

## Ação analgésica e anti-inflamatória da palmitoiletanolamida

### Analgesic and anti-inflammatory effect of palmitoylethanolamide

**Felipe Ribeiro Botelho dos Santos** - Médico Veterinário especialista em Anestesiologia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria. Atualmente é discente do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, Brasil.

**André Vasconcelos Soares** - Médico Veterinário doutor em Cirurgia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria. Atualmente é Docente do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/RS, Brasil.

**Fernando Weicheteck de Souza** - Médico Veterinário doutor em Cirurgia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria. Atualmente é docente do Curso de Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, Brasil. \*Autor para correspondência: wiecheteck@hotmail.com

**Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani** - Médico Veterinário doutor em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Atualmente é Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, Brasil.

**Rogério Luizari Guedes** - Médico Veterinário mestre em Cirurgia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria. Atualmente é discente do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, Brasil.

**Priscila Natasha Kasper** - Médica Veterinária especialista em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Atualmente é discente do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/RS, Brasil.

**Rafael Oliveira Chaves** - Médico Veterinário mestre em Cirurgia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria. Atualmente é discente do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/RS, Brasil.

**Gabriela Pesamosca Coradini** - Médica Veterinária especialista em Anestesiologia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria. Atualmente é discente do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/RS, Brasil.

Santos FRB, Soares AV, Souza FW, Vilani RGDC, Guedes RL, Kasper PN, Chaves OR, Coradini GP. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2015; 12(44); 114-118.

## Resumo

A fisiologia e o controle da dor em pequenos animais são motivos de grande interesse para os médicos veterinários. A falta de tratamento pode transformar um processo antes fisiológico em patológico, comprometendo a qualidade de vida dos animais. Atualmente tem-se estudado o controle da dor patológica através de terapias não convencionais, como por exemplo, os compostos canabinoides endógenos. Entre esses compostos, a palmitoiletanolamida demonstrou possuir ação anti-inflamatória, analgésica, anti-hiperálgica e anti-alodínica em diversos modelos experimentais. Esta revisão tem como objetivo descrever os mecanismos de ação e sua utilização na medicina veterinária, como terapia adjuvante nos processos patológicos. Atualmente poucos estudos clínicos foram realizados, porém, resultados promissores trazem uma alternativa para o controle da dor em humanos e animais.

**Palavras-chave:** dor, canabinoide, pequenos animais, analgesia.

## Abstract

The physiology and pain control in small animals are cause for great concern to veterinarians. Lack of treatment can turn a physiological process in pathological compromising the life quality of pets. Currently it has been studied the control of pathological pain through non-conventional therapies, such as endogenous cannabinoid compounds. Among these compounds, palmitoylethanolamide has shown anti-inflammatory, analgesic, anti-hyperalgesic and anti-allodynic activity in several experimental models. This review aims to describe the mechanisms of action and use in veterinary medicine as adjunctive therapy in pathologic processes. Currently few clinical studies have been conducted, however, promising results provide an alternative for pain control in humans and animals.

**Keywords:** psittacine birds, surgery, digestive system, foreign body.

## Introdução e proposição

A dor é uma experiência sensorial frequentemente associada a um dano tecidual ou injúria ao tecido nervoso, sendo considerada um estímulo nocivo, sendo potencialmente prejudicial aos tecidos (1). Além disso, a dor pode ser classificada como fisiológica ou patológica, sendo a manifestação da primeira através de uma resposta protetora, geralmente aguda e de curta duração, cujo valor adaptativo é preventivo. Esse tipo de dor está associado a lesões teciduais, como os procedimentos cirúrgicos, e seu tratamento é amplamente estudado (2). No caso da segunda, a dor patológica, divide-se em inflamatória e neuropática e se manifesta durante meses a anos sem apresentar valor adaptativo, podendo desencadear fenômenos de dor espontânea, hiperalgesia e alodinia. Esse tipo de dor está associado a processos inflamatórios crônicos, neoplasias, lesões ou doenças degenerativas de nervos periféricos ou do sistema nervoso central, tendo impacto direto na qualidade de vida do animal e apresentando formas de tratamento mais complicadas (2,3).

