio de Sá

**UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA PALMITOILETANOLAMIDA (PEA) COMO ANTI-
INFLAMATÓRIO E IMUNOMODULADOR**

Monografia de especialização apresentada Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Marina Gomes Miranda e Castor Romero.

Belo Horizonte

2023

043

Sá, Maria Clara Inácio de.

Utilização terapêutica da Palmitoiletanolamida (PEA) como antiinflamatório e imunomodulador [manuscrito] / Maria Clara Inácio de Sá. – 2023.

72 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Marina Gomes Miranda e Castor Romero.

Monografia de especialização apresentada Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Endocanabinoides. 3. Inflamação. 4. Sistema Imunitário. I. Romero, Marina Gomes Miranda e Castor. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA Nº 045 DE MARIA CLARA INÁCIO DE SÁ

Às 14:00 horas do dia 03 do mês de outubro de 2023, na forma videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Monografia de **Maria Clara Inácio de Sá**. A presidência da sessão coube ao **Prof.^a Dra. Marina Gomes Miranda e Castor Romero**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof. Dr. Igor Dimitri Gama Duarte**, Universidade Federal de Minas Gerais, **Dra. Danielle Diniz Aguiar**, Universidade Federal de Minas Gerais, e **Prof.^a Dra. Marina Gomes Miranda e Castor Romero**, Universidade Federal de Minas Gerais, orientadora. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Monografia de Especialização**, intitulada: "**Utilização Terapêutica da Palmitoiletanolamida como Anti-inflamatório e Imunomodulador**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar **APROVADA** a Monografia de Especialização. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata.

Belo Horizonte, 04 de outubro de 2023

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Diniz Aguiar, Professor(a)**, em 01/11/2023, às 23:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Igor Dimitri Gama Duarte, Professor do Magistério Superior**, em 03/11/2023, às 12:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marina Gomes Miranda e Castor Romero, Professora do Magistério Superior**, em 03/11/2023, às 20:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2707773** e o código CRC **2904B8A7**.

AGRADECIMENTO

Meus principais agradecimentos destinam-se primeiramente a Deus por ter me concedido coragem, discernimento e dedicação para alcançar esta etapa.

À minha família, por todo incentivo e apoio, em especial a minha Mãe, Márcia, por acreditar e ser, fielmente, a minha maior incentivadora.

Aos meus colegas de classe pelas experiências compartilhadas, em especial, Raissa Colino, Priscila Correia e Thainá Miranda, por toda colaboração e companheirismo.

Sou grata a todos os que contribuíram com a minha trajetória na especialização, em especial a minha orientadora Dr.^a Maria Marina Gomes Miranda e Castor Romero pela sua disponibilidade e por todo auxílio e orientação durante a escrita do trabalho.

Agradeço também aos meus amigos por sempre estarem comigo na jornada e a todos que, ajudaram direta ou indiretamente, na elaboração deste trabalho.

RESUMO

O sistema endocanabinoide compreende os receptores canabinoides, os ligantes endógenos denominados endocanabinoides e as enzimas, relacionadas a processos de biossíntese ou metabolismo. Os ligantes endógenos dos canabinoides são definidos como derivados de um ácido graxo poli-insaturado, podendo ser amidas, ésteres ou éteres, de cadeia longa, capazes de se ligarem e ativarem tais receptores, como a anandamida, o 2-araquidonoil-glicerol, a oleoiletanolamina (OEA) e a palmitoiletanolamina (PEA). A palmitoiletanolamida (PEA) é um composto endógeno identificado inicialmente através de frações lipídicas de alguns alimentos que desde a década de 50 vem sendo alvo de estudos para identificar seus efeitos terapêuticos e mecanismo de ação. Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho consiste em averiguar através de revisão de literatura a utilização terapêutica da palmitoiletanolamida como anti-inflamatório e imunomodulador. Foram observadas atividades terapêuticas da PEA em diversos sistemas, como no sistema nervoso central, no gastrointestinal, no vascular, no digestório e respiratório, além de uma ampla gama de atuação na dor, processos inflamatórios e modulação do sistema imune. Assim, identificou-se atuação na doença de Alzheimer, esclerose múltipla, isquemia cerebral, neuroinflamação, condições gerais de inflamação e dor, coagulopatia, esteatohepatite e lesão pulmonar aguda, sendo utilizada a PEA sozinha ou em sinergismo a outro composto, como o paracetamol, a luteolina e a oxametazolina. Nos estudos analisados, os principais achados envolvem um perfil anti-inflamatório, neuroprotetor e imunomodulador diante de sua atuação nos seguintes alvos: PPAR α , PPAR- δ e o PPAR- γ , CB₁, CB₂, GPR55 e o TRPV1, além de ter uma característica de atuar diretamente na cascata inflamatória modulando a resposta imunológica. Diversos estudos modelo experimentais utilizando ratos e camundongos mostraram o potencial terapêutico da PEA para tratamento da inflamação, dor e regulação do sistema imunológico, porém há uma escassez de trabalhos no que se trata de estudos clínicos. Esta revisão, baseada em estudos pré-clínicos e clínicos, abaliza a necessidade de estudos clínicos randomizados controlados para a confirmação do potencial terapêutico da PEA como anti-inflamatório, analgésico e imunomodulatório em humanos.

Palavras-chave: sistema endocanabinóide; palmitoiletanolamida; inflamação; sistema imune.

ABSTRACT

The endocannabinoid system is composed of cannabinoid receptors, naturally occurring endocannabinoid ligands, and enzymes responsible for essential biosynthesis, uptake, and metabolism processes. Among these endogenous cannabinoid ligands are compounds derived from polyunsaturated fatty acids, encompassing long-chain amides, esters, and ethers, with the capacity to bind and activate receptors like anandamide and 2-arachidonoyl-glycerol. Within this category also fall molecules produced through the same pathway, such as N-oleoylethanolamine and N-palmitoylethanolamine (PEA). N-palmitoylethanolamine (PEA), a notable member of this category, was first encountered within lipid fractions of specific foods and has intrigued researchers since the 1950s due to its potential therapeutic effects and underlying mechanisms. This study, against this backdrop, aims to comprehensively explore the therapeutic promise held by PEA as a robust anti-inflammatory and immunomodulatory agent. PEA's therapeutic impact reverberates across diverse physiological systems, spanning the central nervous system, gastrointestinal tract, vascular network, digestive system, and respiratory pathways. Additionally, its far-reaching influence encompasses effective pain management, curbing inflammatory processes, and finely-tuned modulation of immune responses. These attributes have fostered collaborations targeting conditions such as Alzheimer's disease, multiple sclerosis, cerebral ischemia, neuroinflammation, general inflammation and pain, coagulopathy, steatohepatitis, and acute lung injury. PEA operates both independently and in synergy with other compounds, like paracetamol, luteolin, and oxymetazoline. In scientific investigations, PEA consistently reveals itself as an anti-inflammatory powerhouse, safeguarding neural health, and orchestrating immunomodulation. This efficacy stems from its interactions with pivotal targets including PPAR α , PPAR- δ , and PPAR- γ , CB1, CB2, GPR55, and TRPV1. Additionally, PEA exerts a direct influence on the inflammatory cascade, orchestrating precise adjustments in immune responses. Numerous animal studies have elucidated the inherent potential of PEA. This review notably underscores the pivotal necessity for methodologically rigorous clinical trials to definitively establish the translational efficacy of PEA in ameliorating diverse inflammatory pathologies within the human milieu.

Keywords: endocannabinoid system; palmitoylethanolamide; inflammation; immune system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Distribuição e principais atividades farmacológicas dos receptores canabinoides CB ₁ e CB ₂	19
Figura 2. Via de sinalização do receptor CB ₁	21
Figura 3. Esquema de vias compartilhadas da biossíntese e degradação das NAEs.	23
Figura 4. Principais ações e ECs envolvidos na atividade regulatória do sistema imunológico.	28
Figura 5. Caracterização estrutural da palmitoiletanolamida.....	28
Figura 6. Biossíntese da PEA.	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais receptores não canabinoides e os ligantes endógenos.	26
Tabela 2. Principais efeitos da Palmitoiletanolamida em modelos experimentais de patologias do Sistema Nervoso.....	47
Tabela 3. Principais efeitos da Palmitoiletanolamida em modelos <i>in vitro</i> de patologias do Sistema Nervoso Central.....	48
Tabela 4. Efeito da Palmitoiletanolamida em pacientes portadores de Isquemia cerebral.	48
Tabela 5. Principais efeitos da PEA na dor e nos processos inflamatórios associados às artrites e às reações de hipersensibilidade.....	53
Tabela 6. Efeitos terapêuticos da PEA no manejo de doenças relacionadas ao sistema gastrointestinal, sistema vascular, sistema digestório e sistema respiratório.....	57
Tabela 7. Efeito da PEA em pacientes portadores da COVID-19.	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-araquidonoil-glicerol
5-LOX	5-lipoxigenase
AC	Adenilato ciclase
ACC1	Acetil-CoA carboxilase 1
AEA	Anandamida
ALIA	Antagonismo inflamatório local autacoide
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
AP-1	Proteína de ativação
$A\beta$	<i>Placas beta-amiloide.</i>
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BHE	Barreira hematoencefálica
BK	Bradicinina
CAM	Calmodulina
AMPc-	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
CAP	Capsaicina
CB1	Receptor canabinoide do tipo 1
CB2	Receptor canabinoide do tipo 2
CBD	Canabidiol
CBs	Canabinoides
CCL5	Ligante de proteína CCL5
CD36	Glicoproteína plaquetária 4
co-ultraPEA-LUT	Palmitoiletanolamida ultramicronizada com a luteolina.
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
DA	Doença de Alzheimer
DRGs	Nociceptores aferentes primários dos gânglios da raiz dorsal
ECS	Endocanabinoides
EM	Esclerose múltipla
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
GDNF	Fator de crescimento derivado da glia
GFAP	Proteína fibrilar da glia
GPCR	Receptor acoplado à proteína G

GPR55	Receptor acoplado à proteína G 55
HIC	Hemorragia intracerebral
IBA-1	Molécula adaptadora de ligação de cálcio ionizado
<i>ICAM-1</i>	Molécula de adesão intercelular 1
IFN- γ	Interferon-gama
I κ B α	Inibidor do fator de transcrição NF- κ B
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintase induzido
LAC	Acetil-L-carnitina
LEA	N -linoleiletanolamina
LPS	Lipopolissacarídeo
LTB ₄	Leucotrieno B ₄
<i>LTC4</i>	<i>Leucotrieno C4</i>
MAP-2	TLR
MAPK	Via da proteína quinase ativada por mitógeno
<i>MCP-1</i>	Ligante de quimiocina
MDA	Malondialdeído
MerTK	Proto-oncogene tirosina-proteína quinase
mGluR1	Receptor metabotrópico de glutamato 1
mGluR5	Receptor metabotrópico de glutamato 5
mPGES-1	Prostaglandina E sintase-1
MPO	Mieloperoxidase
mRNA	RNA mensageiro
NAAA	N-aciletanolamina ácido amida hidrolase
NAAH	Amidase de ácido hidrolisante N-aciletanolamina
NAEs	N -aciletanolamidas
<i>NAPE</i>	N-acil fosfatidiletanolamina
NAPE-PLD	N-acil-fosfatidil-etanolamina fosfolipase seletiva D
NAT	N-aciltransferase
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa B
NF- κ B	<i>Fator nuclear kappa B</i>
NGF	Fator de crescimento neuronal
NO	Óxido nítrico
Nrf-2	Fator nuclear eritróide

NT-3	Neurotrofina
OEA	N-oleoiletanolamina
OXA	Oxazolina
<i>P38MAPK</i>	Proteínas quinases ativadas por mitógenos p38
PEA	N-palmitoiletanolamina
PEA/Pol-co	Palmitoiletanolamida com a Polidatina micronizada
PEA-OXA:	Formulação de Palmitoiletanolamida com oxazolina.
PEA-um	Palmitoiletanolamida micronizada
pERK	Quinase de estresse do retículo endoplasmático
p-ERK	Quinase fosfo-extracelular regulada por sinal
PGE ₂	Prostaglandina E2
PIP2	Fosfoinosítídeo 4,5-bifosfato
pJNK	Proteína quinase N-terminal c-Jun fosforilada
PLC	Fosfolipase C
PPARs	Receptor proliferador de peroxissomo
<i>PT</i>	<i>Tempo de</i> protrombina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
S100- β	Proteína β de ligação de cálcio
SAA1	Aamilóide sérico A1
SE	Sistema endocanabinoide
SEA	N -estearoiletanolamina
SIRT-1	Regulador de informação silenciosa 1
SNC	Sistema nervoso central
STATs	Transdutores de transcrição
TG	Gânglios do trigêmeo
TGF β	Fator de crescimento β
TIMP1	Inibidor de metalopeptidase
TLR-4	Receptor toll-like 4
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TRPV1	Potencial de receptor transitório vanilóide do tipo 1
<i>TTPA</i>	Tempo de tromboplastina parcial ativada
VGCCs	Canais de cálcio dependentes de voltagem
Δ 9-THC	Delta-9-tetrahidrocanabinol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. METODOLOGIA	17
3. DESENVOLVIMENTO	18
3.1 Sistema endocanabinoide: breve contexto fisiológico	18
3.2 Caracterização dos ligantes endógenos e seus mecanismos.	21
3.3. Sistema endocanabinoide e sua contribuição na resposta anti-inflamatória e na modulação do sistema imune	26
3.4 Palmitoiletanolamida: um potencial terapêutico não canabinoide	28
3.4.1. Características farmacocinéticas e perfil de segurança	30
3.4.2. Possíveis alvos farmacológicos e mecanismos de ação da PEA	33
3.5 Oportunidades terapêuticas da palmitoiletanolamida	39
3.5.1. Potencial terapêutico da PEA em afecções do Sistema Nervoso	39
3.5.2. Potencial terapêutico da PEA na dor, processos inflamatórios e modulação do sistema imune	49
3.5.3. Potencial terapêutico da PEA nas afecções do sistema vascular	54
3.5.4. Potencial terapêutico da PEA nas afecções do sistema gastrointestinal	54
3.5.5. Potencial terapêutico da PEA nas afecções do sistema respiratório	55
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
REFERÊNCIAS	59

1. INTRODUÇÃO

O sistema endocanabinoide é formado principalmente pelos receptores canabinoides, CB₁ e CB₂, seus ligantes endógenos denominados endocanabinoides, e as enzimas, relacionadas a processos de biossíntese ou metabolismo dos endocanabinoides (Pertwee, 2015).

Os receptores CB₁ localizam-se majoritariamente no sistema nervoso, porém podem ser encontrados em diversos órgãos, incluindo fígado, tecido adiposo e a pele (Maccarrone, et al., 2015). Em adultos humanos, sua maior prevalência é em neurônios GABAérgicos (Bodor, et al., 2005), sendo expresso também em neurônios glutamatérgicos, colinérgicos, glicinérgicos e serotoninérgicos (Hu et al., 2015), apresentando um papel direto na transmissão sináptica (Navarrete et al., 2008). Já os receptores CB₂ são expressos especialmente em células de origem imune (Munro et al., 1993; Galiègue et al., 1995), incluindo a micróglia (Stella, 2010), porém também podem ser encontrados nos neurônios em estados patológicos, e costumam ser induzidos e ativados por quadros inflamatórios (Atwood et al., 2010; Spiller et al., 2019).

Os ligantes endógenos dos receptores canabinoides são definidos como derivados de um ácido graxo poli-insaturado, podendo ser amidas, ésteres ou éteres, de cadeia longa, capazes de se ligarem e ativarem tais receptores. (Pertwee, 2015). A anandamida (AEA) foi o primeiro ligante endógeno dos receptores canabinoides, descrita primeiramente em 1992 (Devane et al., 1992). Outros ligantes foram encontrados com o passar dos anos, como o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) (Mechoulam et al., 1995) o O-araquidonoil etanolamina (virodamina) (Potter et al., 2002), 2-araquidonoil glicerol éter (noladin éter) (Huang, et al., 2002). Os mediadores lipídicos não canabinoides que apresentam estrutura semelhante aos endocanabinóides (ECs) clássicos, também podem ativar os receptores canabinoides, com mecanismo de ação que envolve uma atuação sinérgica, aumentando dos efeitos dos ECs clássicos, ou exibindo propriedades únicas como a N -oleoiletanolamina (OEA) (Pertwee, 2015) e N -palmitoiletanolamina (PEA) (Coburn et al., 1954; Ganley et al., 1958).

A palmitoiletanolamida (PEA) é um composto endógeno identificada inicialmente através de frações lipídicas da soja, gema do ovo e do amendoim (Coburn et al., 1954; Ganley et al., 1958), sendo bastante encontrada em fontes alimentares como lentilha de soja, café torrado, feijão fradinho, maçãs, batatas (Gugliandolo et al., 2020), e também no leite humano (Bruun et al., 2018). A síntese da PEA em animais ocorre através da hidrólise de seu precursor fosfolipídico direto, N-palmitoil-fosfatidiletanolamina, pela ação da N-acil-fosfatidil-etanolamina fosfolipase seletiva D (NAPE-PLD) (Okamoto et al., 2004; Petrosino et al., 2017).

As atividades farmacológicas da PEA foram descritas em meados da década de 50, no qual Ganley et al. (1958) relataram o primeiro indício de atividade anti-inflamatória, identificando também propriedades terapêuticas na anafilaxia. Em 1971 houve o primeiro relato de que este composto exógeno poderia ser útil no manejo da artrite (Perlik et al., 1971). Atualmente na literatura, é possível verificar evidências para a sua utilização como imunomodulador (Roviezzo et al., 2017), na analgesia (Siracusa et al., 2020), no manejo da hipersensibilidade (Roviezzo et al., 2017) nas alterações das atividades neurológicas do sistema nervoso central, como na doença de Alzheimer (D'Antongiovanni et al., 2021), na esclerose múltipla (Contarini, et al., 2019) e em lesões do nervo ciático (Gugliandolo et al., 2018). Além disso, a PEA apresenta enorme potencial como anti-inflamatório (Clayton et al., 2021).

O mecanismo de ação da PEA ainda não é bem elucidado e baseia-se em três suposições: antagonismo inflamatório local autacoide; ação direta mediada por um receptor ou pelo efeito *entourage* (Iannotti et al., 2016). O antagonismo inflamatório local autacoide baseia-se na capacidade das moléculas lipídicas impedirem a degranulação local de mastócitos e modulando negativamente o comportamento dos mastócitos diante de estímulos nocivos *in vivo* (Aloe et al., 1993). O efeito *entourage* ou sinergismo entre as moléculas, ocorre diante da potencialização do efeito de mediadores lípidos endógenos por meio da competição entre as enzimas de degradação, como a FAAH. (Lambert et al. 1999)

Em relação a ação direta mediada por um receptor, a PEA pode interagir em diversos receptores e produzir determinadas respostas, sendo observado através da ação com o receptor proliferador de peroxissomo (PPARs), com os canais do receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) exercendo possível ação anti-inflamatória e analgésica (Neher et al., 2012; Paterniti et al., 2013;). Além disso,

pode-se observar interações com o receptor acoplado à proteína G 55 (GPR55) exercendo atividade anti-anafilática mediante ação nos mastócitos (Im, 2021).

Estudos demonstram que a PEA apresenta atividade no receptor CB₂, exercendo papel antinociceptivo (Romero et al., 2013) e neuroprotetor *in vitro* (D'Aloia et al., 2021) e no receptor CB₁ colônico como anti-inflamatório (Borrelli et al., 2015), porém acredita-se que este mecanismo ocorra diante do aumento na concentração da AEA, potencializando sua ação nos receptores canabinoides (Santos, 2014). Estes alvos terapêuticos demonstram o potencial da PEA como ferramenta anti-inflamatória e imunomoduladora (Rinne, 2018). Vale ressaltar, que dentre as N-aciletanolaminas, a PEA apresenta maior abundância quando comparada a anandamida em tecidos animais (Tsuboi et al, 2018).

Diante deste contexto, este trabalho busca investigar a utilização terapêutica da PEA em condições inflamatórias e o seu papel imunomodulador em diversas doenças, bem como a correlação dos seus efeitos com seus alvos-farmacológicos.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado diante uma busca especializada na base de dados PUBMED, a partir da utilização de descritores e operadores booleanos. Foram selecionados livros, revisões sistemáticas, estudos em modelos experimentais em animais, estudos clínicos, artigos de revisão e relato de caso, desde que estivessem livre disponibilidade na íntegra no idioma inglês.