Recentemente, estudos utilizando modelos experimentais para dor neuropática e inflamatória, os endocanabinoides demonstraram possuir eficácia analgésica e anti-inflamatória, dentre estes destaca-se a palmitoiletanolamida, uma amida de ácido graxo endógena presente nas plantas e nos animais capaz de minimizar o processo inflamatório e produzir analgesia, contudo ainda com poucos estudos elucidando os seus mecanismos de ação (3).

Frente a este contexto, vislumbra-se a necessidade de se estudar os mecanismos de ação da palmitoiletanolamida, discorrendo sobre seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos nos animais, a fim de minimizar os efeitos deletérios da dor e assim melhorar a qualidade.

## Revisão de Literatura

A dor foi definida pela primeira vez pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial e sua compreensão envolve conhecimentos nas áreas de anatomia, fisiologia, patologia e farmacologia (4).

Os conhecimentos em farmacologia proporcionaram o desenvolvimento de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios capazes de prevenir e tratar a dor. Entre eles pode-se citar os anestésicos

locais, anti-inflamatórios não esteroides, opioides, glicocorticoides, antagonistas dos receptores NMDA e os  $\alpha 2$ -agonistas. Porém, essas classes de fármacos atuam principalmente na dor aguda (5). Já o tratamento da dor crônica muitas vezes pode ser refratário até mesmo para os opioides mais potentes, como a morfina, devido a alterações da neuroplasticidade de nervos periféricos e do sistema nervoso central (6).

O sistema endocanabinoide surgiu recentemente como uma nova estratégia terapêutica para o manejo da dor crônica. Pesquisas identificaram a ação anti-inflamatória e analgésica dos receptores canabinoides e de substâncias endocanabinoides, entre eles a palmitoiletanolamida (7).

A palmitoiletanolamida (N-palmitoiletanolamida ou PEA) é uma amida de ácido graxo endógena pertencente à classe da N-aciletanolamida. A descoberta dessa classe ocorreu na década de 1940, quando Coburn, Moore (8) suplementaram a dieta de crianças carentes com gema de ovo em pó prevenindo assim a febre reumática e a um pouco mais de uma década, Kuehl *et al* (9) isolaram a palmitoiletanolamida e comprovaram sua ação anti-inflamatória.

A fisiologia da dor é um processo complexo, que envolve o reconhecimento e a interpretação de um estímulo nocivo pelo sistema nervoso. Os estímulos nocivos externos são reconhecidos por receptores nociceptivos e transferidos para o sistema nervoso central através de potenciais de ação. Os receptores nociceptivos são classificados de acordo com o tipo de fibra nervosa que transmite a informação ao sistema nervoso central (1,10).

As fibras nervosas A- $\delta$  são mielinizadas e de baixo limiar, responsáveis pelas qualidades de dor lancinante e penetrantes geralmente associadas com a dor aguda. As fibras nervosas C são amielinizadas e de alto limiar, responsáveis pela transmissão de estímulos ligados a lesão tecidual e a inflamação. A atividade desses receptores é modulada por diversos mediadores presentes nos tecidos e liberados após a lesão tecidual inicial (1,10).

As principais células inflamatórias são: os linfócitos, neutrófilos, mastócitos e macrófagos. Estas liberam inúmeros mediadores como ATP, prostaglandinas, bradicininas, citocinas (interleucina 1 e fator de necrose tumoral  $\alpha$ ) e a degranulação de mastócitos aumenta a concentração local de serotonina e histamina. Os receptores nociceptivos são sensibilizados por esses mediadores reduzindo o limiar algico resultando na hiperalgesia e alodinia (1,10).

Diversos neurotransmissores, aminoácidos e neuropeptídeos são liberados pelos terminais dos neurônios no corno dorsal da medula, onde exercem importante papel na modulação da transmissão nociceptiva. Entre tais substâncias destacam-se os aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato) e inibitórios (ácido  $\gamma$ -aminobutírico e glicina) e diversos outros neurotransmissores: substância P, neuropeptídeos Y, somatostatina, neurocinina A (NKA), neurocinina B (NKB), peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina (CGRP), óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PG), endorfinas e monoaminas (serotonina e norepinefrina) (11).

O processamento e o reconhecimento dos potenciais de ação modulados ocorrem em áreas específicas do cérebro. O tálamo, o mesencéfalo, o sistema límbico e o sistema de ativação reticular são responsáveis pela localização da dor, sua intensidade, bem como os aspectos afetivos e cognitivos (2). Entre os núcleos que originam as vias descendentes moduladoras, destacam-se a substância periaquedutal cinzenta (PAG) e o núcleo magno da rafe. Esses núcleos são responsáveis pela liberação de neurotransmissores, como as endorfinas, que inibem a transmissão em vias da dor diretamente no corno dorsal da medula espinal. Atualmente tem-se estudado a atividade de outro grupo de neurotransmissores: os endocanabinoides (11).

Nesse contexto, Levi-montalcini, Aloe (12) formularam o conceito de Autacóide Antagonista no Local da Injúria (ALIA), um mecanismo de controle endógeno do processo inflamatório do qual as N-aciletanolamidas fazem parte, incluindo a palmitoiletanolamida.

## Discussão

Na década de 1970 na Checoslováquia, ensaios clínicos com o Impulsin®<sup>1</sup>, nome comercial da PEA, reduziram a gravidade e a duração dos sintomas da infecção pelo vírus da influenza, sendo então utilizadas no tratamento das doenças respiratórias agudas (13).

Contudo, os estudos a respeito da PEA foram abandonados devido à dificuldade no entendimento de seu mecanismo de ação, retornando apenas na década de 1990, quando Levi-montalcini, Aloe (12) propuseram que a PEA seria uma substância reguladora endógena do processo inflamatório. Outro fator que contribuiu para a pesquisa do mecanismo de ação da PEA foi a descoberta dos receptores canabinoides (14) e a identificação da Anandamida (AEA), uma amida

de ácido graxo com ação canabinoide mimética (15).

Mazzari *et al* (16) comprovaram o efeito anti-inflamatório in vivo da PEA, impedindo a degradação de mastócitos e por consequência inibindo a liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas (IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) e histamina, e mediadores de hiperalgesia, como as bradicininas, neuropeptídeos e fator de crescimento nervoso (17).

Em modelos experimentais, a Anandamida foi eficaz no tratamento da dor aguda causada por estímulos químicos, mecânicos e térmicos (18). Outro estudo demonstrou também a eficácia desta substância no tratamento da dor crônica de origem neuropática e inflamatória, introduzindo uma nova alternativa na terapia analgésica e anti-inflamatória (3).

O potencial de ação enviado ao SNC é então modulado (amplificado ou suprimido) na medula espinal. No corno dorsal da medula encontram-se os neurônios que recebem a informação e transmitem ao cérebro, no corno ventral estão os neurônios motores responsáveis pelo controle da função muscular (1).

Scarampella *et al* (19) testaram o tratamento com Palmidrol®<sup>2</sup>, um análogo da palmitoiletanolamida, em gatos com granuloma eosinofílico e placa eosinofílica com o intuito de diminuir o processo inflamatório deflagrado por mastócitos. Os resultados obtidos mostraram que não houve redução significativa no número de mastócitos, porém, através da densitometria comprovou-se aumento significativo na densidade granular. E em 67% dos animais ocorreu diminuição dos sinais clínicos e no tamanho das lesões.