A pesquisa dos artigos e livros ocorreu a partir da utilização dos seguintes descritores: *endocannabinoid system*, *endocannabinoid and inflammation*, *endocannabinoid and immune system*, *endocannabinoid and receptors*, *Palmitoylethanolamide*, *Palmitoylethanolamide and Inflammation*, *Palmitoylethanolamide and immunomodulator*, *Palmitoylethanolamide and receptors* não sendo considerado o ano da publicação. O levantamento bibliográfico ocorreu entre 2022 (outubro-novembro) e 2023 (abril-maio) totalizando 221 trabalhos. Para critério de elegibilidade selecionamos publicações que estavam correlacionadas com os descritores de interesse diante da leitura do título e abstract do trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Sistema endocanabinoide: breve contexto fisiológico

O sistema endocanabinoide, apesar de sua recente descoberta, desempenha um papel fundamental no funcionamento do corpo humano. Este sistema foi identificado pela primeira vez em meados do século XX. Sua importância é evidenciada por sua ampla distribuição no organismo e seu envolvimento em uma variedade de processos fisiológicos, incluindo a regulação da dor, do apetite, do humor e do sistema imunológico (Mechoulam et al 2002). Estudos pioneiros, como os de Raphael Mechoulam e Allyn Howlett, foram cruciais na compreensão desse sistema complexo e a cada dia novos componentes e processos são catalogados como pertencentes ao sistema. Atualmente o sistema endocanabinoide (SE) é formado por: (1) as três primeiras classes de receptores com as quais os canabinoides interagem (I) Receptores acoplados a proteína G (CB₁ e CB₂) (Munro *et al.*, 1993), (II) canais iônicos sensíveis ao ligante (ex.: receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 - TRPV1), e (III) receptores nucleares (ex.: PPARS) (O'Sullivan, 2016; Yang et al., 2017); (2) os ligantes endógenos (ex.: anandamida ou N-araquidonoil etanolamina e 2-araquidonoilglicerol); e (3) as enzimas metabólicas endocanabinoides responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides (Di Marzo, 2004).

A identificação dos compostos endocanabinoides ocorreu a partir da descoberta do canabidiol (CBD) e do delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC). A elucidação do Δ 9-THC ocorreu em Israel diante do seu efeito psicoativo, demonstrado em macacos. (Mechoulam et al., 1965; Crocq, 2022). Devane *et al.* em 1992 mostrou o primeiro receptor canabinoide em ratos, o receptor canabinoide do tipo 1 (CB₁), identificando sua localização majoritariamente no cérebro. Logo mais tarde, o receptor canabinoide do tipo 2 (CB₂) foi identificado por clonagem por homologia, sendo principalmente localizado no sistema imunológico, onde posteriormente, os lipídeos anandamida (AEA), etanolamida do ácido araquidônico, e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) foram identificados. Tanto a AEA, quanto o 2-AG demonstraram capacidade de ativar receptores CB₁ e CB₂ com alta afinidade e eficácia (Devane et. al, 1992; Mechoulam et al., 1995; Cristino et al., 2020).

Os receptores CB₁ acoplados a proteína G são encontrados principalmente nos terminais dos neurônios centrais e periféricos, onde geralmente medeiam a inibição

da liberação de neurotransmissores, sendo também expressos em células imunes e por outros tipos de células não neuronais (Pertwee et al., 2015). Já os receptores CB₂ estão presentes, majoritariamente, nas células imunes e, quando ativados, podem modular a migração de células imunes e a liberação de citocinas, seja dentro ou fora do cérebro. Além disso, os receptores canabinoides são encontrados em órgãos como fígado, coração, intestinos e pele (Lu et al., 2021).

A distribuição ampla dos receptores é favorável ao tratamento de diversas doenças, principalmente pelo fato que os alvos farmacológicos envolvidos estão espalhados pelo organismo como demonstrado na figura 1 (Lowe et al., 2021)

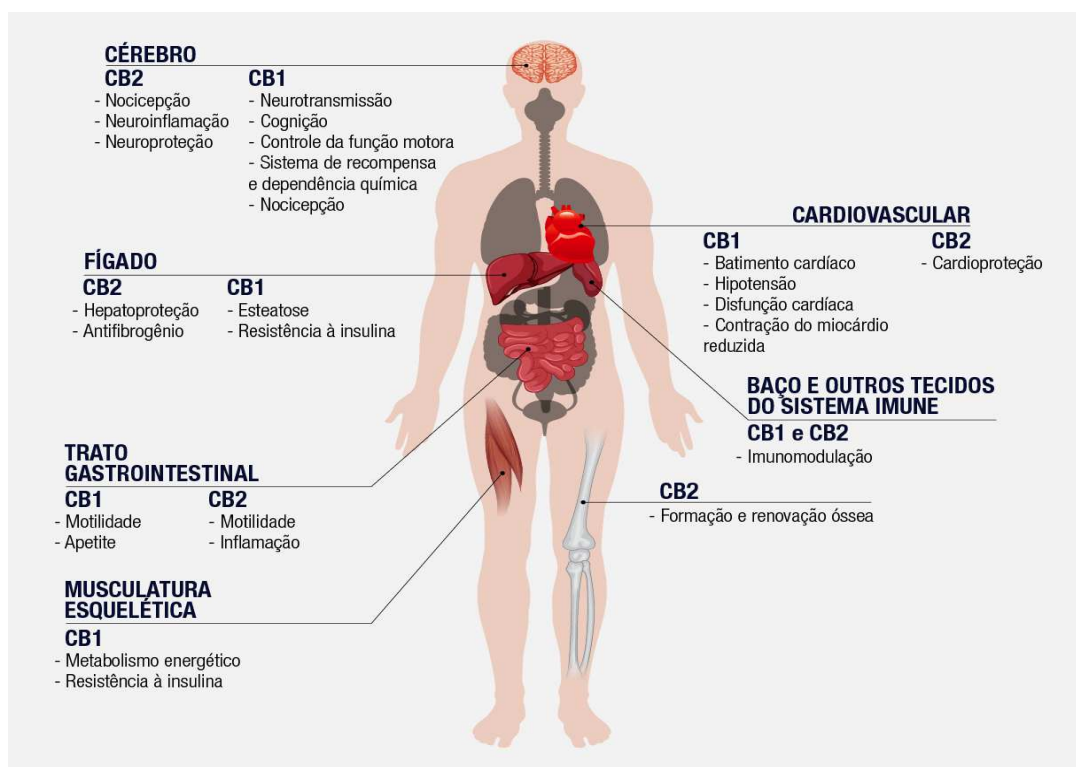


Figura 1. Distribuição e principais atividades farmacológicas dos receptores canabinoides CB₁ e CB₂. **Fonte:** Active Caldic, 2021. Disponível em: <https://activepharmaceutica.com.br/blog/o-que-e-o-sistema-endocanabinoide-e-como-ele-atua-em-nosso-organismo>.

A ativação dos receptores canabinoides (CBs) em condições fisiológicas é induzida por meio da ligação de endocanabinoides (ECs). A partir da síntese, estes ECs são liberados na sinapse, ligando-se e ativando os receptores CBs pré-sinápticos (Simone et al., 2002; Wilson 2002; Piomelli, 2003;). Após este processo, os ECs são recaptados pela célula que os liberou e transportados por suas enzimas catabólicas, sendo degradados em seus respectivos metabólitos (Giuffrida et al., 2002). Desta

forma, o equilíbrio entre a síntese e a degradação dos seus ligantes, é mediado por enzimas biossintéticas e hidrolíticas (Maccarrone et. al, 2020).

O pesquisador Howlett em 1995 identificou que o mecanismo de sinalização do receptor CB₁ estaria relacionado a um GPCR acoplado às proteínas Gi/o que inibe a adenilato ciclase (AC), reduzindo assim os níveis celulares de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc) (Howlett et al., 1995). Atualmente, sabe-se que a via de sinalização, no sistema nervoso, pode acontecer de formas distintas, sendo retrógrada, não retrógrada ou mediada por astrócitos (Castillo et al., 2012).

Na via retrógrada a ativação de CB₁ inibe a liberação de neurotransmissores nas sinapses por meio de dois mecanismos principais, de forma que a curto prazo os CB₁ são ativados por alguns segundos, cujo mecanismo envolve inibição direta dependente da proteína G (provavelmente através das subunidades βγ) do influxo pré-sináptico de cálcio (Ca²⁺), através de canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem (VGCCs) (Kreitzer et al., 2001; Wilson et al., 2001; Brown et al., 2003) e para longo prazo, o mecanismo predominante requer inibição da AC e regulação negativa da via AMPc via proteína quinase A (PKA) por meio do membro αⁱⁱ (Chevaleyre et al., 2006; Heifets et al., 2009).

No mecanismo de sinalização não retrógrada mediada por endocanabinoides o processo tem início com a produção de 2-AG, em resposta ao aumento da concentração intracelular de Ca²⁺ e/ou receptores acoplados a G_{q/11} ativados (Kano et al., 2009; Castillo et al., 2012; Ohno-Shosaku et al., 2014). Assim, o 2-AG é então liberado e atravessa o espaço extracelular, por meio de um mecanismo ainda não totalmente elucidado, e chega ao terminal pré-sináptico onde se liga ao CB₁. O CB₁ ativado suprime a liberação do neurotransmissor de duas maneiras: primeiro, inibindo os canais de Ca²⁺ controlados por voltagem, que reduzem o influxo pré-sináptico de Ca²⁺; em segundo lugar, inibindo a AC e a subsequente via AMPc/PKA, que está envolvida na plasticidade sináptica de depressão a longo prazo (Kano et al., 2009; Castillo et al., 2012; Ohno-Shosaku et al., 2014), culminando na degradação do 2-AG pela lipase de monoacilglicerol (MALG) (Kano et al., 2009; Castillo et al., 2012).

Há evidências que a AEA participa da sinalização pós sináptica do 2-AG por meio da atuação no receptor TRPV1, assim a ativação do receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5), presumivelmente via fosfolipase C (PLC), e a liberação de

Ca^{2+} dos estoques intracelulares, promove a síntese de AEA que ativa os canais TRPV1 (Liu et al., 2008; Castillo et al., 2012).

Na via de sinalização mediada por astrócitos, a atividade neuronal pós-sináptica leva à liberação de ECs que ativam CB_1 $\text{G}_{q/11}$. Como resultado, a atividade de PLC facilita a sinalização astrocitária de Ca^{2+} . O Glutamato liberado dos astrócitos ativa os mGluR1s pré-sinápticos para potencializar a sua liberação e os receptores de N-metil D-Aspartato (NMDARs) pós-sinápticos para desencadear uma corrente interna lenta (Castillo et al., 2012). Esse processo de sinalização dos receptores canabinoides CB_1 e CB_2 pode ser observado na figura 2.

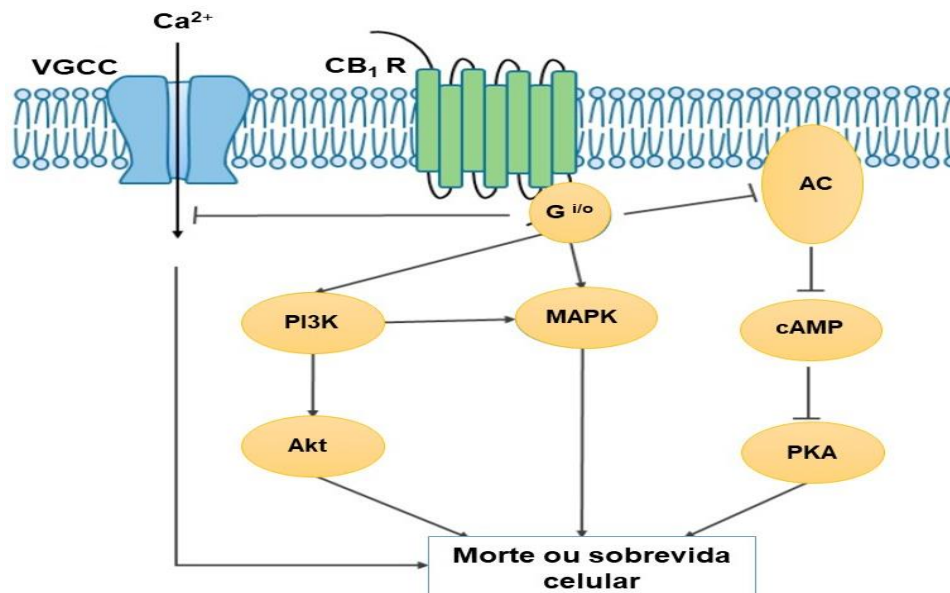


Figura 2. Via de sinalização do receptor CB_1 .

O CB_1 é acoplado a $\text{G}_{i/o}$ e inibe a atividade da adenilato ciclase (AC), a formação de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e a atividade da proteína quinase A (PKA). Sob certas circunstâncias, o CB_1 pode mudar seu acoplamento da proteína G de $\text{G}_{i/o}$ para G_s ou G_q . O CB_1 é capaz de suprimir o influxo de cálcio via canal de cálcio dependente de voltagem (VGCC). Várias proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), incluindo ERK1/2, p38 e JNK, são ativadas pelo CB_1 . A via fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (Akt) também é ativada por CB_1 . Dependendo do ligante e do ambiente subcelular, o resultado da sinalização mediada por CB_1 pode ser a promoção da sobrevivência ou morte celular. As setas indicam estimulação; setas pontiagudas indicam inibição. Fonte: Adaptado de Zou et al., (2018).

3.2 Caracterização dos ligantes endógenos e seus mecanismos.

A AEA foi o primeiro ligante canabinoide endógeno identificado em 1992 pelo pesquisador Dr. Mechoulam (Devane et. al, 1992). Logo após, o endocanabinoide 2-AG foi descoberto (Mechoulam et al, 1995; Correa et. al., 2016). Estes ECs são derivados do metabolismo não oxidativo do ácido graxo poli-insaturado, o ácido

araquidônico, sendo os mais bem estudados (Di Marzo et. al., 2015). Porém, outros ECs foram identificados, como por exemplo, o O-araquidonil etanolamina (virodamina) (Potter et. al, 2002), 2-araquidonil glicerol éter (noladin éter) (Huang et. al, 2002).

Moléculas que apresentam estrutura semelhante aos ECs clássicos, os mediadores lipídicos não canabinoides, também podem ativar os receptores do sistema canabinoidérgico. Geralmente, o mecanismo de ação envolve uma atuação sinérgica, aumentando dos efeitos dos ECs clássicos, ou exibindo propriedades únicas, como a N -linoleiletanolamina (LEA), N -oleoiletanolamina (OEA), N -palmitoiletanolamina (PEA) e N -estearoiletanolamina (SEA) (Pesce et al, 2018).

Os ECs lipídicos não são armazenados em vesículas, mas sintetizados sob demanda por meio da hidrólise de precursores lipídicos da membrana celular (Correa et al., 2016), essa demanda envolve processos como a ativação neuronal e o estresse celular, que promovem o aumento de cálcio intracelular, gerando a despolarização da célula (Freund et al., 2003). A AEA e a PEA compartilham a mesma via de sinalização e síntese, onde estas N -aciletanolamidas (NAEs) são sintetizadas pela fosfolipase D específica de N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) a partir de precursores de membrana, e são degradadas pela amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) ou pela amidase de ácido hidrolisante N-acetiletanolamina (NAAA) (Pesce et al, 2018). A PEA e o OEA não atuam sob os receptores CB₁ e CB₂, porém acredita-se que estes apresentem atividade farmacológica através do “efeito entourage” ou sinergismo entre as moléculas (Lambert et al. 2010). Diante disso, a PEA e OEA, por apresentarem as mesmas vias de sinalização e síntese da AEA, demonstram capacidade de aumentar a atividade da AEA e conseqüentemente potencializar seus efeitos nos receptores canabinoides. Este fato é explicado através da possibilidade da competição pela enzima FAAH ou a indução da regulação negativa da FAAH, assim, PEA e a OEA podem reduzir o catabolismo da AEA como expresso na figura 3 (De Petrocellis et al., 2001; Borrelli et al. 2009; Pesca et al., 2018).

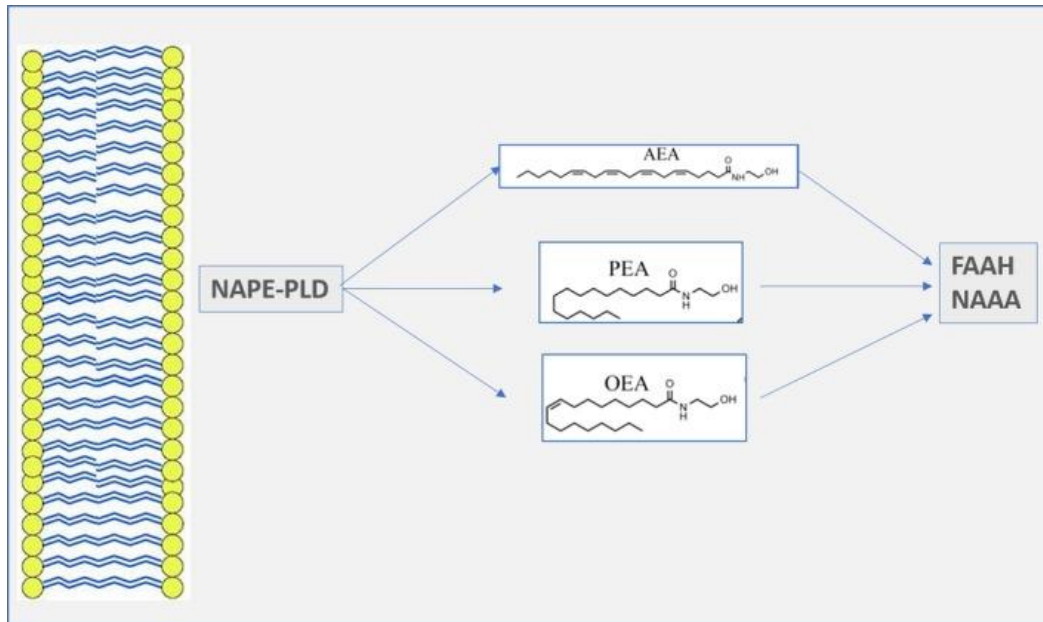


Figura 3. Esquema de vias compartilhadas da biossíntese e degradação das NAEs.

A N-palmitoiletanolamida (PEA) e a N-oleoiletanolamina (OEA) compartilham a mesma via de síntese da Anandamina (AEA), sendo sintetizados a partir da fosfolipase D específica de acilfosfatidiletanolamina (NAPE – PLD), a partir de precursores de membrana. Assim, a PEA e a OEA são degradadas pela amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) ou pela amidase de ácido hidrolisante N-acetiletanolamina (NAAA). A competição pela enzima de degradação, mais observado na OEA ou regular negativamente, mais prevalente na PEA, estes podem aumentar os níveis da AEA e aumentar os efeitos farmacológicos observados, exibindo o chamado “efeito entourage”.

Fonte: PESCE et al., (2018).

Os endocanabinoides além de atuarem nos receptores canabinoides propriamente ditos podem exercer ação por meio dos canais iônicos sensíveis ao ligante, como o receptor TRPV1, e os receptores nucleares, como o PPARS e pelo receptor acoplado à proteína G órfão (GPR55), e por esta razão, promovem uma série de reações em múltiplas vias de sinalização que estão envolvidas em processos fisiológicos e patológicos (Di Marzzo et al., 2015). Dentre os receptores de atuação dos ECs, o TRPV1 apresenta maiores caracterizações e estudos, sendo predominantemente encontrado nas fibras nervosas aferentes primárias (Di Marzo et al., 2015). Desta forma, essas substâncias potencializam a atividade dos CBs, seja aumentando a afinidade da ligação ou inibindo o mecanismo de hidrólise (Chakrabarti et al., 2015).

Os receptores de potencial transitório vanilóide (TRPV1) apresentam seis domínios transmembranar com uma região de poro localizada entre os domínios cinco e seis e os domínios N- Terminais C longos e intracelulares. Seis domínios de repetição da anquirina estão contidos na cauda N-terminal, permitindo uma ligação de calmodulina (CaM) e adenosina trifosfato (ATP) (Aghazadeh et al., 2017). Além disso,

um domínio TRP está presente na cauda C-terminal, além dos locais de ligação para CaM e fosfoinosítídeo 4,5-bifosfato (PIP2) (Aghazadeh et al., 2017).

O TRPV1 apresenta papel primordial na dor, nocicepção e percepção de calor, sendo detectado inicialmente nos nociceptores aferentes primários dos gânglios da raiz dorsal (DRGs), gânglios do trigêmeo (TG) e gânglios vagais, e posteriormente em regiões do sistema nervoso central, como em neurônios dopaminérgicos da substância negra, hipocampo, hipotálamo, córtex, cerebelo, no giro denteado e núcleo accumbens, e em células não neuronais, como queratinócitos epidérmicos, urotélio, hepatócitos, granulócitos polimorfonucleares, células B pancreáticas, células endoteliais, células mononucleares, células musculares lisas, artérias mesentéricas, pré-adipócitos e tecido adiposo (Holzer 2004; Aghazadeh et al., 2017).

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs) são fatores de transcrição ativados por ligantes que regulam genes importantes na diferenciação celular e vários processos metabólicos, como a homeostase de lipídeos e glicose (Grygiel-Górniak 2014). Assim, após a interação do ligante específico, os receptores nucleares são translocados para o núcleo onde alteram sua expressão gênica (Grygiel-Górniak 2014). A família PPARs compreende três isoformas, α , δ (também conhecidas como β) e γ , cuja ligação promove o recrutamento de proteínas reguladoras adicionais envolvidas na modulação da transativação (O'Sullivan et al., 2010).

Os PPARs apresentam papel fundamental na inflamação, mediando a modulação da resposta inflamatória através de uma série de mecanismos, como a inibição de fatores pro-inflamatórios (ex.: leucotrienos e interleucinas) (Delerive et al., 2001). Além disso, sabe-se que a duração da inflamação tende a ser maior em camundongos deficientes de PPARs (Devchand et al., 2006).

Os receptores apresentam ampla distribuição nos tecidos, o PPAR α pode ser encontrado em tecidos metabolicamente ativos, como o fígado, músculo, controlando o catabolismo de ácidos graxos e em processos inflamatórios (O'Sullivan et al. 2010). O PPAR γ apresenta três subtipos, sendo o PPAR γ 1 encontrado em células cerebrais, como neurônios e células gliais, e células imunes derivadas da medula óssea, o PPAR γ 2 que apresenta um papel importante na diferenciação dos adipócitos, estando restrito ao tecido adiposo e o PPAR γ 3 expresso em macrófagos (Cai et al., 2018). O PPAR δ tem ampla distribuição pelo corpo e está diretamente ligado a processos

patológicos como obesidade, diabetes, câncer, desordem neurológica, inflamação, dislipidemia, doença cardíaca e doença hepática (Kadayat et al., 2020). Desta forma, a ativação destes receptores pode resultar em uma redução da resposta inflamatória, como por exemplo, observou-se que na asma a ativação do PPAR δ protege o tecido pulmonar, inibindo a infiltração de leucócitos e a proliferação de fibroblastos pulmonares (Kadayat et al., 2020).

O PPAR α , em especial, apresenta um envolvimento maior na inflamação, interferindo na atuação dos principais fatores de transcrição inflamatórios, atuando diretamente na via de sinalização pró-inflamatória, ou seja, através da sua ação no fator nuclear kappa B (NF- κ B), na proteína de ativação (AP-1) e nos transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). Além disso, sabe-se que este receptor pode atuar através do catabolismo de mediadores lipídicos, como o leucotrieno B₄ (LTB₄) (Grabacka et al., 2021). A ligação com o PPAR α dimeriza com um parceiro obrigatório, o receptor retinóide X (RXR), e ambos formam um complexo multiproteico com um conjunto variável de proteínas co-ativadoras. Em sua forma ativa, o PPAR α liga-se a elementos do DNA, aumentando a transcrição de várias proteínas anti-inflamatórias, como proteína inibitória do fator nuclear- κ B (I κ B α) (Delerive et al., 2000).

O GPR55 foi identificado em distintas regiões, como no cérebro, especificamente em áreas ligadas a memória, aprendizado e funções motoras, e em tecidos periféricos, como íleo, testículo, amígdalas, mama e tecido adiposo omental, além de algumas células de linhagens endoteliais (Godlewski et al., 2009). Homólogos deste receptor foram observados em ratos e camundongos em outras regiões do cérebro (córtex pré-frontal, hipocampo, núcleos talâmicos, tronco cerebral e regiões do mesencéfalo), e em tecidos periféricos, como o baço, as suprarrenais e o jejuno (Brown, 2007; Ryberg et al., 2007). Na tabela abaixo, estão resumidos os alvos não canabinoides de ligação dos endocanabinoides.

PRINCIPAIS RECEPTORES NÃO CANABINOIDES E OS LIGANTES ENDÓGENOS		
Classe	Alvo	Componente endógeno
<i>GPCR</i>	GPR55	AEA; 2-AG; 2- AGE; Virodamina.
	GPR119	AEA; Oleamida
	GPR118	AEA.
<i>TRP</i>	TRPV1	AEA; 2 AG; 2 AGE
	TRPV8	AEA
<i>Receptor nuclear</i>	PPAR α	AEA; 2- AGE; Virodamina
	PPAR γ	AEA; AG
<i>Canal iônico dependente de voltagem</i>	Canais de cálcio	AEA;
	Canais de potássio	AEA, 2-AG, Virodamina.

Tabela 1 Principais receptores não canabinoides e os ligantes endógenos.

Fonte: Adaptado de Pertwee, (2015).

3.3. Sistema endocanabinoide e sua contribuição na resposta anti-inflamatória e na modulação do sistema imune.

Mccooy et al. em 1995 demonstrou que o $\Delta 9$ -THC poderia suprimir a expressão de antígenos e, como consequência, a ativação de células T auxiliares. Desde então, as pesquisas envolvendo os ECs em processos inflamatórios são inúmeros, demonstrando que os receptores canabinoides e seus ligantes estão envolvidos na regulação da inflamação, dos processos imunológicos e da dor (Pacher et al., 2013; Romero et al., 2013; Witkamp et al., 2014; Witkamp, 2016). Atualmente sabe-se que a expressão dos receptores canabinoides é observada em diferentes células sanguíneas, como nos macrófagos (Carlisle et al. 2002) eritrócitos (Bentzen et al., 2007), megacariócitos (Gasperi et al., 2014), plaquetas (Randall, 2007), mastócitos (Samson et al., 2003), células β (Tanikawa et al. 2007) e células T (Ziring et al., 2006). Outros estudos demonstram que SE está envolvido na regulação das células ósseas em termos de migração, diferenciação e sobrevivência, como expresso por Sharma et al. (2021) em sua revisão bibliográfica.

Boorman et al. (2016) propôs que a hipoatividade do SE poderia estar relacionada ao aumento das concentrações centrais e periféricas de agentes inflamatórios implicados na fisiopatologia da depressão, visto que pacientes acometidos por esta condição tendem a possuir marcadores inflamatórios elevados. Assim, os autores destacam que é necessário aprofundar os estudos e verificar a correlação das interações imunológicas conjuntas do SE na patogenia da depressão.

Basicamente, a atuação dos ECs no processo inflamatório através do sistema imunológico envolve a inibição de células imunes e a inibição dos mediadores pró-

inflamatórios, como as citocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS) e óxido nítrico (Boyman, et al., 2007).

Zhang et al., (2016) demonstraram a atuação anti-inflamatória do CB1 diante de um modelo de enxaqueca por estimulação elétrica em ratos Sprague-Dawley tratados com a AEA. Os autores observaram que o receptor CB1, diante a atuação da AEA no receptor, influencia a liberação de neurotransmissores nos terminais axônicos e atua como mediador antiinflamatório, restaurando, por exemplo, os níveis de IL-1 β e COX-2 após estímulos inflamatórios. Em contrapartida, o receptor CB2 apresenta um papel primordial na modulação dos quadros inflamatórios em regiões periféricas, e sabe-se pacientes que apresenta um polimorfismo no gene que codifica o CB2 tendem a apresentar maior probabilidade de desenvolver doenças autoimunes (Sipe et al., 2005). Além disso, o CB2 diminui a ativação das células imunes residentes no cérebro e a infiltração de leucócitos, participa da atividade neuronal em diversas áreas do cérebro, regula funções comportamentais diante de mecanismos imunológicos e/ou neuronais, sendo um alvo terapêutico importante em diversas condições neurológicas (Grabon et al., 2023).

Matias et al. (2002) identificaram a presença de endocanabinoides nas células imunes, como monócitos/ macrófagos, basófilos, linfócitos e células dendríticas. Além disso, sabe-se que os ligantes endocanabinoides, como a AEA e ligantes exógenos como o canabidiol e o Δ^9 -THC, podem reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias ao mesmo tempo em que promovem o aumento das citocinas anti-inflamatórias (Cabral et al. 2009; Castor et al., 2021). Observou-se também que a AEA pode atuar inibindo diretamente a ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB) através do fator de necrose tumoral α (TNF- α), por inibição direta da I κ B quinase (Sancho et al., 2003), e ou por inibição a produção microglial de óxido nítrico através da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (Eljaschewitsch, et al., 2006).

Rodriguez Mesa et al. (2021) diante de uma revisão sistemática, identificou que o CBD apresenta papel primordial na modulação do sistema imunológico, em condições como a esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus tipo 1 e artrite reumatóide, sendo o mecanismo envolvido a diminuição de moléculas pró-inflamatórias e a produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas, o interferon (IFN)- γ e fator de necrose tumoral alfa, em modelos de camundongos.

Há diversos estudos demonstrando as atividades regulatórias dos ECs no sistema imunológico demonstrando a importância e a multiplicidade de alvos que podem ser atingidos (Figura 4), e esta capacidade vêm sendo alvo de estudo para proposição de terapias farmacológicas.

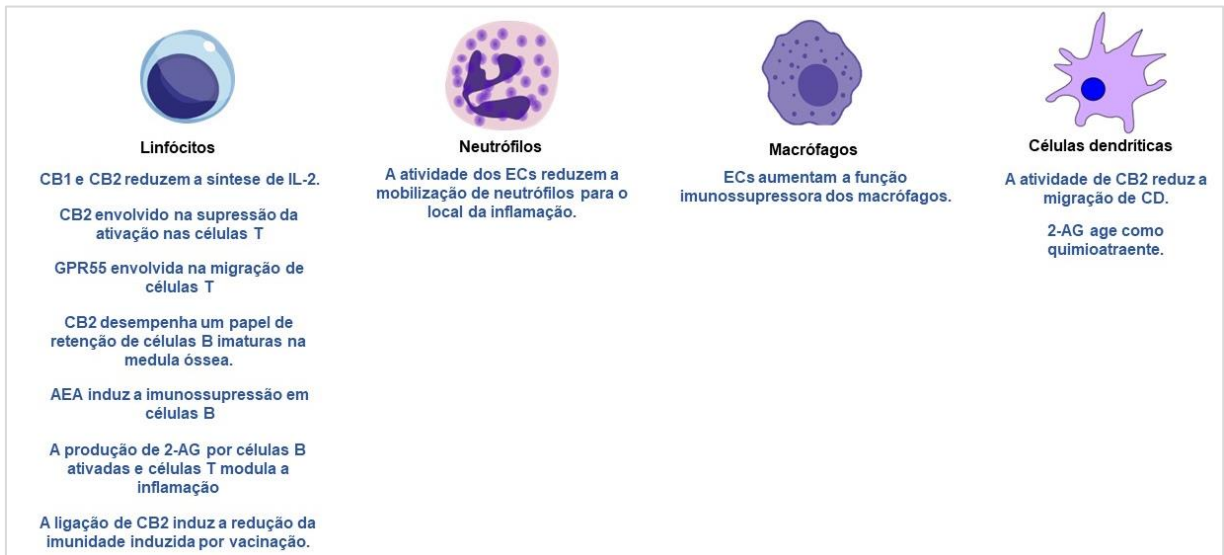


Figura 4. Principais ações e ECs envolvidos na atividade regulatória do sistema imunológico.

Fonte: Adaptado de Almogi-Hazan et al., (2020).

3.4 Palmitoiletanolamida: um potencial terapêutico não canabinoide

A palmitoiletanolamida, *N*-hexadecanoiletanolamida, é um mediador lipídico endocanabinoide pertencente à família dos fosfolipídios *N*-aciletanolamina, isolada a partir de frações lipídicas purificadas de soja, gema de ovo e farelo de amendoim (Petrosino et al., 2017). A PEA apresenta em sua estrutura um ácido graxo (*N*-Acil) ligado a uma amina (etanolamina), ou NAE 16:0, onde 16 e 0 se referem ao número de átomos de carbono e ligações duplas, respectivamente, conforme ilustrado na Figura 5.

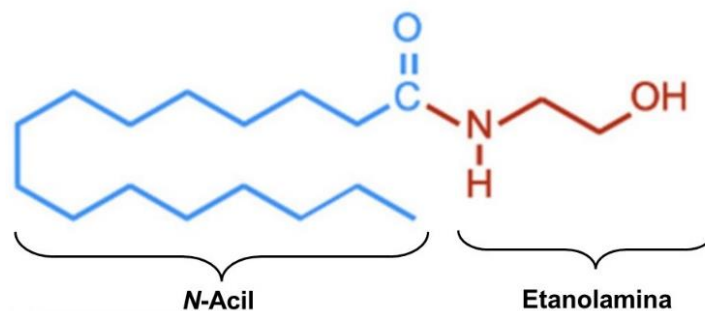


Figura 5. Caracterização estrutural da palmitoiletanolamida.

A PEA apresenta em sua estrutura um ácido graxo (N-Acil) ligado a uma amina (etanolamina), ou NAE 16:0, onde 16 e 0 se referem ao número de átomos de carbono e ligações duplas, respectivamente. Fonte: Rankin et al., (2020).

Em 1965, Bachur e cols. identificaram a presença da PEA no cérebro, fígado e no músculo esquelético de ratos, sendo que logo em seguida, houve uma série de estudos demonstraram a presença da fração lipídica em várias espécies de animais, como no cérebro e na medula espinhal de camundongos, extratos de coração canino, testículos de ratos, pele da pata de camundongos *Swiss* e em macrófagos peritoneais de ratos (Lambert et al., 2002).

A biossíntese da PEA inicia quando há a transferência de um ácido graxo de fosfolípido ligado à membrana para a fosfatidietanolamina (PE), catalisada por um íon de cálcio e uma *N- aciltransferase* (NAT) regulada por AMP cíclico, para formar o precursor *N- acil* fosfatidiletanolamina (NAPE). A segunda etapa da síntese é a clivagem de NAPE ligada à membrana para liberar a PEA livre, através da ação da fosfolipase D seletiva de *N -acil*-fosfatidil-etanolamina (NAPE-PLD) (Okamoto et al., 2004). A degradação da PEA em ácido palmítico ou etanolamina ocorre pela ação de duas enzimas hidrolíticas diferentes, a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), e mais especificamente a amidase de ácido hidrolisante de *N -acil*etanolamina (NAAH) (Cravat et al., 1996). Assim, a PEA é metabolizada principalmente para a obtenção do ácido palmítico e etanolamina, através da ação da FAAH e NAAH, respectivamente. As atividades enzimáticas modificam a depender do tecido em que se encontram (Clayton, 2023). A expressão da FAAH pode ser maior no cérebro e fígado, enquanto a NAAH apresenta prevalência no intestino e em macrófagos (Clayton, 2023). Este processo de biossíntese e metabolização da PEA pode ser observado na figura 6.

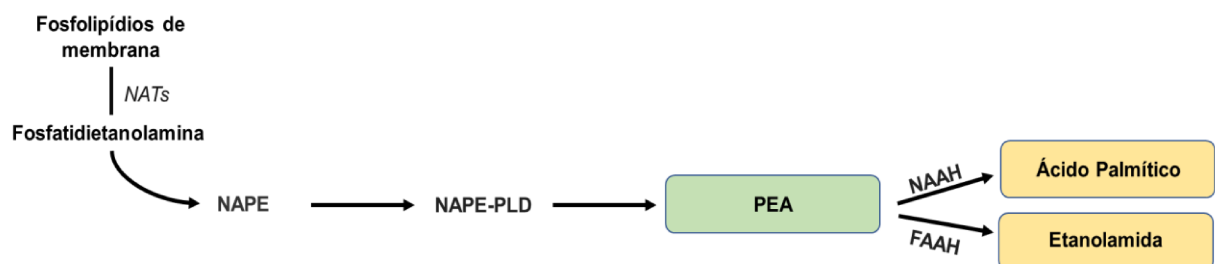


Figura 6. Biossíntese da PEA.

A PEA é sintetizada a partir da transferência de um ácido graxo presente nos fosfolípidios de membrana para a fosfatidietanolamina, catalisada pela NAT regulada por AMP Cíclico para formar a *N -palmitoil*fosfatidiletanolamina (NAPE), que por sua vez irá sofrer hidrólise direta por NAPE-PLD. Além disso, a PEA pode ser degradada através das enzimas NAAH e FAAH resultando em ácido palmítico e etanolamina.

Fonte: Adaptado de Petrosino et al., (2017).

3.4.1. Características farmacocinéticas e perfil de segurança

O estudo do perfil farmacocinético da PEA é limitado diante da ocorrência endógena e das etapas envolvidas na sua síntese e degradação (Smart et al., 2002; Ho et al., 2008). No entanto, apesar de ser uma molécula produzida pelo nosso corpo, a PEA pode ser administrada exogenamente. Sabe-se que a PEA demonstra um caráter lipofílico, sendo praticamente insolúvel em água, e pouco solúvel na maioria dos solventes aquosos, apresentando o logaritmo de seu coeficiente de partição ($\log P$) >5 (Lambert et al., 2001). Portanto, a absorção da PEA por via oral é bastante complexa, limitada pela taxa de dissolução, mostrando uma relação inversa ao tamanho da partícula (Takano et al., 2008).

A maioria dos estudos envolvendo a farmacocinética da PEA, em especial a absorção do fármaco, diz respeito a cerca da micronização, ou seja, reduzir as partículas da PEA para que seja possível uma área de superfície maior para a absorção, sendo uma alternativa de modular o perfil lipídico da PEA e aumentar sua absorção (Rankin et al., 2020).

Tronino et al., (2016) empregaram o uso de nanopartículas para prolongar os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos *in vivo* na barreira epitelial, através de um complexo de lipídios sólidos e líquidos, que demonstrou aumentar a difusão percutânea. Em uma comparação proposta por Impellizzeri et al. (2014), a PEA micronizada e ultra-micronizada, em um modelo de dor inflamatória em ratos, apresentou resultados significativos na redução da inflamação induzida por carragenina quando comparada a administração da PEA não micronizada.

Outro estudo interessante, realizado por Petrosino et al., (2018) demonstrou que a PEA ultra-micronizada foi detectável na corrente sanguínea após 5 minutos da administração, com um pico de concentração plasmática entre $5,4 \pm 1,87$ pmol/ml, enquanto a PEA não ultra-micronizada não produziu uma concentração plasmática máxima significativa. Esses estudos são interessantes visto que demonstram a possibilidade de modular as características lipofílicas do composto e atingir melhores resultados terapêuticos. Em humanos, Petrosino et al. (2016) relataram os níveis plasmáticos da PEA após a administração de 300 mg de PEA micronizada em 10 voluntários saudáveis após 0, 2, 4 e 6 horas, onde foi possível perceber que as

concentrações plasmáticas da PEA dobraram em 2h, retornando aos níveis basais após 4h.

Vancodido et al (2015) demonstrou o volume de distribuição e meia vida diante do tratamento oral de ratos Wistar machos com 100 mg/kg de PEA em uma suspensão de óleo de milho. Os autores observaram que a biodisponibilidade da PEA foi baixa, em torno de 25%, porém o volume de distribuição era maior que o volume plasmático, indicando que a maior parte da PEA estaria fora do sangue após a administração oral

A distribuição da PEA foi descrita no estudo de Zhukov et al. (1999) a partir da administração intraperitoneal da PEA radiomarcada em ratos, identificando que o composto lipídico apresentou uma distribuição, em especial, em alguns órgãos periféricos, como as glândulas adrenais, diafragma, baço, rim, testículo, pulmão, fígado e coração, e em concentrações mais baixas foi detectada no cérebro e plasma. Em outro estudo, a administração da PEA emulsionada com óleo de milho estéril injetada em camundongos machos, demonstrou um nível basal elevado na retina quando comparado ao soro sanguíneo, coração e cérebro. Nestes dados, é importante ressaltar a capacidade da PEA em ultrapassar a barreira hematoencefálica, sugerindo a atuação do composto lipídico no funcionamento do cérebro, principalmente na regulação da resposta ao estresse do organismo pelo sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (Artamonov et. al., 2005).

A respeito da distribuição da PEA no organismo, Svobodova et al., (2023) analisaram amostras frescas de sete placentas, membranas amnióticas e amniocoriônicas humanas, disco placentário, cordão umbilical, soro umbilical e vernix caseosa, coletadas após o parto cesáreo, a fim de verificar as concentrações endógenas da PEA nos tecidos placentários diante da hipótese que esta poderia estar relacionada ao processo cicatrizante e anti-inflamatório do pós-parto. Os autores demonstraram a presença do composto lipídico em todos os tecidos analisados, porém houve uma maior prevalência da PEA na membrana amniótica, e concentrações mais baixas no cordão umbilical e vernix.

O metabolismo da PEA consiste na formação do ácido palmítico e etanolamida através da atuação das enzimas FAAH e NAAH, este processo de inativação ocorre diante de uma hidrólise lipídica (Schmid et al., 1985). A FAAH, por sua vez, é uma serina hidrolase intracelular ligada a membrana, onde tem predominância em tecidos de mamíferos, sendo identificada em maior abundância no cérebro e no fígado

(Cravatt et al., 2002). A NAAH é uma cisteína hidrolase presente em lisossomos celulares ou no aparelho de Golgi das células, sendo ativada diante do pH ácido, demonstrando maior seletividade para a PEA (Pertwee, 2015). A enzima é expressa em várias linhagens de células sanguíneas, em macrófagos e em vários tecidos de roedores, em humanos apresenta maior prevalência em leucócitos, fígado, baço, rim e pâncreas (Pertwee, 2015).

A excreção da PEA deixa algumas lacunas, atualmente sabe-se o mecanismo de metabolização do ácido palmítico, porém não se sabe até que ponto a PEA administrada por via oral ou tópica é hidrolisada em ácido palmítico antes da sua excreção. (Rankin et al. 2020). Raso et al., 2013. Demonstrou que o composto lípido exerce um papel protetor no rim em lesão hipertensiva em ratos diante da redução da expressão da enzima epoxigenase CYP2C23 e epóxido hidrolase solúvel, redução significativa do estresse oxidativo e nitrosativo renal acompanhado por diminuição da expressão renal de NAD(P)H oxidase e óxido nítrico sintase induzível e aumento da expressão de Cu/Zn superóxido dismutase.

O perfil toxicológico da PEA foi conduzido por Deshmukh et al. (2021) em ratas Wistar fêmeas grávidas ao ser administrada por gavagem nas concentrações de 5 mL/kg (em doses de 250, 500 ou 1.000 mg/kg de peso corporal) dos dias 0 a 19 de gestação, observadas diariamente. Os exames diários durante o período do estudo não revelaram quaisquer sinais clínicos anormais entre os grupos de tratamento e controle, além disso não houve relatos de malformação grave em nenhuma das ninhadas das mães tratadas, anormalidades externas, viscerais ou esqueléticas que pudessem ser classificadas como “anormalidades graves”, mesmo em alta dosagem.

Maghfour et al. (2021) testaram a toxicidade tópica da PEA diante das formulações em gel (1% CBD e PEA) e um bálsamo (0,1% CBD e PEA) em participantes humanos saudáveis maiores de 18 anos de idade, sendo realizado ensaios de potencial de irritação cutânea, sensibilização e fototoxicidade. Os autores observaram que não houve relatos de toxicidade e nem de sensibilidade na região, porém relatam algumas limitações ao estudo, visto que foi utilizado apenas um fabricante dos produtos e que estes não foram testadas em peles com doenças dermatológicas.

Uma meta-análise conduzida por Einaudi et al. (2016) identificou 12 estudos clínicos que envolviam a utilização da PEA em modelos de dor neuropática, e nesta

análise não foram relatados reações graves, não graves ou suspeitos relacionados ao tratamento, e que este perfil de segurança corresponde a todo o período dos estudos, mesmo após o sexagésimo dia de tratamento.

Nestmann (2017) demonstrou que a PEA exerce um risco mínimo de toxicidade, diante dos resultados de toxicidade oral aguda. O autor observou que a dose letal média (LD50) da PEA era > 2.000 mg/kg de peso corporal, enquanto estudos de toxicidade de dose repetida de 14 e 90 dias relataram que seu nível de efeito adverso não observado (NOAEL) era >1000 mg/kg de peso corporal/dia.

Os estudos clínicos atuais demonstram que frequência de reações adversas (RAMs) provenientes do tratamento com a PEA é inferior a 1/200, sendo classificada como “incomum”. Em contrapartida, não há dados suficientes para determinar se as RAMs nestes períodos são “incomuns” ou “raras” (Clayton et al. 2023; Gabriellsson et al 2016).

3.4.2. Possíveis alvos farmacológicos e mecanismos de ação da PEA

A atuação da PEA envolve três possíveis mecanismos, o primeiro diz que o composto lipídico pode atuar regulando negativamente a degranulação dos mastócitos por meio de um efeito denominado “Antagonismo inflamatório local autacoide” (ALIA), a segunda proposição afirma que este componente pode atuar com o mecanismo “efeito *entourage*”, potencializando as atividades farmacológicas da AEA, e por fim através do estímulo a receptores semelhantes aos canabinoides, como o PPAR- α e o GPR55 (Petrosino et al., 2010). O entendimento da multiplicidade de alvos é o ponto chave da PEA, visto que os seus efeitos terapêuticos podem ser atribuídos a um mecanismo ou vários alvos primários (Rankin et al., 2020).

A primeira suposição de atuação da PEA ocorreu a partir de estudos conduzidos pelos autores Aloe et al., (1993) diante de um estudo em modelo animal com ratos Sprague-Dawley tratados com uma N-aciletanolamina de cadeia longa e outra de cadeia curta diante de uma inflamação induzida. Assim, os autores observaram um antagonismo local na inflamação denominado de ALIA, dando margem para contribuição autócrina/parácrina local para o controle de retroalimentação negativa das respostas dos mastócitos a vários sinais de ativação.

Logo após, Mazzari et al. (1996) demonstraram a correlação da atividade anti-inflamatória com o mecanismo de regulação negativa de mastócitos em um modelo

experimental de ratos machos e camundongos fêmeas induzido por edema de pata e hiperalgesia por carragenina tratados com palmitoiletanolamida. Scarpella et al., (2001) obtiveram resultados semelhantes ao observar o aumento da densidade granular de mastócitos cutâneos em uma população experimental de gatos, sendo macho e fêmeas de diferentes idades, e outro grupo esterilizado ou castrado, totalizando 15 animais que apresentavam diagnóstico de granuloma eosinofílico e placa eosinofílica, tratados com 120 mg de palmitoiletanolamida, sendo observado uma melhora clínica nas lesões, sugerindo que a PEA poderia ser uma alternativa a terapia com corticosteroides nestas doenças de pele. É interessante observar que estes mecanismos demonstram a capacidade da PEA em atuação no processo de regulação negativa dos mastócitos, sendo uma via importante no controle da hiperatividade, principalmente em processos inflamatórios e na hiperalgesia inflamatória e neuropática (Theodosiou et al., 1999).

O *efeito entourage* propõe que a atuação da PEA potencialize as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória exercida por outros compostos endógenos por meio de um aumento de sua afinidade por receptores ou por meio da inibição da sua degradação metabólica (Mechoulam et al., 1998; Lambert et al., 1999). Um desses compostos endógenos é a AEA, cuja atividade pode ser potencializada pela PEA a aumentar os efeitos farmacológicos, como demonstrado por Ho et al. (2008) diante de um modelo experimental com ratos Wistar machos para o estudo dos ramos de terceira ordem da artéria mesentérica superior. Assim, os vasos retirados foram submetidos a uma pré-contracção com metoxamina e tratados com anandamida, PEA ou OEA. Para a verificação da atuação no receptor TRPV1 os autores utilizaram a capsaicina. Assim, observou-se a capacidade PEA em potencializar o vasorrelaxamento, desta forma, o pré-tratamento com a PEA potencializou os efeitos vasorrelaxantes da AEA através da atuação no receptor TRPV1.

A PEA endógena também pode ser estimulada sinergicamente através da administração de compostos exógenos diante da administração oral, como foi proposto por Del Re et al. (2022). Os autores em um modelo experimental em camundongos, após a administração do Adelmirol, análogo semi-sintético da PEA, observaram um aumento nas concentrações da *N*-aciletanolamida no duodeno e cólon dos animais aumentando significativamente os índices da PEA endógena, de

maneira dose/tempo dependente. Regulando também a maquinaria enzimática responsável pelo metabolismo e catabolismo do composto lipídico.

Por fim, a PEA pode atuar em receptores farmacológicos do tipo TRPV1, PPARs e GPR55, envolvidos no mecanismo de ação de outros canabinoides, como a AEA, 2-AG e o éter 2-araquidonoilglicerol (Pertwee et al., 2015)

3.4.2.1. Interação da PEA com receptores de potencial transitório (TRPV1)

A atuação da PEA por meio do receptor TRPV1 é bem discutida, e a ampla distribuição do receptor nos tecidos pode ser responsável por seus efeitos terapêuticos. De Petrocellis et al., (2002) em um estudo *in vitro* observaram as atividades da PEA e da AEA diante de ensaios de ligação de Ca^{2+} intracelular, ensaios de ligação ao receptor VR1 e ensaios de atividade de hidrolase AEA, para isso os autores sintetizaram estes compostos a partir do ácido araquidônico ou ácido palmítico e etanolamina. Os autores observaram o aumento da ação mediada por VR1 de AEA em $[Ca^{2+}]_i$, sugerindo a intensificação de efeito das ações da AEA, mediada por ações da PEA em atuação no TRPV1. Ambrosino et al., (2013) apresentaram resultados semelhantes através de um estudo *in vitro* com células F11 e CHO diante de indutores de dor, como capsaicina (CAP) ou bradicinina (BK), observando um mecanismo molecular para a atuação da PEA no TRPV1. Assim, os autores propuseram que a ativação dos canais TRPV1 pela etanolamida desencadeia a despolarização da membrana levando a um aumento substancial de $[Ca^{2+}]_i$.

Petrosino et al., (2016) também identificaram a ação da PEA nos canais TRPV1, *in vitro*, verificando que o mecanismo do composto lipídico aumenta a ativação de 2-AG e a dessensibilização intracelular de Ca^{2+} mediada por TRPV1. Além disso, também foi possível observar o aumento de 2-AG nos queratinócitos humanos e em cães. Ho et al., (2008) também correlacionaram o efeito da PEA à sua atuação no TRPV1. Neste estudo, a administração de PEA, em ratos Wistar, aumentou significativamente os níveis de AEA, potencializando o relaxamento dos vasos.

Em um modelo experimental de inflamação intestinal induzida pela administração intracolônica de óleo de mostarda em camundongos tratados com a PEA, Capasso et al., (2014) observaram que a PEA reduziu o peristaltismo do cólon. Os autores propuseram que este efeito poderia ser pela ativação dos receptores TRPV1 e CB_1 , visto que o composto aumentou os níveis da anandamida. Outra

relação entre a PEA e a inflamação intestinal em ratos, foi proposta por Borelli et al., (2015) onde o composto lipídico exógeno diminuiu a infiltração de neutrófilos, reduziu a permeabilidade intestinal e estimulou a regeneração de células colônicas, aumentando também, a expressão dos receptores TRPV1 e CB₁ colônicos. Esses estudos demonstram que os efeitos da PEA podem estar relacionados à ativação dos receptores TRPV1.

3.4.2.2. Interação da PEA com receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPARs)

A atuação da PEA por meio do PPAR α vem sendo bastante discutida, e sabe-se que seu efeito anti-inflamatório resulta, também, da interação com este receptor, como proposto inicialmente por Verme et al., (2005).

Em modelo de edema de pata induzido por carragenina em camundongos, a administração intracerebroventricular da PEA promoveu o controle da inflamação periférica através da ativação do PPAR α , além disso, os autores observaram a redução significativa de enzimas pró-inflamatórias, como a ciclooxigenase-2 e o óxido nítrico sintase (D'Agostino et al., 2007). Um achado interessante demonstra que a atuação da PEA no receptor PPAR α também envolve a inibição da angiogênese em patologias inflamatórias, como a colite, através da redução da liberação do fator de crescimento endotelial vascular e a formação de novos vasos (Sarnelli et al., 2016).

O papel da PEA não fica restrito as atividades anti-inflamatórias, Annunziata et al. (2022) demonstrou que este composto lipídico restaurou a plasticidade dos adipócitos marrons e brancos prejudicados em camundongos com dieta rica em gordura (HFD), cuja ativação do PPAR α representou um papel primordial. Além disso, a PEA melhorou a bioenergética mitocondrial em adipócitos maduros medidos por um analisador *Seahorse* e induziu a maquinaria metabólica hepática em ratos obesos, melhorando a função mitocondrial e a eficiência via fosforilação de proteína quinase ativada por AMP (AMPK).

Em um modelo de retinopatia em camundongos, observou-se que a PEA aliviou significativamente a inflamação e inibiu a neovascularização nas retinas, além de suprimir as alterações pró-fibróticas e suprimir potentemente a gliose de Müller nas retinas. Neste estudo, a PEA promoveu o aumento da expressão do mRNA e da proteína de PPAR α na retina (Ye et al., 2020). Outro fator interessante é que na

cirurgia de estrabismo em coelhos, a PEA reduziu a inflamação e a fibroproliferação de forma dependente do PPAR α de forma a suprimir a sinalização canônica do fator de transformação do crescimento beta (TGF β). Além disso, o PPAR α exibe o mecanismo de inibir a quinase beta-ativada do fator de crescimento transformador (TAK1) e a via de fibrose (Li et al., 2021).

Uma atuação interessante da PEA envolve sua capacidade de reduzir a percepção e transmissão de estímulos da dor como demonstrado por Déciga-Campos et al., (2023). Assim, os autores propuseram a utilização deste composto lipídico em combinação com a morfina ou gabapentina observando resultados interessantes para o manejo de dores inflamatórias através de um efeito sinérgico, de forma que as drogas aumentaram o efeito antinociceptivo da PEA, em ratos, mediada pelo receptor PPAR α . Outra investigação interessante demonstrou que a utilização da PEA com o tramadol diminui a sedação e potencializou o efeito antinociceptivo, em concentrações nas quais os efeitos colaterais são mínimos, confirmando o potencial sinérgico da PEA e outros fármacos, e o envolvimento dos receptores TRPV1 e PPAR- α (Déciga-Campos et al., 2015). É interessante ressaltar que as atividades farmacológicas da PEA podem envolver mais de um receptor.

A PEA também apresenta uma atividade antitumoral considerável mediada por PPAR- α e GPR55, onde Pagano et al., (2021) identificaram em camundongos, que o composto lipídico inibiu a proliferação de células tumorais e induziu a parada do ciclo celular na fase G2/M e a fragmentação do DNA, além de reduzir a migração celular e exerceu efeitos benéficos no modelo azoximetano de tumores colônicos. A atividade antiangiogênica da PEA, em um adenocarcinoma de cólon humano, correlacionou-se diretamente com a ativação do PPAR, dependente da inibição da via do ciclo celular cinase serina/treonina (Sarnelli et al., 2016).

A inserção da PEA na dieta de camundongos em uma disfunção mitocondrial induzida por dieta rica em gordura, limitou o acúmulo de lipídios hepáticos, aumentou o gasto de energia e reduziu significativamente a resistência à insulina, efeitos estes observados através da ativação do PPAR- α . Além disso, a PEA apresenta a capacidade de modular a capacidade oxidativa mitocondrial e a eficiência energética, levando à redução do acúmulo de lipídios intracelulares e do estresse oxidativo, cujo mecanismo está correlacionado a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) (Annunziata et al., 2020).

A PEA exerce um efeito neuroprotetor mediado pelo PPAR- α em um modelo da doença de Parkinson induzido por oxadopamina em ratos. Os pesquisadores observaram que sua atuação envolve mecanismos anti-inflamatórios, como a redução da ciclooxigenase-2 (COX-2) e do óxido nítrico sintase induzido (iNOS), modulação de marcadores pró e anti-apoptóticos, sugerindo que a PEA pode controlar a neuroinflamação e a morte celular (Avagliano et al., 2016). Já na doença de Alzheimer, a PEA exerce o efeito neuroprotetor diante da diminuição do número de astrócitos infiltrados, além disso os autores relatam que o efeito anti-inflamatório ocorre pela atuação a nível de PPAR- α (Scuderi et al., 2012).

A PEA também demonstra um potencial terapêutico nos sintomas comportamentais do transtorno do espectro do autismo (TEA) conforme demonstrado por Cristiano et al. (2018). Os autores utilizaram camundongos machos mutantes programados para a TEA, submetidos a ensaios comportamentais de estresse e ansiedade, sendo tratados com PEA. Assim, observou-se que o composto lipídico reverteu o fenótipo comportamental alterado de camundongos diante da atuação no PPAR- α . Além disso, foi possível notar que o composto reduziu o estado inflamatório geral dos animais, reduziu a expressão de citocinas pró-inflamatórias no hipocampo, soro e nível colônico, sugerindo uma atuação a nível do eixo intestino-cérebro.

A ativação indireta de receptores canabinoides está correlacionada a ação da PEA no receptor PPAR- α , como proposto por Guida et al., (2017), que relacionaram as alterações induzidas na micróglia ao aumento da migração e da atividade fagocítica de células do sistema nervoso central e o possível envolvimento do CB₂ indiretamente, sendo importante em distúrbios neuroinflamatórios.

3.4.2.3. Interação da PEA com os receptores acoplados a proteína G (GPR55)

Ryberg et al., (2007) demonstrou a expressão do receptor GPR55 em tecidos de camundongos, onde o mRNA do receptor foi encontrado nas supra-renais, no gastrointestinal, bem como no SNC dos animais. Além disso, observaram que a PEA é um agonista potente e seletivo no receptor GPR55, atuando também no CB₁ e CB₂.

A inflamação induzida pelas placas ateroscleróticas foi objeto de estudo por Rinne et al. (2018) em camundongos adultos machos e fêmeas deficientes em GPR55 tratados com palmitoiletanolamida 3 mg/kg via intraperitoneal durante 4 semanas. Os autores observaram que a PEA ao ativar o GPR55 aumentou a expressão do receptor

de fagocitose MerTK (proto-oncogene tirosina-proteína quinase MER), além de aumentar a eferocitose dos macrófagos, porém destacam que este processo anti-inflamatório é multifatorial e também pode ser mediado por PPAR- α .

Marichal-Cancino et. al. (2020) demonstrou em ratos Wistar que a PEA ao ser administrada intravenosa inibe as respostas vasopressoras à estimulação simpática e à noradrenalina exógena e induz hipotensão, podendo estar correlacionados com o seu efeito em GPR55 e TRPV1. Além disso, os autores relataram um possível efeito em CB1.

Kumar et. al. (2012) em um modelo *in vitro* de cultura de órgãos com olhos suínos demonstraram que a PEA pode atuar aumentando o fluxo de humor aquoso através de efeitos mediados pelos receptores GPR55 e PPAR α , diante da ativação da proteína quinase ativada por mitógeno p42/44 (MAPK)

3.5 Oportunidades terapêuticas da palmitoiletanolamida

A PEA demonstra um potencial terapêutico importante para a inflamação, principalmente por sua capacidade de modular o sistema imune. Inúmeros artigos trazem as abordagens de pesquisa e a confirmação destes resultados.

3.5.1. Potencial terapêutico da PEA em afecções do Sistema Nervoso

A lesão da medula espinhal vem sendo utilizada para avaliar o desempenho da PEA no campo do sistema nervoso central, como demonstrado por Genovese et al., (2008). Os pesquisadores demonstraram que a PEA ao ser administrada intraperitonealmente em camundongos, apresentou uma atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, reduzindo a gravidade do trauma da medula espinhal, melhorando significativamente os déficits funcionais. Além disso, a PEA atenuou a infiltração de neutrófilos, diminuiu os níveis do fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina tipo 1 (IL-1), reduziu a expressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), nitrotirosina, evitando também a I κ B α e reduzindo a fosforilação da subunidade p65 do anticorpo monoclonal Ser536, os níveis de NF- κ B na subunidade p65 e a morte celular.

Outro estudo interessante envolvendo a lesão da medula espinhal foi conduzido por Crupi et al., (2016) diante da administração intraperitoneal do composto co-ultraPEALut em camundongos, concluindo que o desfecho principal envolve a capacidade de regeneração e o perfil imunomodulador. Os autores observaram que o

co-ultraPEALut promoveu a recuperação funcional, estimulou a remodelação das árvores dendríticas na área lesada e restaurou a regulação de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), fator de crescimento neuronal (NGF) e a neurotrofina-3 (NT-3).

Paterniti et al., (2013) também abordou a lesão da medula espinhal em camundongos, concluindo que o desfecho primário da administração da PEA envolve as propriedades anti-inflamatória e neuroprotetora do composto. Além disso, os pesquisadores observaram que esta atuação pode envolver a ativação do PPAR- δ , do PPAR- α e do PPAR- γ , que também estaria correlacionado com o potencial inibitório da PEA na infiltração de neutrófilos. Ainda no estudo de Paterniti et al., (2013), a PEA restaurou os níveis fisiológicos de TNF- α e IL-1 β , porém a ausência genética do PPAR- α e o uso de um antagonista do PPAR- δ ou do PPAR- γ , reverteu a redução induzida por PEA. O composto lipídico também apresentou o potencial de atenuar a expressão de iNOS e restaurar os níveis de PPAR- γ e PPAR- δ na medula espinhal.

Um modelo de lesão no nervo ciático foi proposto por Gugliandolo et al. (2018) diante da administração da palmitoiletanolamida com a oxazolina (PEA) pela via oral a camundongos. O desfecho primário deste estudo envolveu a atividade anti-inflamatória e neuroprotetora, porém os autores observaram também que o composto reduziu significativamente a presença de edema, infiltrado de mastócitos, a expressão da proto-oncogene (c-Fos), e a presença da amidase ácida n-aciletanolamina (NAAA), além de restringir o limiar da dor e aumentar a expressão de β -tubulina classe III (β -III-tubulina). Ainda no estudo de Gugliandolo et al. (2018), também foi possível observar a redução da degradação de I κ B- α e a translocação de Nf- κ B, e a redução significativa de TNF- α , da IL-1 β , da proteína fibrilar ácida da glia (GFAP) e a molécula adaptadora de ligação de cálcio ionizado (I κ B-1), do processo apoptótico, promovendo uma melhor recuperação funcional do nervo ciático.

Di Cesare Mannelli et al. (2013) também abordaram o modelo experimental de lesão no nervo ciático em camundongos, cujo tratamento proposto foi a PEA administrada pela via subcutânea. O achado principal do estudo envolveu a atividade anti-inflamatória e neuroprotetora do derivado de ácido graxo, porém observou-se a prevenção do infiltrado celular e alterações no limiar da dor mediada através do receptor PPAR- α . Além disso, a PEA apresentou a capacidade de prevenir significativamente o aumento de COX2.

O Co-ultraPEALut também pode ser utilizado na isquemia cerebral, como foi proposto por Caltagirone et al., (2016) em um modelo experimental em ratos. A principal observação dos autores envolve a capacidade do derivado de ácido graxo como anti-inflamatório e imunomodulador, além de diminuir a morte celular em uma área do hipocampo, impedir o aumento induzido por danos na expressão GFAP, aumentar os níveis de fatores neurotróficos, como o BDNF e GDNF, atenuar a expressão de quinase e triptase. Ainda na pesquisa de Caltagirone et al., (2016), os autores deram seguimento ao estudo ao testar a palmitoiletanolamida ultramicronizada com a luteolina (Co-ultraPEALut) em humanos de 31 a 100 anos após o acidente vascular encefálico (AVC). A dosagem administrada foi de 700 mg da PEA ultramicronizada com a 70 mg da luteolina (Glialia®), através da administração sublingual durante 30 dias. Foi possível observar uma melhora na função cognitiva dos pacientes, na independência e a mobilidade dos pacientes e na espasticidade global muscular. Os autores relataram que não houve reações adversas e nem desvios em análises hematológicas e químicas dos pacientes, porém se torna necessário um ensaio controlado para melhor avaliar o desempenho clínico do composto.

Um estudo interessante avaliou o desempenho e mecanismo da palmitoiletanolamida com a oxazolina (PEA-OXA) em um modelo de isquemia cerebral em ratos diabéticos tratados pela via intravenosa. Este estudo conduzido por Fusco et al. (2019) identificou a atividade anti-inflamatória e imunomoduladora do composto analisado, além de demonstrar uma redução no dano tecidual, na infiltração e degranulação de mastócitos, na apoptose, na translocação de NF- κ B para o núcleo, na expressão de NF- κ B e TGF- β . Além disso, os autores também perceberam a capacidade de redução das proteínas pró-inflamatórias, como o TNF- α e IL-1 β e o aumento da expressão de fatores neurotróficos, como BDNF e GDNF. É interessante ressaltar que na pesquisa de Fusco et al., (2019) estes efeitos correlacionaram com a atuação no regulador de informação silenciosa 1 (SIRT-1).

3.5.1.1. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma prioridade de saúde pública e global, principalmente por ainda não existir um fármaco modificador do curso da doença (Lany et al., 2018). Estudos *in*

vitro demonstram o potencial terapêutico da PEA na DA. Facchinetti et al. (2022) investigaram o composto Co-ultraPEALut em um modelo celular de toxicidade de oligômeros de A β , confirmando a atividade anti-inflamatória. Os autores também observaram a capacidade do composto em prevenir a reatividade dos astrócitos e reduzir a transcrição dos fatores de crescimento, estando estes efeitos correlacionados com a ativação dos receptores PPAR- α .

A palmitoiletanolamida também pode ser útil na doença de Alzheimer pela capacidade de melhora da deficiência de aprendizado e memória, diante do seu potencial anti-inflamatório e neuroprotetor, como proposto por Scuderi et al. (2018). Os autores abordaram a patologia em um modelo experimental em camundongos, através da administração subcutânea da PEA micronizada, demonstrando a capacidade de redução na formação das placas Beta-amilóide (A β) e redução da fosforilação da tau, aumentando o tempo de sobrevivência neuronal e a restauração das funções dos astrócitos. A melhora no déficit de aprendizagem também foi demonstrada por D'Agostino et al. (2012), de forma que o efeito neuroprotetor da PEA correlacionou-se com sua capacidade de atuação no receptor PPAR- α , além de exibir a capacidade de redução do estresse oxidativo, através da administração intracerebroventricular em camundongos.

A PEA exerce melhora na disfunção motora intestinal associada a DA diante da capacidade de neutralizar as proteínas relacionadas a distúrbios neurodegenerativos, A β , t-tau e α -sinucleína, como observado por D'Antongiovanni et al. (2021) diante de um estudo em camundongos através da administração da PEA por via oral. Essa atuação demonstra que a PEA pode ser útil na sintomatologia proveniente do desenvolvimento da sintomatologia associada a DA. Além disso, os autores demonstraram que o composto lipídico reduz a atividade da citrato sintase (associada ao envelhecimento precoce) e neutraliza a inflamação intestinal e o processo gliótico entérico associado ao declínio cognitivo, melhorando a integridade e permeabilidade da barreira epitelial intestinal diminuindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a proteína B de ligação de cálcio (S100- β), receptor toll-like 4 (TLR-4) e o fator nuclear- κ B p65 (NF- κ Bp65) (D'Antongiovanni et al., 2021).

3.5.1.2. Demência Vascular

A demência vascular ou comprometimento cognitivo vascular caracteriza-se por um comprometimento cognitivo, crônico e agudo, com a presença de déficit de memória, afasia, apraxia, agnosia ou disfunção executiva, prejudicando o desempenho das atividades do indivíduo (Engelhardt et al. 2011). Apresenta grande importância no desenvolvimento de pesquisas e terapia dada a sua epidemiologia, visto que é o segundo tipo mais comum de demência, estando apenas atrás da DA (Gomide et al., 2022). O desenvolvimento da demência vascular correlaciona-se com a obesidade, resistência à insulina, diabetes, hiper-homocisteinemia, hipertensão e hiperlipidemia, condições estas que promovem um estado inflamatório no organismo (Craft et al., 2009).

Impellizzeri et al. (2019) propuseram a utilização da PEA-OXA em camundongos através da administração oral, observando o efeito neuroprotetor como principal desfecho do composto. Além disso, a PEA-OXA promoveu um aumento da PEA endógena no cérebro, reverteu a presença de células neuronais lesionadas em determinadas regiões do hipocampo, reduziu a apoptose e a imunorreatividade para GFAP e Iba-1. Outro efeito da administração da PEA-OXA demonstrada no estudo foi a capacidade de prevenir a degradação de I κ B- α e a translocação nuclear de NF- κ B e redução na expressão de iNOS e COX-2. Um fator muito interessante, ainda demonstrado por Impellizzeri et al. (2019) foi a capacidade da PEA em aumentar os níveis de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), e regular positivamente a resposta antioxidante diante da ação na via do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf-2), e também proporcionar uma melhora nos déficits cognitivos.

3.5.1.3. Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença incapacitante não traumática, classificada como uma doença autoimune, sendo comum em adultos e jovens (Dobson et al., 2018). Assim, a EM é uma doença inflamatória do sistema nervoso central, exibindo uma sintomatologia heterogênea com distintos sinais, por conta do comprometimento dos sistemas motor, sensorial, visual e autonômico (Doshi et al., 2017).

Os processos inflamatórios da EM é o principal fator de desenvolvimento de lesões, desta forma a PEA vêm sendo estudada por sua característica anti-inflamatória. Em um modelo de encefalomielite autoimune experimental, Contarini et al. (2019), demonstraram que a PEA, em adição com a Luteolina ultramicronizada (co-ultraPEA-LUT) administrada via intraperitoneal, melhora a gravidade clínica de camundongos e reduz a resposta inflamatória, modulando a atividade diante da proteína de amiloide sérico A1 (SAA1), TNF- α , Interferon-gama (IFN- γ) e o inflamassoma NLRP3. É importante ressaltar que nesse estudo, os autores utilizaram a PEA em combinação com a luteolina, a fim de potencializar os efeitos terapêuticos diante da atividade antioxidante do composto.

4.4.1.4 Neuroinflamação

A neuroinflamação consiste em uma resposta inflamatória que atinge o cérebro ou a medula espinhal, mediada pela produção de citocinas, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio e mensageiros secundários, produzidos através das células da glia, como os astrócitos e células da glia, e por células endoteliais e células imunes derivadas periféricamente (Disabato et al., 2016). Este processo promove uma série de alterações no SNC, como a diminuição da neurogênese, aumento da apoptose, da ativação de astrócitos e micróglia, redução da barreira hematoencefálica (BHE), maior síntese de A β , fosforilação da tau, entre outras, sendo um distúrbio importante no desenvolvimento da DA e EM (Lyan et al., 2014).

Hohmann, et al. (2019) propuseram um modelo *in vitro* de Co-culturas de astrócitos e micróglia para avaliar o desempenho da PEA na neuroinflamação. Como observado pelos autores, o composto lipídico exerceu papel neuroprotetor. Outro estudo *in vitro* conduzido por Scuderi et al. (2011), através do modelo celular de cultura de astrócitos, a PEA exerceu atividade anti-inflamatória, sendo observado que o derivado de ácido graxo atenua a ativação de astrócitos induzida por A β , atenuando aumento da expressão e liberação de todas as moléculas pró-inflamatórias detectadas, como o óxido nítrico, IL-1 β , TNF- α e a prostaglandina E2 (PGE₂), demonstrando também um potencial inibitório na fosforilação de MAPK e nos fatores de transcrição nuclear, NF- κ B e AP-1, e todos estes efeitos eram interrompidos ao ser utilizado um antagonista do receptor PPAR- α .

D'Aloia, et al., (2021) propuseram um quadro de neuroinflamação *in vitro* diante do modelo celular de células microgлияis N9 induzidos por lipopolissacarídeo (LPS), o qual também foi possível perceber que o derivado de ácido graxo neutraliza a polarização da microglia M1, antagonizou o estímulo de produção de mRNA para citocinas pró-inflamatórias, bem como o aumento de IL-10, além de reduzir o TNF- α no meio de cultura e o conteúdo celular da proteína pró-IL-1 β . Outro fator interessante observado no estudo foi a capacidade da PEA em inibir o aumento intracelular de Ca²⁺ induzido por ATP em células N9 e células microgлияis primárias.

Sayd et al. (2015) demonstraram diante de um modelo experimental de neuroinflamação induzida em ratos que a administração intraperitoneal da PEA promove o efeito neuroprotetor e anti-inflamatório, diante da redução da expressão do TNF- α , do fator de transcrição p65, do mRNA da sintase do óxido nítrico (iNOS), e impediu a regulação da prostaglandina E sintase-1 (mPGES-1) e da PGE₂.

Outro estudo interessante, abordou o potencial anti-inflamatório na neuroinflamação associada a ansiedade em camundongos obesos diante da adição da PEA na dieta dos animais. Lama et al. 2022 observaram que a PEA neutraliza a inflamação sistêmica através da redução do TNF- α sérico e IL-1 β , além de melhorar o comportamento da ansiedade por modular a renovação de dopamina e o nível do ácido gama-aminobutírico (GABA) nas amígdalas. Os autores também relataram a capacidade da PEA em neutralizar a microgliose e astrogliose, e em restaurar a integridade da BHE, confirmando também o papel do PPAR- α para a atividade terapêutica da PEA.

Em um modelo de hemorragia intracerebral (HIC) em camundongos, a PEA, administrada pela via intraperitoneal, apresentou um papel anti-inflamatório, como abordado pelos autores Zhou et al. 2022. O composto lipídico melhorou a função neurológica e motora, atenuando o NF- κ B, IL-1 β e o TNF- α , mecanismo este correlacionado com o receptor PPAR- α . Um fator notável do estudo, foi a capacidade da PEA em aumentar a porcentagem do fenótipo anti-inflamatório da micrógлия para exercer um efeito neuroprotetor.

Uma maneira de potencializar os efeitos da PEA é a adição da luteolina na formulação ultramicronizada (co-ultraPEALut), como evidenciado pelos autores Paterniti et al., (2013). Este composto ao ser injetado via intraperitoneal em camundongos exibe atividade anti-inflamatória, e apresenta a capacidade de reduzir

a apoptose, reduzir significativamente a expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) e do óxido nítrico (NO), sendo efeitos dependentes da concentração do composto, sendo possível também restaurar a expressão de iNOS. O tratamento com o co-ultraPEALut resultou em um aumento significativo da expressão de PPAR α , PPAR β/δ e PPAR γ .

Em resumo, o potencial terapêutico da PEA no Sistema Nervoso Central abrange diversas patologias (Tabelas 2, 3 e 4). Em todas elas a PEA exerce um efeito anti-inflamatório, modulando mediadores inflamatórios, espécies reativas de O₂ e fatores de transcrição. Em sua grande maioria, estes efeitos ocorrem via receptores do tipo PPARs, mostrando a importância desta via no tratamento das patologias do SNC.

Tabela 2. Principais efeitos da Palmitoiletanolamida em modelos experimentais de patologias do Sistema Nervoso.

	Condição patológica	Modelo experimental	Linhagem	Sexo	Idade	Formulação	V.A.	Efeito principal	Receptor	Referência
Sistema Nervoso Central	DA	Camundongos	3×Tg-AD	M	3 e 9m	PEA-um	S.C.	Neuroprotetor e anti-inflamatório	-	SCUDERI et al., 2018
	DA	Camundongos	SAMP8	**	4m	PEA	V.O.	Anti-inflamatório	-	D'ANTONGIOVANNI et al., 2021
	DA	Camundongos	**	**	**	PEA	ICV	Neuroprotetor	PPAR- α	D'AGOSTINO et al., 2012
	Esclerose Múltipla	Camundongos	C57BL/6	**	**	co-ultraPEA-Lut	I.P.	Anti-inflamatório e imunomodulador	-	CONTARINI, et al., 2019
	Neuroinflamação	Ratos	Wistar Hannover	M	**	PEA	I.P.	Anti-inflamatório e neuroprotetor	-	SAYD et al., 2015
	Neuroinflamação associada a ansiedade	Camundongos	C57Bl/6J	M	6 sem.	PEA	V.O.	Anti-inflamatório	PPAR- α	LAMA et al., 2022
	Neuroinflamação	Camundongos	C57BL/6	M	10-12 sem.	PEA	I.P.	Anti-inflamatório	PPAR- α	ZHOU et al., 2022
	Neuroinflamação	Camundogogs	CD1	**	**	co-ultraPEALut	I.P.	Anti-inflamatório	PPAR α e PPAR β	PATERNITI et al., 2013
	Lesão medular experimental	Camundongos	CD1	M	Adulto	PEA	I.P.	Anti-inflamatório e imunomodulador	PPAR α	GENOVESE et al., 2008
	Demência Vascular	Camundongos	CD2	M	**	PEA-OXA	V.O.	Neuroprotetor	-	IMPELLIZZERI, et al., 2019
	Lesão da Medula Espinhal	Camundongos	CD1	M	**	co-ultraPEALut	I.P.	Regeneração e imunodulador	-	CRUPI, et al., 2016
	Isquemia cerebral	Ratos	Wistar	M	**	Co-ultraPEALut	I.V.	Anti-inflamatório e imunomodulador	-	CALTAGIRONE et al., 2016
	Isquemia cerebral focal	Ratos	Wistar	M	**	PEA-OXA	I.V.	Anti-inflamatório e imunomodulador	-	FUSCO et al., 2019
	Lesão da Medula Espinhal	Camundongos	CD1	**	**	PEA	I.P.	Anti-inflamatório e neuroprotetor	PPAR- δ e o PPAR- γ	PATERNITI et al., 2013
	Lesão no nervo ciático	Camundongos	CD1	M	**	PEA-OXA	V.O.	Anti-inflamatório e neuroprotetor	-	GUGLIANDOLO, et al., 2018
Lesão no nervo ciático	Camundongos	Mutantes	**	**	PEA	S.C.	Anti-inflamatório e neuroprotetor	PPAR- α	DI CESARE MANNELLI, et al., 2013	

(DA: doença de Alzheimer; M: macho; F: fêmea; Sem.: semanas; M.: Meses; PEA-um: Palmitoiletanolamida micronizada; co-ultraPEA-LUT: Palmitoiletanolamida ultramicronizada com Luteolina; PEA-OXA: Palmitoiletanolamina com oxametazolina; V.A.: Vias de administração; S.C: Subcutâneo; V.O.: Via oral; ICV.: Intracerebroventricular; I.P.: Intraperitoneal; I.V.: Intravenoso)

Tabela 3. Principais efeitos da Palmitoiletanolamida em modelos *in vitro* de patologias do Sistema Nervoso Central.

	Condição patológica	Modelo experimental	Formulação	Modelo celular	Desfecho principal	Receptor	Referência
Sistema Nervoso Central	DA	<i>In vitro</i>	Co-ultra PEA LUT	A β 1-42toxicidade	Anti-inflamatório	PPAR- α	FACCHINETTI et al., 2022
	Neuroinflamação	<i>In vitro</i>	PEA	Células microgliais N9	Neuroprotetor	CB ₂	D'ALOIA, et al., 2021
	Neuroinflamação	<i>In vitro</i>	PEA	Co-culturas de astrócitos da microglia	Neuroprotetor	PPAR- α	HOHMANN, et al., 2019
	Neuroinflamação/ Neurodegeneração	<i>In vitro</i>	PEA	Cultura de astrócitos	Anti-inflamatório	PPAR- α	SCUDERI, et al., 2011

(DA: Doença de Alzheimer; co-ultraPEA-LUT: Palmitoiletanolamida ultramicronizada com Luteolina)

Tabela 4. Efeito da Palmitoiletanolamida em pacientes portadores de Isquemia cerebral.

	Condição patológica	Estudo clínico	População	Idade	Etnia	Formulação	V.A.	Dosagem	Duração	Desfecho principal	Referência
Sistema Nervoso Central	Isquemia cerebral	Observacional	Homens e mulheres	31–100 anos	**	co-ultraPEA-LUT	S.L.	700 mg+70 mg	2m	Melhora clínica	CALTAGIRONE et al., 2016

(V.L.: via sublingual; M: meses; co-ultraPEA-LUT: Palmitoiletanolamida ultramicronizada com Luteolina)

3.5.2. Potencial terapêutico da PEA na dor, processos inflamatórios e modulação do sistema imune

Os efeitos anti-inflamatórios da PEA podem ser úteis na modulação da dor, sendo empregada em condições experimentais. Em meados dos anos 2000, pesquisadores da Itália já demonstravam o potencial anti-inflamatório da PEA. Este estudo conduzido por Costa et al. (2002), avaliou este efeito diante da administração da PEA em ratos por via oral. Os autores relataram a redução do edema, dependente do tempo, reduziram a atividade da COX, formação de nitrito/nitrato (NO^{2-} / NO^{3-}) e malondialdeído. Outro fator interessante, demonstrado por Galdino et al. (2014), as concentrações plasmáticas de PEA aumentaram significativamente após exercício de resistência aguda em ratos diante de um modelo de levantamento de peso. Este achado corrobora com o fator antinociceptivo da PEA, diante de uma ativação endógena do sistema endocanabinoide após exercícios intensos.

Loveyme et al., (2006) demonstrou o potencial anti-inflamatório da PEA em camundongos e ratos após um modelo experimental de lesão no nervo ciático administrando o composto pela via intraplantar. Os pesquisadores observaram que estes efeitos estão intimamente ligados com a atuação do composto no receptor PPAR- α , observando a redução das respostas hiperalgésicas, diante do seu efeito anti-inflamatório. D'Agostino et al. (2009) obtiveram resultados semelhantes ao investigar a ação terapêutica da PEA em camundongos tratados por via intracerebroventricular em um modelo de edema de pata. Os desfechos primários envolveram a ação anti-hiperalgésica e anti-inflamatória do composto, observando que esta atuação envolvia o receptor PPAR- α . Além disso, o composto também inibiu a expressão de COX-2 e iNOS e preveniu significativamente a degradação de I κ B- α .

Romero et al. (2012) demonstraram o potencial antinociceptivo da PEA diante de um modelo experimental em ratos Wistar de hiperalgisia induzida por injeção intraplantar de PGE₂. O composto lipídico exerceu um efeito antinociceptivo periférico local, onde os autores atribuíram este efeito terapêutico ao mecanismo de ativação de canais de K⁽⁺⁾ sensíveis ao ATP. Em outra colaboração, Romero et al. (2012), propuseram que o potencial antinociceptivo da PEA resultou na ativação da via do óxido nítrico, resultando no início da via de sinalização do óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclico (NO/cGMP) diante de um modelo experimental de hiperalgisia

intraplantar induzida por PGE. Estes estudos demonstram a capacidade da PEA em exercer seu potencial terapêuticos em múltiplos alvos.

Romero et al. (2013) seguindo o modelo de hiperalgesia de pata induzida por PGE₂, observou o efeito terapêutico antinociceptivo da PEA diante da ativação do receptor CB₂, resultando em um estímulo a liberação endógena de norepinefrina, resultando na ativação dos adrenoceptor periférico α_2 .

Siracusa et al., (2020) propuseram a administração da palmitoiletanolamida micronizada (PEA-um) em ratos a fim de avaliar o efeito terapêutico na dor pós-operatória, cujos desfechos primários envolveram a capacidade do composto em exercer um papel anti-inflamatório e analgésico. Os autores observaram que após o dano na pata do animal, houve um alívio na alodinia mecânica, hiperalgesia térmica e coordenação motora. O tratamento pré e pós lesão reduziu significativamente a infiltração de mastócitos, os níveis de NGF, a expressão de quinase fosfo-extracelular regulada por sinal (p-ERK), BDNF, NF- κ B e iNOS. Além disso, Siracusa et al., (2020) também observou que a PEA-um reduziu a ativação da micróglia e de mastócitos.

A atividade anti-inflamatória e anti-hiperalgésica foi observada diante do modelo de edema de pata em ratos conduzido por Petrosino et al., (2018) ao administrar a PEA-um por via oral aos animais. Além destes efeitos, os autores verificaram que o composto neutralizou o edema de pata e a hiperalgesia térmica, diminuiu o infiltrado de neutrófilos e mastócitos, reduziu a formação de citocinas pró-inflamatórias e pró-nociceptivas, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , e a formação de proteínas nitradas e a expressão de iNOS. Além disso, Petrosino et al., (2018) também observou a redução na expressão de COX-2, a degradação de I κ B- α e a translocação nuclear de NF- κ B p65.

Conforme observado o efeito anti-inflamatório e analgésico da PEA, Peritore et al., (2020) avaliaram o potencial terapêutico da PEA-um em conjunto com o Paracetamol, a fim de verificar o sinergismo nas moléculas, administrando em ratos em um modelo de lesão do nervo ciático. Os autores observaram as atividades anti-inflamatória e analgésica do composto, envolvendo a capacidade do composto em reduzir significativamente a presença de edema e infiltrados, a presença de mastócitos, redução significativa do limiar de dor mecânica, redução na expressão da proteína c-Fos, NGF, TNF- α e IL-1 β .

De Filippis et al. (2011). Os autores avaliaram o perfil analgésico diante de um modelo de inflamação granulomatosa crônica induzida em ratos, constatando que o composto inibe a degranulação de mastócitos, reduz a proteína NGF e a alodínia mecânica, marcada pela redução dos níveis de TNF- α , NGF e COX-2.

Outra formulação proposta por Ardizzone et al. (2021) consiste na PEA-um em conjunto com a Acetil-L-carnitina (LAC) administrada por via oral, diante de um modelo experimental de dor inflamatória induzida em ratos. Assim, os autores observaram o efeito anti-inflamatório e analgésico, sendo verificada a capacidade do composto em reduzir a infiltração de células inflamatórias, redução da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) e no curso de tempo da hiperalgisia térmica, e do número de mastócitos, e na expressão da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1). Além disso, Ardizzone et al. (2021) também notou a redução na IL-1 β , na expressão da COX-2 e iNOS. Outro estudo semelhante na dor inflamatória e neuropática foi testada por Seol et al. (2017) ao administrar a PEA por via intraperitoneal em ratos, constatando o alívio a hiperalgisia mecânica da inflamação crônica.

A utilização do sinergismo da PEA-OXA na dor neuropática e inflamatória foi verificada por Petrosino et al., (2017) através da administração oral a ratos e camundongos do composto, verificando suas propriedades anti-inflamatória e imunomoduladora. Estas atividades terapêuticas envolvem a capacidade de inibição da NAAA, redução do curso do tempo do edema e hiperalgisia, a restauração dos níveis de lipídeos endógenos, como o 2-AG, AEA e OEA, redução da infiltração de neutrófilos, mastócitos, na expressão de ICAM-1 e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Além disso, Petrosino et al., (2017) também observaram a redução da expressão de I κ B- α e translocação nuclear de NF- κ Bp65, bem como iNOS e COX-2, estando os efeitos terapêuticos e a modulação do sistema imune ligados à ativação do receptor PPAR- α .

3.5.2.1. Osteoartrite e artrite inflamatória

A osteoartrite é uma doença articular crônica com alta prevalência em pacientes acima de 65 anos, cuja sintomatologia envolve dor crônica, instabilidade articular, rigidez, deformidades articulares e estreitamento radiográfico do espaço articular, atingindo as articulações dos joelhos, mãos, quadris e coluna (Xia, et al., 2014). O principal tratamento envolve a utilização de analgésicos, em contrapartida o uso

contínuo pode resultar em reações adversas, como úlceras e sangramento gástrico (Hinz et al., 2004).

Um estudo recente de 2021 publicado pelos pesquisadores da Coreia do Sul (Jung et al. 2021), demonstrou a ausência de efeitos adversos da PEA no tratamento da osteoartrite induzida em ratos, além de minimizar o inchaço dos joelhos, melhorar a degradação da cartilagem, reduzir a perda do proteoglicano agregano, aliviar a inflamação, sendo demonstrado uma redução na expressão de mRNA de iNos , 5-Lox , COX-2 , TNF- α e IL-1 β e modular a expressão de metaloproteinases de matriz e do inibidor de metalopeptidase (TIMP1).

Outro estudo interessante, conduzido por Impellizzeri et al. (2013) evidenciou a utilização do co-ultraPEALut no tratamento da artrite inflamatória induzida em camundongos, demonstrando que o composto reduziu o desenvolvimento do processo inflamatório, a hiperalgesia, atenuou a degranulação de mastócitos e a infiltração de neutrófilos, além de reduzir os níveis de TNF- α , IL-1 β e IL-6, e a formação de nitrotirosina, promovendo uma evolução nos sinais clínicos e na atividade motora dos animais.

3.5.2.2. Hipersensibilidade

Diante do seu potencial anti-inflamatório e imunomodulador, a PEA pode modificar o grau de hipersensibilidade em quadros alérgicos, como a asma. Este estudo proposto por Roviezzo et al. (2017) demonstrou que a PEA previne a hiperreatividade, bloqueia o extravasamento de eosinófilos induzido por alérgenos, estando relacionada com sua capacidade de prevenir o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-4 e IL-13. Além disso, a PEA atenuou a inflamação pulmonar e a atividade de mastócitos, e os níveis de Leucotrieno C4 (LTC4), principal mediador inflamatório na asma alérgica, sendo estes efeitos relacionados a uma regulação positiva em CB₂ e receptores GPR55.

Tabela 5. Principais efeitos da PEA na dor e nos processos inflamatórios associados às artrites e às reações de hipersensibilidade.

	Condição patológica	Modelo experimental	Linhagem	Sexo	Idade	Formulação	V.A.	Efeito principal	Receptor	Referência
Dor e processos inflamatórios	Dor pós-operatória	Ratos	Sprague Dawley	M	Adulto	PEA-um	V.O.	Anti-inflamatório e analgésico	-	SIRACUSA et al., 2020
	Lesão do nervo ciático	Ratos	Sprague-Dawley	M	**	PEAum-Paracetamol	V.O.	Anti-inflamatório e analgésico	-	PERITORE et al., 2020
	Lesão do nervo ciático	Camundongos e Ratos	Swiss e Sprague-Dawley	M	**	PEA	I.PI.	Anti-inflamatório e analgésico	PPAR- α	LOVERME, et al., 2006
	Hiperalgisia	Ratos	Wistar	M	**	PEA	I.PI.	Antinocicepção	Canais de K ⁽⁺⁾	ROMERO et al. 2012.
	Hiperalgisia	Ratos	Wistar	M	**	PEA	I.PI.	Antinocicepção	nNOS	ROMERO et al. (2012)
	Hiperalgisia	Ratos	Wistar	M	**	PEA	I.PI.	Antinocicepção	CB ₂	ROMERO et al. (2013)
	Edema de pata	Ratos	Sprague-Dawley	M	**	PEA-um	V.O.	Anti-hiperalgésico e anti-inflamatório	-	PETROSINO et al., 2018
	Edema de pata	Ratos	Sprague-Dawley	M	**	PEA-um e LAC	V.O.	Anti-inflamatório e analgésico	-	ARDIZZONE, et al., 2021
	Edema de pata	Camundongos	Swiss	M	4-5s	PEA	ICV	Anti-hiperalgésico e anti-inflamatório	PPAR- α	D'AGOSTINO, et al., 2009
	Dor inflamatória e neuropática	Ratos	Sprague-Dawley	M	**	PEA	I.P.	Anti-hiperalgésico e anti-inflamatório	-	SEOL, et al., 2017
	Dor inflamatória e neuropática	Ratos e camundongos	Sprague-Dawley e camundongos mutantes	M	**	PEA-OXA	V.O.	Anti-inflamatório e imunomodulador	PPAR- α .	PETROSINO et al., 2017
	Inflamação aguda	Ratos	Wistar	M	30-35d	PEA	V.O.	Anti-inflamatório	-	COSTA, et al., 2002
	Osteoartrite	Ratos	Sprague-Dawley	M	6s	PEA	Oral	Anti-inflamatório e imunomodulador	-	JUNG, et al., 2021
	Osteoartrite	Camundongos	DBA	M	9s	co-ultraPEALut	I.P.	Anti-inflamatório	-	IMPELLIZZERI, et al., 2013
	Hipersensibilidade	Camundongo	BALB/c	F	**	PEA	Oral	Imunomodulador	-	ROVIEZZO, et al., 2017
Inflamação granulomatosa crônica	Ratos	Wistar	M	**	PEA	S.C.	Anti-inflamatório e imunomodulador	-	DE FILIPPIS, et al., 2011	

(M: macho; F: fêmea; S: semanas; D: dias; PEA-um: Palmitoiletanolamida micronizada; co-ultraPEA-LUT: Palmitoiletanolamida ultramicronizada com Luteolina; PEA-OXA: Palmitoiletanolamida com oxametazolina; V.A.: Vias de administração S.C: Subcutâneo; V.O.: Via oral; ICV.: Intracerebroventricular; I.P.: Intraperitoneal; I.PI: intraplantar; I.V.: Intravenoso)

3.5.3. Potencial terapêutico da PEA nas afecções do sistema vascular

A PEA demonstrou ter um potencial terapêutico na coagulação intravascular disseminada, distúrbio que promove a formação multissistêmica de trombos, com a tendência a sangramento e disfunção orgânica. D'Amico et al. (2021) abordaram a utilização do composto lipídico de forma micronizada, através da administração intravenosa a ratos, observando a atividade anti-inflamatória e neuroprotetora. Constatou-se que a PEA aumentou significativamente a contagem de plaquetas e a concentração de fibrina, porém o tempo de protrombina (PT) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e os níveis plasmáticos de D-dímero foram significativamente reduzidos. Confirmando os dados observados nos outros estudos discutidos, os autores afirmaram que a atividade anti-inflamatória está correlacionada com a modulação dos níveis plasmáticos de L-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ , além de reduzir a degradação de IKB- α e, conseqüentemente, translocação nuclear de NF-kB. Outro fator interessante observado ainda no estudo do D'Amico et al. (2021) foi a capacidade de redução da ativação de mastócitos.

3.5.4. Potencial terapêutico da PEA nas afecções do sistema gastrointestinal

Wang et al. (2014) e o seu grupo de pesquisa demonstraram a capacidade da PEA em exercer a atividade anti-inflamatória em um modelo de inflamação intestinal induzida por radiação. Este estudo observou uma tendência de melhora no local da lesão, além de inibir as vias que controlam o sistema imune celular derivada de mastócitos, a sinalização anti-inflamatória de IL-6 e IL-10 e ativou a via da protrombina. É interessante observar que nos ratos que apresentavam deficiência no sistema imunológico a resposta da PEA foi contrária, ou seja, suprimiu as respostas imunes não derivadas de mastócitos, aumentou a sinalização anti-inflamatória de IL-10 e IL-6 e diminuiu a ativação da via de protrombina.

Estudos mais recentes também demonstraram resultados positivos diante da colite, ou seja, da inflamação intestinal. Borrelli et al. 2015 evidenciaram o potencial anti-inflamatório da PEA diante de um modelo experimental de camundongos, o qual observou-se a redução do edema e as áreas de erosão, a infiltração de leucócitos, a permeabilidade intestinal e estimulou a regeneração de células colônicas. De acordo

com os autores, estas atividades envolveram a atuação nos receptores CB₂, GPR55 e PPAR α .

Outro estudo semelhante envolvendo a colite foi conduzido por Peritore et al., (2021), porém os autores utilizaram o composto PEA/Pol-co, que consiste na junção da polidatina ao derivado de ácido graxo. Esta molécula foi testada em camundongos e os autores constataram a atividade anti-inflamatória, sendo também observado melhora dos sinais clínicos, redução de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e TNF- α , MPO, malondialdeído (MDA), a expressão de nitrotirosina e da proteína PARP, ICAM-1 e P-selectina, além de aumentar os níveis de SIRT-1, expressão de heme oxigenase 1 (HO-1) e fator nuclear eritróide 2 (NRF2).

O efeito anti-inflamatório da PEA-OXA pode ser também observado em um modelo experimental de colite induzida em Peixe-zebra, como proposto por Di Paola et al. (2022) sendo observado que o composto diminuiu o dano intestinal e a produção de muco, e reduziu a expressão de genes inflamatórios e relacionados ao estresse do retículo endoplasmático.

A atuação da PEA no sistema digestório foi demonstrada por Hu et al. (2022), diante da esteato-hepatite não alcoólica induzida em camundongos. A esteato-hepatite não alcoólica é uma doença crônica que atinge o fígado e que apresenta uma ampla sintomatologia, esteatose hepática, inflamação, balonização e fibrose, com grande risco de progressão para carcinoma hepatocelular (Loomba et al., 2021).

Hu et al. (2022) observaram que a PEA atenuou significativamente o processo da esteato-hepatite não alcoólica, aliviou o estresse oxidativo, reduziu a expressão gênica que envolve o metabolismo de lipídeos, como o mRNA de acetil-CoA carboxilase 1 (ACC1) e CD36 e atenuou mediadores inflamatórios, como a enzima mieloperoxidase (MPO), iNOS, TNF- α , ligante 5 de quimiocina CC (CCL5), ligante de quimiocina 2 (MCP-1), inibindo também a ativação do inflamassoma (NLRP3). Outro fator interessante observado pelo grupo de pesquisa foi a capacidade da PEA em aumentar o mRNA e proteína de PPAR- α .

3.5.5. Potencial terapêutico da PEA nas afecções do sistema respiratório

Os estudos abordando a atuação da PEA no sistema respiratório são bem recentes e exibem a preocupação mediante as respostas inflamatórias exacerbadas,

principalmente com a COVID-19, como proposto pela pesquisa de Peritore et al., (2021).

Os autores investigaram a atuação da um-PEA em um modelo de lesão pulmonar aguda induzida em animais, demonstrando que o composto apresenta a capacidade de reduzir a lesão pulmonar, diante da redução da resposta dos neutrófilos, recrutamento de mastócitos ao pulmão, e modulação das citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-18. Outro fator interessante observado no estudo de Peritore et al. (2021) foi a capacidade da PEA em atuar em diferentes vias inflamatórias, gerenciando o caminho pERK, pJNK, p38MAPK e NF- κ B.

Resultados semelhantes foram observados num estudo clínico de caso-controle observacional em pacientes com COVID-19 em estágio inicial. O estudo em questão realizado por Albanese et al. (2022) contemplou homens e mulheres com faixa entre 18 a 80 anos, cujo tratamento ocorreu pela administração de PEA na dosagem de 1880 mg diárias por 28 dias. Os autores destacam o efeito anti-inflamatório e modulador do composto por sua atuação na redução do estado inflamatório e no estresse oxidativo, além de promover alterações na cascata de coagulação.

Tabela 6. Efeitos terapêuticos da PEA no manejo de doenças relacionadas ao sistema gastrointestinal, sistema vascular, sistema digestório e sistema respiratório.

	Condição patológica	Modelo experimental	Linhagem	Sexo	Idade	Formulação	V.A.	Efeito principal	Receptor	Referência
Sistema Gastrointestinal	Inflamação intestinal	Ratos	Mutantes	M	**	PEA	I.V.	Anti-inflamatório e imunomodulador	-	WANG et al., 2014
	Colite	Camundongos	ICR	M	**	PEA	V.O.	Anti-inflamatório	TRPV1 e CB ₁ colônicos.	BORRELLI, et al., 2015
	Colite	Camundongos	CD1	M	**	um-PEA + Paracetamol	V.O.	Anti-inflamatório	-	PERITORE et al., 2020
	Doença Inflamatória intestinal	Larvas de Peixe-zebra	Selvagem (WT)	**	Maduro	PEA-OXA	**	Anti-inflamatório	-	DI PAOLA et al., 2022
Sistema Vascular	Coagulopatia	Ratos	Sprague-Dawley	**	**	PEA-um	I.V.	Anti-inflamatório e neuroprotetor	-	D'AMICO, et al., 2021.
Sistema Digestório	Esteatohepatite	Camundongos	C57BL/6	M	2 m	PEA	V.O.	Anti-inflamatório	PPAR- α	HU, et al., 2022
Sistema Respiratório	Lesão Pulmonar aguda	Camundongos	CD1	M	**	um-PEA	V.O.	Anti-inflamatório e imunomodulador	-	PERITORE, et al., 2021

(M: macho, F: fêmea; V.A.: Vias de administração; um-PEA: Palmitoiletanolamida micronizada; PEA-OXA: Palmitoiletanolamida com a oxametazolina; S.C: Subcutâneo; V.O.: Via oral; I.C.V.: Intracerebroventricular; I.P.: Intraperitoneal; I.V.: Intravenoso)

Tabela 7. Efeito da PEA em pacientes portadores da COVID-19.

	Condição patológica	Estudo clínico	População	Idade	Etnia	Formulação	V.A.	Dosagem	Duração	Desfecho principal	Referência
Sistema Respiratório	COVID-19	Caso-controle	Homens e mulheres	18-80 anos	**	PEA-um	V.O.	1800 mg	28d	Anti-inflamatório e imunomodulador	ALBANESE, et al., 2022

Um-PEA: Palmitoiletanolamida micronizada; V.A.: vias de administração; V.O.: via oral;

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema endocanabinoide apresenta uma ampla distribuição no corpo humano, o qual sua multiciência de ações, alvos e ligantes, pode ser útil no tratamento de várias doenças e no desenvolvimento de novas terapias. Assim, a PEA é um composto endocanabinoide que vem sendo alvo de inúmeras pesquisas, envolvendo atuação em diversos sistemas e doenças, como no sistema nervoso central, sistema imunológico, vascular, digestório e respiratório.

A presente revisão bibliográfica identificou uma diversidade de estudos sobre as propriedades da PEA com abordagens em estudo clínico, em modelo experimental de animais e humanos, e “*in vitro*”, com abordagens da PEA sozinha ou em combinação com outro princípio ativo, a fim de potencializar seus efeitos, seja com a luteolina, paracetamol ou oxazolina, observando um efeito sinérgico interessante, como por exemplo a potencialização do efeito analgésico em dores pós-cirúrgicas.

A PEA demonstrou efetividade na doença de Alzheimer, Esclerose Múltipla, Neuroinflamação, isquemia cerebral, demência vascular, em condições inflamatórias, como a artrite, dor neuropática, hipersensibilidade, colite, doença inflamatória intestinal, lesão pulmonar aguda, coagulopatia e esteato-hepatite, com atuação especial em receptores tipo PPAR α , porém também há relatos de sua atividade mediada por PPAR- δ e o PPAR- γ , CB₁, CB₂, GPR55 e o TRPV1. Além disso, é possível observar nos estudos abordados nesta revisão, um enorme potencial da PEA modular os eventos da cascata inflamatória e uma atuação direta na modulação da resposta imunológica.

Os achados clínicos em humanos são escassos, e deixam uma lacuna acerca dos eventos adversos, perfil de segurança e efetividade. Portanto, apesar da PEA exibir bons resultados em estudos de modelos experimentais em animais, é cedo afirmar que tais resultados seriam observados em humanos, assim, são necessários ensaios clínicos randomizados e controlados de longo prazo, a fim de comprovar as intervenções aqui relatadas, bem como estabelecer o perfil de segurança e identificar possíveis reações adversas ao tratamento.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul et al. **Imunologia celular e molecular 9ª edição**. Elsevier Brasil, 2019.

ALLER, María-Angeles et al. The inflammatory response: an efficient way of life. **Med Sci Monit**, v. 12, n. 10, p. 225-34, 2006.

ALMOGI-HAZAN, Osnat et al. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n. 12, p. 4448, 2020. DOI: 10.3390/ijms21124448

ALOE, et al. A proposed autacid mechanism controlling mastocyte behaviour. **Agents and actions**, v. 39, p. C145-C147, 1993. DOI: 10.1007/BF01972748.

AMBROSINO, Paolo et al. Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPAR α agonist palmitoylethanolamide. **Br J Pharmacol**, v. 168, n. 6, p. 1430-1444, 2013. DOI: 10.1111/bph.12029

ANNUNZIATA, Chiara et al. Palmitoylethanolamide counteracts hepatic metabolic inflexibility modulating mitochondrial function and efficiency in diet-induced obese mice. **FASEB J**, v. 34, n. 1, p. 350-364, 2020. DOI: 10.1096/fj.201901510RR.

ANNUNZIATA, Chiara et al. Palmitoylethanolamide promotes white-to-beige conversion and metabolic reprogramming of adipocytes: contribution of PPAR- α . **Pharmaceutics**, v. 14, n. 2, p. 338, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020338

ARDIZZONE, Alessio et al. Effect of ultra-micronized-palmitoylethanolamide and acetyl-L-carnitine on experimental model of inflammatory pain. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 4, p. 1967, 2021. DOI: 10.3390/ijms22041967

ARTAMONOV, Martusevich et al. Incorporation of labelled N-acylethanolamine (NAE) into rat brain regions in vivo and adaptive properties of saturated NAE under x-ray irradiation. **Ukr Biokhim Zh.**, v. 77, n. 6, p. 51, 2005.

ATWOOD, Brady et al. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. **Br J Pharmacol**, v. 160, n. 3, p. 467-479, 2010. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00729.x.

AVAGLIANO, Carmen et al. Palmitoylethanolamide protects mice against 6-OHDA-induced neurotoxicity and endoplasmic reticulum stress: In vivo and in vitro evidence. **Pharmacol Res**, v. 113, p. 276-289, 2016. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.004

BACHUR, Nicholas R. et al. Fatty acid amides of ethanol-amine in mammalian tissues. **J Bio Chem.**, v. 240, p. 1019-1024, 1965.

BENTZEN, Peter J. et al. Effect of anandamide on erythrocyte survival. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 20, n. 6, p. 1033-1042, 2007.

BODOR, Ágnes L. et al. Endocannabinoid signaling in rat somatosensory cortex: laminar differences and involvement of specific interneuron types. **J Neurosci.**, v. 25, n. 29, p. 6845-6856, 2005. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0442-05.2005

BONILLA, Francisco A. et al. Adaptive immunity. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 125, n. 2, p. S33-S40, 2010. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.017.

BOORMAN, Emily et al. Crosstalk between endocannabinoid and immune systems: a potential dysregulation in depression?. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 233, p. 1591-1604, 2016. DOI: 10.1007/s00213-015-4105-9.

- BORRELLI, Francesca et al. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring lipid, is an orally effective intestinal anti-inflammatory agent. **Br J Pharmacol**, v. 172, n. 1, p. 142-158, 2015. DOI: 10.1111/bph.12907.
- BORRELLI, Francesca et al. Role of acylethanolamides in the gastrointestinal tract with special reference to food intake and energy balance. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 23, n. 1, p. 33-49, 2009. DOI: 10.1016/j.beem.2008.10.003.
- BOYMAN, Onur et al. Cytokines and T-cell homeostasis. **Curr opin immunol.**, v. 19, n. 3, p. 320-326, 2007. DOI: 10.1016/j.coi.2007.04.015.
- BROWN, Solange et al. Brief presynaptic bursts evoke synapse-specific retrograde inhibition mediated by endogenous cannabinoids. **Nat neurosci.**, v. 6, n. 10, p. 1048-1057, 2003. DOI: doi: 10.1038/nn1126.
- CABRAL, Guy et al. Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. **Expert Rev Mol Med.**, v. 11, p. e3, 2009. DOI 10.1017/S1462399409000957.
- CAI, Wei et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): A master gatekeeper in CNS injury and repair. **Prog in Neurobiol.**, v. 163, p. 27-58, 2018. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.002.
- CALDER, Philip C. et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. **Br J Nutr.**, v. 101, n. S1, p. 1-45, 2009. DOI: 10.1017/S0007114509377867.
- CALEBIRO, Davide et al. Internalization of G-protein-coupled receptors: Implication in receptor function, physiology and diseases. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 32, n. 2, p. 83-91, 2018. DOI: 10.1016/j.beem.2018.01.004.
- CALIGNANO, Antonio et al. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. **Nature**, v. 394, n. 6690, p. 277-281, 1998. DOI: 10.1038/28393.
- CALTAGIRONE, Carlo et al. Co-ultramicrosized palmitoylethanolamide/luteolin in the treatment of cerebral ischemia: from rodent to man. **Transl Stroke Res.**, v. 7, p. 54-69, 2016. DOI: 10.1007/s12975-015-0440-8.
- CAPASSO, Raffaele et al. Palmitoylethanolamide normalizes intestinal motility in a model of post-inflammatory accelerated transit: involvement of CB 1 receptors and TRPV 1 channels. **Br J Pharmacol**, v. 171, n. 17, p. 4026-4037, 2014. DOI: 10.1111/bph.12759.
- CARLISLE, S. J. et al. Differential expression of the CB2 cannabinoid receptor by rodent macrophages and macrophage-like cells in relation to cell activation. **Int immunopharmacol.** v. 2, n. 1, p. 69-82, 2002. DOI: DOI: 10.1016/s1567-5769(01)00147-3.
- CASTILLO, Pablo E. et al. Endocannabinoid signaling and synaptic function. **Neuron**, v. 76, n. 1, p. 70-81, 2012. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.020.
- CHAKRABARTI, Bhismadev et al. Endocannabinoid signaling in autism. **Neurotherapeutics**, v. 12, p. 837-847, 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0371-9.
- CHEVALEYRE, Vivien et al. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. **Annu Rev Neurosci.**, v. 29, p. 37-76, 2006. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834.
- CHRIST, Anette et al. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. **Immunity**, v. 51, n. 5, p. 794-811, 2019. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.020.
- CLAYTON, Paul et al. Palmitoylethanolamide: a natural compound for health management. **I J Mol Sci.**, v. 22, n. 10, p. 5305, 2021. DOI 10.3390/ijms22105305.

- CLAYTON, Paul et al. Palmitoylethanolamide: A potential alternative to cannabidiol. **J Diet Suppl.**, v. 20, n. 3, p. 505-530, 2023. DOI: 10.1080/19390211.2021.2005733.
- COBURN, Alvin et al. The effect of egg yolk in diets on anaphylactic arthritis (passive Arthus phenomenon) in the guinea pig. **J Exp Med**, v. 100, n. 5, p. 425, 1954. DOI: 10.1084/jem.100.5.425.
- CONTARINI, Gabriella et al. A co-ultramicrosized palmitoylethanolamide/luteolin composite mitigates clinical score and disease-relevant molecular markers in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. **J. Neuroinflammation**, v. 16, p. 1-13, 2019. DOI: 10.1186/s12974-019-1514-4
- CORREA, Fernando et al. Endocannabinoid system and pregnancy. **Reproduction.**, v. 152, n. 6, p. R191-R200, 2016. DOI: 10.1530/REP-16-0167
- COSTA, Barbara et al. Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclo-oxygenase systems. **Br J Pharmacol.**, v. 137, n. 4, p. 413-420, 2002. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704900.
- CRAFT, Suzanne. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. **Arch Neurol**, v. 66, n. 3, p. 300-305, 2009. DOI: 10.1001/archneurol.2009.27.
- CRAVATT, Benjamin F et al. The enzymatic inactivation of the fatty acid amide class of signaling lipids. **Chem Physics Lipids.**, v. 121, n. 1-2, p. 135-148, 2002. DOI: 10.1016/s0009-3084(02)00147-0
- CRISTIANO, Claudia et al. Palmitoylethanolamide counteracts autistic-like behaviours in BTBR T+ tf/J mice: Contribution of central and peripheral mechanisms. **Brain, Behav Immun.**, v. 74, p. 166-175, 2018. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.09.003.
- CRISTINO, Luigia et al. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nat Rev Neurol.**, v. 16, n. 1, p. 9-29, 2020. DOI: 10.1038/s41582-019-0284-z.
- CROCQ, Marc-Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues Clin Neurosci**, 2022. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq.
- CRUPI, Rosalia et al. Co-ultramicrosized palmitoylethanolamide/luteolin promotes neuronal regeneration after spinal cord injury. **Front Pharmacol.**, v. 7, p. 47, 2016. DOI: 10.3389/fphar.2016.00047
- D'ALOIA, Alessia et al. Palmitoylethanolamide modulation of microglia activation: characterization of mechanisms of action and implication for its Neuroprotective effects. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 6, p. 3054, 2021. DOI: 10.3390/ijms22063054.
- D'ANTONGIOVANNI, Vanessa et al. Palmitoylethanolamide counteracts enteric inflammation and bowel motor dysfunctions in a mouse model of Alzheimer's disease. **Front Pharmacol.**, p. 2721, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.748021.
- D'AGOSTINO, Giuseppe et al. Acute intracerebroventricular administration of palmitoylethanolamide, an endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist, modulates carrageenan-induced paw edema in mice. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 322, n. 3, p. 1137-1143, 2007. DOI: 10.1124/jpet.107.123265.
- D'AGOSTINO, Giuseppe et al. Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF- κ B nuclear signalling in dorsal root ganglia. **Eur J Pharmacol**, v. 613, n. 1-3, p. 54-59, 2009. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.022.
- D'AGOSTINO, Giuseppe et al. Palmitoylethanolamide protects against the amyloid- β 25-35-induced learning and memory impairment in mice, an experimental model of Alzheimer disease. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 7, p. 1784-1792, 2012. DOI: 10.1038/npp.2012.25.

- DE FILIPPIS, Daniele et al. Palmitoylethanolamide reduces granuloma-induced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats. **Mol Pain.**, v. 7, p. 1744-8069-7-3, 2011. DOI: 10.1186/1744-8069-7-3
- DE PETROCELLIS, Luciano et al. Effect on cancer cell proliferation of palmitoylethanolamide, a fatty acid amide interacting with both the cannabinoid and vanilloid signalling systems. **Fundam Clin Pharmacol.**, v. 16, n. 4, p. 297-302, 2002. DOI: DOI: 10.1046/j.1472-8206.2002.00094.x
- DE PETROCELLIS, Luciano et al. Palmitoylethanolamide enhances anandamide stimulation of human vanilloid VR1 receptors. **FEBS Lett.**, v. 506, n. 3, p. 253-256, 2001. DOI: 10.1016/s0014-5793(01)02934-9
- DÉCIGA-CAMPOS, Myrna et al. N-palmitoylethanolamide synergizes the antinociception of morphine and gabapentin in the formalin test in mice. **J Pharm Pharmacol.**, 2023. DOI: 10.1093/jpp/rgad004.
- DÉCIGA-CAMPOS, Myrna et al. Synergistic antinociceptive interaction between palmitoylethanolamide and tramadol in the mouse formalin test. **Eur J Pharmacol.**, v. 765, p. 68-74, 2015. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.025.
- DEL RE, Alessandro et al. Oral Adelmidrol Administration Up-Regulates Palmitoylethanolamide Production in Mice Colon and Duodenum through a PPAR- γ Independent Action. **Metabolites**, v. 12, n. 5, p. 457, 2022. DOI: 10.3390/metabo12050457
- DELERIVE, Philippe et al. Induction of IB expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-activators. **J Biol Chem**, v. 275, p. 36703-36707, 2000. DOI: 10.1074/jbc.M004045200
- DELERIVE, Philippe. et al. Eurosterone Meeting–Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. **J Endocrinol.**, v. 169, n. 3, p. 453-459, 2001. DOI: 10.1677/joe.0.1690453
- DESHMUKH, Narendra S. et al. Palmitoylethanolamide: prenatal developmental toxicity study in rats. **Int J of Toxicol.**, v. 40, n. 2, p. 161-170, 2021. DOI: 10.1177/1091581820986073
- DEVANE, William A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992. DOI: 10.1126/science.1470919
- DEVCHAND, Pallavi R. et al. The PPAR α –leukotriene B4 pathway to inflammation control. **Nature**, v. 384, n. 6604, p. 39-43, 1996. DOI:10.1038/384039a0.
- 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. **Mediators Inflamm.**, v. 2013, 2013. DOI: 10.1155/2013/328797.
- DI MARZO, Vincenzo et al. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. **Nat Rev Neurosci.**, v. 16, n. 1, p. 30-42, 2015. DOI: 10.1038/nrn3876.
- DI MARZO, Vincenzo et al. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**, v. 12, p. 692-698, 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0374-6
- DI MARZO, Vincenzo et al. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nat Rev Drug Discov**, v. 3, n. 9, p. 771-784, 2004. DOI: 10.1038/nrd1495.
- DI PAOLA, Davide et al. Intestinal Disorder in Zebrafish Larvae (Danio rerio): The Protective Action of N-Palmitoylethanolamide-oxazoline. **Life (basel).**, v. 12, n. 1, p. 125, 2022. DOI: 10.3390/life12010125
- DISABATO, Damon J. et al. Neuroinflammation: the devil is in the details. **J Neurochem.**, v. 139, p. 136-153, 2016. DOI: 10.1111/jnc.13607

DOBSON, Ruth et al. Multiple sclerosis—a review. **Eur J Neurol.**, v. 26, n. 1, p. 27-40, 2019. DOI: 10.1111/ene.13819

DOSHI, Anisha et al. Multiple sclerosis, a treatable disease. **Clin Med. (Lond)**, v. 17, n. 6, p. 530, 2017. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-530

EINAUDI, Via Luigi; VARRASSI, Giustino. Palmitoylethanolamide, a special food for medical purposes, in the treatment of chronic pain: a pooled data meta-analysis. **Pain Physician**, v. 19, p. 11-24, 2016. DOI:10.36076/ppj/2016.19.11.

ELJASCHEWITSCH, Eva et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. **Neuron**, v. 49, n. 1, p. 67-79, 2006. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.11.027

ENGELHARDT, Elias et al. Demência vascular. Critérios diagnósticos e exames complementares. **Dement Neuropsychol.**, v. 5, n. 1, p. 49-77, 2011.

FACCHINETTI, Roberta et al. Co-Ultramicronized Palmitoylethanolamide/Luteolin Restores Oligodendrocyte Homeostasis via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α in an In Vitro Model of Alzheimer's Disease. **Biomedicines.**, v. 10, n. 6, p. 1236, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10061236

FREUND, Tamas F. et al. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. **Physiol Rev.**, v. 83, n. 3, p. 1017-66, 2003. DOI: 10.1152/physrev.00004.2003

FUCHS, Flávio Danni et al. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. Editora Guanabara Koogan, 4ª edição, 2010.

FUJIWARA, Nagatoshi et al. Macrophages in inflammation. **Curr Drug Targets Inflamm Allergy.**, v. 4, n. 3, p. 281-286, 2005. DOI: 10.2174/1568010054022024

FURMAN, David et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nat Med.**, v. 25, n. 12, p. 1822-1832, 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.

GABRIELSSON, Linda et al. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 82, n. 4, p. 932-942, 2016. DOI: 10.1111/bcp.13020.

GALDINO, Giovane et al. Acute resistance exercise induces antinociception by activation of the endocannabinoid system in rats. **Anesth Analg.**, v. 119, n. 3, p. 702, 2014. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000340.

GALIÈGUE, Sylvaine et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. **Eur J Biochem.**, v. 232, n. 1, p. 54-61, 1995. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x.

GASPERI, Valeria et al. 2-Arachidonoylglycerol enhances platelet formation from human megakaryoblasts. **Cell Cycle**, v. 13, n. 24, p. 3938-3947, 2014. DOI: 10.4161/15384101.2014.982941

GENOVESE, Tiziana et al. Effects of palmitoylethanolamide on signaling pathways implicated in the development of spinal cord injury. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 326, n. 1, p. 12-23, 2008. DOI: 10.1124/jpet.108.136903.

GIUFFRIDA, Andrea et al. Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 298, n. 1, p. 7-14, 2001.

GODLEWSKI, Grzegorz et al. Receptors for acylethanolamides—GPR55 and GPR119. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.**, v. 89, n. 3-4, p. 105-111, 2009. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2009.07.001

- GOMIDE, Maria Eduarda Marini Amante et al. Uma abordagem geral da demência: Doença de Alzheimer e Demência Vascular. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 18, p. 11047-11047, 2022. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e11047.2022>.
- GRABACKA, Maja et al. The role of PPAR alpha in the modulation of innate immunity. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 19, p. 10545, 2021. DOI: 10.3390/ijms221910545.
- GRABON, Wanda et al. CB2 receptor in the CNS: from immune and neuronal modulation to behavior. **Neurosci Biobehav Rev.**, p. 105226, 2023. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105226.
- GRILLO, Stephanie L. et al. N-Palmitoylethanolamine depot injection increased its tissue levels and those of other acylethanolamide lipids. **Drug Des Devel Ther.**, p. 747-752, 2013. DOI: 10.2147/DDDT.S48324
- GRYGIEL-GÓRNIAK, Bogna. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications-a review. **Nutr J.**, v. 13, p. 1-10, 2014. DOI: 10.1186/1475-2891-13-17
- GUGLIANDOLO, Enrico et al. Effect of PEA-OXA on neuropathic pain and functional recovery after sciatic nerve crush. **J Neuroinflammation.**, v. 15, p. 1-13, 2018. DOI: 10.1186/s12974-018-1303-5
- GUIDA, Francesca et al. Palmitoylethanolamide induces microglia changes associated with increased migration and phagocytic activity: involvement of the CB2 receptor. **Sci Rep.**, v. 7, n. 1, p. 375, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-00342-1
- HEIFETS, Boris. et al. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. **Annu Rev Physiol.**, v. 71, p. 283-306, 2009.
- HESPEL, Cindy et al. Role of inflammatory dendritic cells in innate and adaptive immunity. **Eur J Immunol.**, v. 42, n. 10, p. 2535-2543, 2012. DOI: 10.1002/eji.201242480.
- HINZ, Burkhard et al. Pain and osteoarthritis: new drugs and mechanisms. **Curr Opin Rheumatol**, v. 16, n. 5, p. 628-633, 2004. DOI: 10.1097/01.hco.0000136130.95746.14
- HO, W.-SV et al. 'Entourage' effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. **Br J Pharmacol.**, v. 155, n. 6, p. 837-846, 2008. DOI: 10.1038/bjp.2008.324.
- HOHMANN, Urszula et al. Opposite effects of neuroprotective cannabinoids, palmitoylethanolamide, and 2-arachidonoylglycerol on function and morphology of microglia. **Front Neurosci.**, v. 13, p. 1180, 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.01180.
- HOLZER, Peter. TRPV1 and the gut: from a tasty receptor for a painful vanilloid to a key player in hyperalgesia. **Europ J Pharmacol.**, v. 500, n. 1-3, p. 231-241, 2004. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.028.
- HOWLETT, Allyn C. Pharmacology of cannabinoid receptors. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 35, n. 1, p. 607-634, 1995. DOI: 10.1146/annurev.pa.35.040195.003135
- HU, Jiaji et al. Micronized Palmitoylethanolamide Ameliorates Methionine-and Choline-Deficient Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis via Inhibiting Inflammation and Restoring Autophagy. **Front Pharmacol**, v. 12, p. 744483, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.744483.
- HU, Sherry Shu-Jung et al. Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. **Handb Exp Pharmacol.**, p. 59-93, 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_3
- HUANG, Susan M. et al. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 99, n. 12, p. 8400-8405, 2002. DOI: 10.1073/pnas.122196999.

IANNOTTI, Fabio Arturo et al. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. **Prog Lipid Res.**, v. 62, p. 107-128, 2016. DOI: 10.1016/j.plipres.2016.02.002.

IM, Dong-Soon. GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 3, p. 1034, 2021. DOI: 10.3390/ijms22031034

IMPELLIZZERI, Daniela et al. Micronized/ultram micronized palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. **J Neuroinflammation**, v. 11, p. 1-9, 2014. DOI: 10.1186/s12974-014-0136-0.

IMPELLIZZERI, Daniela et al. N-Palmitoylethanolamine-oxazoline (PEA-OXA): A new therapeutic strategy to reduce neuroinflammation, oxidative stress associated to vascular dementia in an experimental model of repeated bilateral common carotid arteries occlusion. **Neurobiol Dis.**, v. 125, p. 77-91, 2019. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.01.007.

IMPELLIZZERI, Daniela et al. Palmitoylethanolamide and luteolin ameliorate development of arthritis caused by injection of collagen type II in mice. **Arthritis Res. Ther.**, v. 15, n. 6, p. 1-14, 2013. DOI: 10.1186/ar4382.

KADAYAT, Tara Man et al. Targeting peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR δ): a medicinal chemistry perspective. **J Med Chem**, v. 63, n. 18, p. 10109-10134, 2020. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01882.

KANO, Masanobu et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. **Physiol Rev.**, v. 89, n. 1, p. 309-80, 2009. DOI: 10.1152/physrev.00019.2008.

KAPLAN, Barbara LF et al. 2-Arachidonoyl-glycerol suppresses interferon- γ production in phorbol ester/ionomycin-activated mouse splenocytes independent of CB1 or CB2. **J Leukoc Biol.**, v. 77, n. 6, p. 966-974, 2005. DOI: 10.1189/jlb.1104652.

KASATKINA, Ludmila et al. Neuroprotective and immunomodulatory action of the endocannabinoid system under neuroinflammation. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 11, p. 5431, 2021. DOI: 10.3390/ijms22115431.

KIANI, Aysha Karim et al. Food supplements based on palmitoylethanolamide plus hydroxytyrosol from olive tree or Bacopa monnieri extracts for neurological diseases. **Acta Biomed.**, v. 91, n. Suppl 13, 2020. DOI: 10.23750/abm.v91i13-S.10582.

KREITZER, Anatol C. et al. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. **Neuron.**, v. 29, n. 3, p. 717-727, 2001. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00246-x

KUMAR, Akhilesh et al. Effects of palmitoylethanolamide on aqueous humor outflow. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 53, n. 8, p. 4416-4425, 2012. DOI: 10.1167/iovs.11-9294.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins patologia básica 9^a**. Elsevier Brasil, 2008.

LAMA, Adriano et al. Palmitoylethanolamide dampens neuroinflammation and anxiety-like behavior in obese mice. **Brain, Behav Immun.**, v. 102, p. 110-123, 2022. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.02.008

LAMBERT, Didier M. et al. The palmitoylethanolamide and oleamide enigmas: are these two fatty acid amides cannabimimetic? **Current medicinal chemistry**, v. 6, n. 8, p. 757-773, 1999. DOI: 10.2174/0929867023370707.

LAMBERT, Didier M. et al. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? **Curr Medi Chem.**, v. 9, n. 6, p. 663-674, 2002. DOI: 10.2174/0929867023370707.

- LANE, Christopher A. et al. Alzheimer's disease. **Eur J Neurol.**, v. 25, n. 1, p. 59-70, 2018. DOI: DOI: 10.1111/ene.13439.
- LEY, Klaus et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. **Nat Rev Immunol.**, v. 7, n. 9, p. 678-689, 2007. DOI: 10.1038/nri2156.
- LI, Yitian et al. Palmitoylethanolamide (PEA) reduces postoperative adhesions after experimental strabismus surgery in rabbits by suppressing canonical and non-canonical TGF β signaling through PPAR α . **Biochem Pharmacol.**, v. 184, p. 114398, 2021. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114398.
- LIEW, Foo Y. The role of innate cytokines in inflammatory response. **Immunol Lett.**, v. 85, n. 2, p. 131-134, 2003. DOI: 10.1016/s0165-2478(02)00238-9.
- LOOMBA, Rohit et al. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. **Cell.**, v. 184, n. 10, p. 2537-2564, 2021. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.015.
- LOVERME, Jesse et al. Rapid broad-spectrum analgesia through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α . **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 319, n. 3, p. 1051-1061, 2006. DOI: 10.1124/jpet.106.111385.
- LOWE, Henry et al. The endocannabinoid system: A potential target for the treatment of various diseases. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 17, p. 9472, 2021. DOI: doi: 10.3390/ijms22179472.
- LU, Hui-Chen et al. Review of the endocannabinoid system. **Biol Psychiatry: Cogn Neurosci Neuroimaging.**, v. 6, n. 6, p. 607-615, 2021. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016.
- LYMAN, Monty et al. Neuroinflammation: the role and consequences. **Neurosci Res.**, v. 79, p. 1-12, 2014. DOI: 10.1016/j.neures.2013.10.004.
- MACCARRONE, Mauro. Missing pieces to the endocannabinoid puzzle. **Trends Mol Med.**, v. 26, n. 3, p. 263-272, 2020. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.11.002.
- MAGHFOUR, Jalal et al. Tolerability profile of topical cannabidiol and palmitoylethanolamide: a compilation of single-centre randomized evaluator-blinded clinical and in vitro studies in normal skin. **Clin Experimental Dermatol.**, v. 46, n. 8, p. 1518-1529, 2021. DOI: 10.1111/ced.14749.
- MANTOVANI, Alberto et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. **Nat Rev Immunol.**, v. 11, n. 8, p. 519-531, 2011. DOI: 10.1038/nri3024.
- MARICHAL-CANCINO, Bruno A. et al. Potential mechanisms involved in palmitoylethanolamide-induced vasodepressor effects in rats. **J Vasc Res.**, v. 57, n. 3, p. 152-163, 2020. DOI: 10.1159/000506158.
- MARSICANO, Giovanni et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. **Science**, v. 302, n. 5642, p. 84-88, 2003. DOI: 10.1126/science.1088208.
- MATIAS, Isabel et al. Presence and regulation of the endocannabinoid system in human dendritic cells. **Eur J Biochem.**, v. 269, n. 15, p. 3771-3778, 2002. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2002.03078.x.
- MAZZARI, Silvio et al. N-(2-hydroxyethyl) hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. **Eur J Pharmacol.**, v. 300, n. 3, p. 227-236, 1996. DOI: 10.1016/0014-2999(96)00015-5.
- MCCOY, Kathleen L., et al. delta 9-Tetrahydrocannabinol modulates antigen processing by macrophages. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 273, n. 3, p. 1216-1223, 1995.
- MECHOULAM, Raphael et al. A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish1. **J Am Chem Soc.**, v. 87, n. 14, p. 3273-3275, 1965. DOI: 10.1021/ja01092a065.

MECHOULAM, Raphael et al. Endocannabinoids. **Euro J Pharmacol.**, v. 359, n. 1, p. 1-18, 1998. DOI: 10.1016/s0014-2999(98)00649-9.

MECHOULAM, Raphael et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochem Pharmacol.**, v. 50, n. 1, p. 83-90, 1995. DOI: 10.1016/0006-2952(95)00109-d.

MUNRO, Sean et al. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v. 365, n. 6441, p. 61-65, 1993. DOI: 10.1038/365061a0.

NAVARRETE, Marta et al. Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. **Neuron**, v. 57, n. 6, p. 883-893, 2008. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.01.029.

NEHER, Miriam D. et al. New insights into the role of peroxisome proliferator-activated receptors in regulating the inflammatory response after tissue injury. **PPAR Res.**, v. 2012, 2012. DOI: 10.1155/2012/728461.

NESTMANN, Earle R. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. **Food Sci Nutr.**, v. 5, n. 2, p. 292-309, 2017. DOI: 10.1002/fsn3.392.

O'CONNOR, Clare M. et al. Essentials of cell biology. **Cambridge, MA: NPG Education**, v. 1, p. 54, 2010.

OHNO-SHOSAKU, Takako; et al. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. **Curr Opinion Neurobiol.**, v. 29, p. 1-8, 2014. DOI: 10.1016/j.conb.2014.03.017

OKAMOTO, Yasuo et al. Molecular Characterization of a Phospholipase D Generating Anandamide and Its Congeners. **J Biol Chem**, [S.L.], v. 279, n. 7, p. 5298-5305, 2004. DOI: 10.1074/jbc.M306642200.

OSAFO, Newman et al. Endocannabinoid system and its modulation of brain, gut, joint and skin inflammation. **Mol Biol Rep.**, v. 48, n. 4, p. 3665-3680, 2021. DOI: 10.1007/s11033-021-06366-1

O'SULLIVAN, Saoirse Elizabeth. An update on PPAR activation by cannabinoids. **B J Pharmacol.**, v. 173, n. 12, p. 1899-1910, 2016. DOI: 10.1111/bph.13497.

O'SULLIVAN, Saoirse Elizabeth. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: potential for modulation of inflammatory disease. **Immunobiology**, v. 215, n. 8, p. 611-616, 2010. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.09.007.

PACHER, Pál et al. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. **FEBS J.**, v. 280, n. 9, p. 1918-1943, 2013. DOI: 10.1111/febs.12260.

PAGANO, Ester et al. Palmitoylethanolamide reduces colon cancer cell proliferation and migration, influences tumor cell cycle and exerts in vivo chemopreventive effects. **Cancers (Basel)**, v. 13, n. 8, p. 1923, 2021. DOI: 10.3390/cancers13081923.

PATERNITI, Irene et al. A new co-ultramicrosized composite including palmitoylethanolamide and luteolin to prevent neuroinflammation in spinal cord injury. **J Neuroinflammation**, v. 10, p. 1-11, 2013. DOI: 10.1186/1742-2094-10-91.

PATERNITI, Irene et al. Molecular evidence for the involvement of PPAR- δ and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. **J Neuroinflammation**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2013. DOI: 10.1186/1742-2094-10-20.

PERITORE, Alessio Filippo et al. Management of acute lung injury: palmitoylethanolamide as a new approach. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 11, p. 5533, 2021. DOI: 10.3390/ijms22115533.

- PERITORE, Alessio Filippo et al. Ultramicronized palmitoylethanolamide and paracetamol, a new association to relieve hyperalgesia and pain in a sciatic nerve injury model in rat. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 10, p. 3509, 2020. DOI: 10.3390/ijms21103509.
- PERLIK, F. et al. Anti-inflammatory properties of N (2-hydroxyethyl) palmitamide. **Acta Physiol Acad Sci Hung.**, v. 39, n. 4, p. 395-400, 1971.
- PERTWEE, R. G. (ED.). Endocannabinoids. Cham: **Springer International Publishing**, 2015. v. 231
- PESCE, Marcella et al. Endocannabinoid-related compounds in gastrointestinal diseases. **J Cell Mol Med.**, v. 22, n. 2, p. 706-715, 2018. DOI: 10.1111/jcmm.13359.
- PETROSINO, Stefania et al. N-palmitoyl-ethanolamine: Biochemistry and new therapeutic opportunities. **Biochimie**, v. 92, n. 6, p. 724-727, 2010. DOI: 10.1016/j.biochi.2010.01.006.
- PETROSINO, Stefania et al. Oral ultramicronized palmitoylethanolamide: plasma and tissue levels and spinal anti-hyperalgesic effect. **Front Pharmacol.**, v. 9, p. 249, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00249.
- PETROSINO, Stefania et al. The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. **B J Pharmacol.**, v. 173, n. 7, p. 1154-1162, 2016. DOI: 10.1111/bph.13084.
- PETROSINO, Stefania; DI MARZO, Vincenzo. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. **B J Pharmacol.**, v. 174, n. 11, p. 1349-1365, 2017. DOI: 10.1111/bph.13580.
- PIOMELLI, Daniele et al. Endocannabinoid-based therapies. **Annu Ver Pharmacol Toxicol.**, v. 62, p. 483-507, 2022. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-052220-021800.
- PIOMELLI, Daniele. The molecular logic of endocannabinoid signalling. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 11, p. 873-884, 2003. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-052220-021800.
- PUENTE, Nagore et al. Polymodal activation of the endocannabinoid system in the extended amygdala. **Nat Neurosci.**, v. 14, n. 12, p. 1542-1547, 2011. DOI: 10.1038/nn.2974.
- RAHAMAN, Oindrila et al. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. **Immunology**, v. 164, n. 2, p. 242-252, 2021. DOI: 10.1111/imm.13378.
- RANDALL, M. D. Endocannabinoids and the haematological system. **Br J Pharmacol.**, v. 152, n. 5, p. 671-675, 2007.
- RANG, Humphrey et al. **Farmacologia**. Editora Elsevier, 8ª edição, 2016.
- RANKIN, Linda et al. The basal pharmacology of palmitoylethanolamide. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 21, p. 7942, 2020. DOI: 10.3390/ijms21217942.
- RASO, Giuseppina Mattace et al. N-Palmitoylethanolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress. **Pharmacol Res.**, v. 76, p. 67-76, 2013. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.07.007.
- RINNE, Petteri et al. Palmitoylethanolamide promotes a proresolving macrophage phenotype and attenuates atherosclerotic plaque formation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 38, n. 11, p. 2562-2575, 2018. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311185.
- RODRIGUEZ MESA, Xandy Melissa et al. Therapeutic prospects of cannabinoids in the immunomodulation of prevalent autoimmune diseases. **Cannabis Cannabinoid Res**, v. 6, n. 3, p. 196-210, 2021. DOI: 10.1089/can.2020.0183.

- ROGERS, Kara. "G protein-coupled receptor". **Encyclopedia Britannica**, 20 de março de 2023. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/G-protein-coupled-receptor>. Acesso dia 2 de maio de 2023.
- ROMERO, Thiago Roberto Lima et al. CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists induce peripheral antinociception by activation of the endogenous noradrenergic system. **Anesth Analg.**, v. 116, n. 2, p. 463-472, 2013. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182707859.
- ROMERO, Thiago Roberto Lima et al. Involvement of the L-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in peripheral antinociception induced by N-palmitoyl-ethanolamine in rats. **J Neurosci Res.**, v. 90, n. 7, p. 1474-1479, 2012. DOI:10.1002/jnr.22797.
- ROMERO, Thiago Roberto Lima et al. N-palmitoyl-ethanolamine (PEA) induces peripheral antinociceptive effect by ATP-sensitive K⁺-channel activation. **J Pharmacol Sci.**, v. 118, n. 2, p. 156-160, 2012. DOI: 10.1254/jphs.11150fp.
- ROVIEZZO, Fiorentina et al. Palmitoylethanolamide supplementation during sensitization prevents airway allergic symptoms in the mouse. **Front Pharmacol.**, v. 8, p. 857, 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00857.
- RYBERG, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. **Br J Pharmacol.**, v. 152, n. 7, p. 1092-1101, 2007. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707460.
- SAMSON, Maria-Teresa et al. Differential roles of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in mast cells. **J Immunol.**, v. 170, n. 10, p. 4953-4962, 2003. DOI: 10.4049/jimmunol.170.10.4953.
- SANCHO, Rocío et al. Anandamide inhibits nuclear factor- κ B activation through a cannabinoid receptor-independent pathway. **Mol Pharmacol.**, v. 63, n. 2, p. 429-438, 2003. DOI: 10.1124/mol.63.2.429.
- SANTOS, Felipe Ribeiro Botelho dos. **Ação analgésica e anti-inflamatória da palmitoiletanolamida**. 2014, 31 f. Trabalho de conclusão de curso (Residência em área da saúde/medicina veterinária: cirurgia e anestesiologia) - Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.
- SARNELLI, Giovanni et al. Palmitoylethanolamide exerts antiproliferative effect and downregulates VEGF signaling in Caco-2 human colon carcinoma cell line through a selective PPAR- α -dependent inhibition of Akt/mTOR pathway. **Phytother Res.**, v. 30, n. 6, p. 963-970, 2016. DOI: 10.1002/ptr.5601.
- SARNELLI, Giovanni et al. Palmitoylethanolamide modulates inflammation-associated vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling via the Akt/mTOR pathway in a selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α)-dependent manner. **PLoS One**, v. 11, n. 5, p. 0156198, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0156198.
- SAYD, Aline et al. Systemic administration of oleoylethanolamide protects from neuroinflammation and anhedonia induced by LPS in rats. **Int J Neuropsychopharmacol.**, v. 18, n. 6, 2015. DOI: 10.1093/ijnp/ypu111.
- SCARAMPELLA, et al. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comiconized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. **Vet Dermatol.**, v. 12, n. 1, p. 29-39, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-3164.2001.00214.x.
- SCHMID, et al. Properties of rat liver N-acylethanolamine amidohydrolase. **J Bio Chem**, v. 260, n. 26, p. 14145-14149, 1985.
- SCUDERI, Caterina et al. Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by β -amyloid peptide. **J Cell Mol Med.**, v. 15, n. 12, p. 2664-2674, 2011. DOI 10.1111/j.1582-4934.2011.01267.x.

SCUDERI, Caterina et al. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- α . **J Neuroinflammation.**, v. 9, p. 1-7, 2012. DOI: 10.1186/1742-2094-9-49.

SCUDERI, Caterina et al. Ultramicronized palmitoylethanolamide rescues learning and memory impairments in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease by exerting anti-inflammatory and neuroprotective effects. **Transl Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 32, 2018. DOI: 10.1038/s41398-017-0076-4.

SEOL, Tai-Kyung et al. Effect of palmitoylethanolamide on inflammatory and neuropathic pain in rats. Korean **Korean J Anesthesiol.**, v. 70, n. 5, p. 561-566, 2017. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.5.561.

SERHAN, Charles N.; SAVILL, John. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. **Nat Immunol.**, v. 6, n. 12, p. 1191-1197, 2005. DOI: 10.1038/ni1276

SHARMA, Durga Shankar et al. Endocannabinoid system: Role in blood cell development, neuroimmune interactions and associated disorders. **J Neuroimmunol.**, v. 353, p. 577501, 2021. DOI: DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577501.

SHERWOOD, Edward R.; TOLIVER-KINSKY, Tracy. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol.**, v. 18, n. 3, p. 385-405, 2004. DOI: 10.1016/j.bpa.2003.12.002

SHI, Chao et al. Monocyte recruitment during infection and inflammation. **Nat Rev Immunol.**, v. 11, n. 11, p. 762-774, 2011. DOI: 10.1038/nri3070

SILVER, Robert J. The endocannabinoid system of animals. **Animals**, v. 9, n. 9, p. 686, 2019. DOI: 10.3390/ani9090686

SIMONE, Jonathan et al. Endocannabinoid system contributions to sex-specific adolescent neurodevelopment. **Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 113, p. 110438, 2022. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110438.

SIPE, Jack C. et al. Reduced endocannabinoid immune modulation by a common cannabinoid 2 (CB2) receptor gene polymorphism: possible risk for autoimmune disorders. **J Leukoc Biol**, v. 78, n. 1, p. 231-238, 2005. DOI: 10.1189/jlb.0205111.

SIRACUSA, Rosalba et al. The protective effects of pre-and post-administration of micronized palmitoylethanolamide formulation on postoperative pain in rats. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 20, p. 7700, 2020. DOI: 10.3390/ijms21207700

SMART, Darren et al. 'Entourage' effects of N-acyl ethanolamines at human vanilloid receptors. Comparison of effects upon anandamide-induced vanilloid receptor activation and upon anandamide metabolism. **Br J Pharmacol**, v. 136, n. 3, p. 452-458, 2002. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704732.

SPILLER, Krista et al. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor mechanisms underlie cannabis reward and aversion in rats. **B J Pharmacol.**, v. 176, n. 9, p. 1268-1281, 2019. DOI: 10.1111/bph.14625.

STELLA, Nephi. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. **Glia**, v. 58, n. 9, p. 1017-1030, 2010. DOI: 10.1002/glia.20983.

SUGIURA, Takayuki et al. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. **Prog Lipid Res**, v. 45, n. 5, p. 405-446, 2006. DOI: 10.1016/j.plipres.2006.03.003

SVOBODOVA, Alzbeta et al. Distribution of an analgesic palmitoylethanolamide and other N-acylethanolamines in human placental membranes. **PloS One**, v. 18, n. 1, p. e0279863, 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0279863

- TABRIZI, Mojgan Aghazadeh et al. Medicinal chemistry, pharmacology, and clinical implications of TRPV1 receptor antagonists. **Medicinal Res Rev.**, v. 37, n. 4, p. 936-983, 2017. DOI: 10.1002/med.21427.
- TANIKAWA, Takashi et al. Induction of preferential chemotaxis of unstimulated B-lymphocytes by 2-arachidonoylglycerol in immunized mice. **Microbiol Immunol**, v. 51, n. 10, p. 1013-1019, 2007. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2007.tb03985.x.
- THEODOSIOU, M. et al. Hyperalgesia due to nerve damage: role of nerve growth factor. **Pain**, v. 81, n. 3, p. 245-255, 1999. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00018-4.
- TRONINO, Diana et al. Nanoparticles prolong N-palmitoylethanolamide anti-inflammatory and analgesic effects in vivo. **Colloids Surf B: Biointerfaces**, v. 141, p. 311-317, 2016. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.01.058.
- TSUBOI, Kazuhito et al. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. **Inflamm Regen**, v. 38, n. 1, p. 1-10, 2018. DOI: 10.1186/s41232-018-0086-5.
- VACONDIO, Federica et al. Amino acid derivatives as palmitoylethanolamide prodrugs: synthesis, in vitro metabolism and in vivo plasma profile in rats. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0128699, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0128699.
- VERME, Jesse Lo et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- α mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. **Mol Pharmacol.**, v. 67, n. 1, p. 15-19, 2005. DOI: 10.1124/mol.104.006353.
- WANG, Junru et al. Palmitoylethanolamide regulates development of intestinal radiation injury in a mast cell-dependent manner. **Dig Dis Sci**, v. 59, p. 2693-2703, 2014. DOI: 10.1007/s10620-014-3212-5.
- WILSON, Rachel et al. Endocannabinoid signaling in the brain. **Science**, v. 296, n. 5568, p. 678-682, 2002. DOI: 10.1126/science.1063545.
- WILSON, Rachel et al. Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus. **Neuron**, v. 31, n. 3, p. 453-462, 2001. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00372-5.
- WITKAMP, Renger et al. The endocannabinoid system: an emerging key player in inflammation. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 17, n. 2, p. 130-138, 2014. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000027.
- WITKAMP, Renger. Fatty acids, endocannabinoids and inflammation. **Eur J Pharmacol.**, v. 785, p. 96-107, 2016. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.051.
- XIA, Bingjiang et al. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. **Calcif Tissue Int**, v. 95, p. 495-505, 2014. DOI: 10.1007/s00223-014-9917-9.
- XU, Weili et al. Immunity and inflammation: from Jekyll to Hyde. **Exp Gerontol.**, v. 107, p. 98-101, 2018. DOI: 10.1016/j.exger.2017.11.018.
- YANG, Fan et al. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. **Protein Cell**, v. 8, n. 3, p. 169-177, 2017. DOI: 10.1007/s13238-016-0353-7.
- YE, Sihao et al. PPAR α -dependent effects of palmitoylethanolamide against retinal neovascularization and fibrosis. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 61, n. 4, p. 15-15, 2020. DOI: 10.1167/iovs.61.4.15.
- ZHANG, Hui et al. Antagonism of cannabinoid receptor 1 attenuates the anti-inflammatory effects of electroacupuncture in a rodent model of migraine. **Acupunct Med.**, v. 34, n. 6, p. 463-470, 2016. DOI: 10.1136/acupmed-2016-011113.

ZHOU, Guoyang et al. Palmitoylethanolamide ameliorates neuroinflammation via modulating PPAR- α to promote the functional outcome after intracerebral hemorrhage. **Neurosci Lett.**, v. 781, p. 136648, 2022. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136648.

ZHUKOV, O. D. [Distribution of N-([1-14C]-palmitoyl) ethanolamine in rat tissues]. **Ukr Biokhim Zh (1999)**, v. 71, n. 4, p. 124-125, 1999.

ZIRING, David et al. Formation of B and T cell subsets require the cannabinoid receptor CB2. **Immunogenetics**, v. 58, p. 714-725, 2006. DOI: 10.1007/s00251-006-0138-x.

ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **Int J Mol Sci.**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018. DOI: 10.3390/ijms19030833.