FILIPPIS *et al* (20) comprovaram a ação analgésica da palmitoiletanolamida na inflamação crônica granulomatosa em ratos. A PEA impediu a degradação de mastócitos e a liberação de fator de crescimento nervoso, responsável pela sensibilização periférica e desenvolvimento da hiperalgesia. A PEA também foi eficaz na redução da liberação da histamina, da prostaglandina D2 e do fator de necrose tumoral  $\alpha$  em cães desafiados imunologicamente por anticorpos anti-IgE (21).

O sistema canabinoide tem esse nome devido à ativação pelo  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) encontrado na planta *Cannabis sativa* (22). É formado pelos receptores canabinoides (CB) e os seus ligantes endógenos. O receptor CB1 foi identificado por Devane *et al* (14) e está localizado no sistema nervoso central, mais precisamente no córtex cerebral, cerebelo, hipotálamo e no corno dorsal da medula espinal (23). Sua função é a de modular a liberação de neurotransmissores como a noradrenalina e o glutamato na fenda sináptica.

1. SPOFA, United Pharmaceutical Works, Prague, CS

2. INNOVET, Milan, IT

O receptor CB2 foi identificado por Munro *et al* (24) sendo encontrado principalmente nas células do sistema imunológico (linfócitos, macrófagos e mastócitos) e no sistema nervoso periférico e em menor número no cérebro e na medula espinhal (25).

Os ligantes endógenos pertencem à classe das N-aciletanolamidas, sendo os mais conhecidos atualmente: a Anandamida (AEA) e o 2-Araquidonoil glicerol (2-AG). A Palmitoiletanolamida (PEA) apesar de não possuir grande afinidade pelos receptores canabinoides promove o aumento na concentração da AEA, potencializando assim a sua ação (26).

Os receptores canabinoides se encontram inseridos na membrana celular, acoplados às proteínas-G e atuam por meio da inibição da enzima adenilato ciclase (AC). O aumento do cálcio intracelular é fator desencadeante para que os endocanabinoides se liguem aos receptores, após essa interação, há reações em vários componentes intracelulares, que incluem a inibição da AC e a abertura dos canais de potássio, diminuindo a transmissão dos sinais e fechamento dos canais de cálcio, levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores (27).

Os endocanabinoides não são armazenados em vesículas intracelulares, porém, são produzidos de acordo com a demanda a partir de fosfolipídios da membrana. O fosfolipídio é conjugado ao ácido graxo formando a fosfatidiletanolamina (PE), reação catalisada pela N-aciltransferase (NAT), gerando o precursor N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina (NAPE). Dependendo do ácido graxo conjugado será formado um endocanabinoide diferente, no caso da PEA é o ácido palmítico e no caso da AEA é o ácido araquidônico. A segunda etapa consiste na clivagem da NAPE pela fosfolipase D (PLD), gerando a PEA ou AEA no meio intracelular. Eles são rapidamente metabolizados pela amidohidrolase de ácidos graxos (FAAH) em ácido graxo e etanolamina (28).

Dessa forma, foi proposto um terceiro mecanismo de ação para a PEA. Uma vez no meio intracelular, ela competiria com a AEA pela FAAH, enzima responsável pela metabolização dos endocanabinoides, aumentando a afinidade e a concentração da AEA (26).

Com o intuito de avaliar as propriedades analgésicas da PEA Costa *et al* (29) utilizaram o modelo experimental de dor neuropática através da constrição do nervo ciático em ratos. Nesse estudo, a PEA foi administrada na dose de 10mg/kg pela via intraperitoneal uma vez ao dia, durante sete dias sendo a primeira dose aplicada 24 horas após a realização do procedimento cirúrgico. Os animais com constrição

apresentaram diminuição do limiar do reflexo de retirada ao estímulo térmico e ao estímulo mecânico com filamentos de *von Frey*. Com uma única dose de PEA os animais apresentaram limiar muito próximo ao do grupo controle, atingindo efeito máximo aos 90 minutos após a aplicação, com duração de 180 minutos. No oitavo dia, após o tratamento com a PEA, os animais apresentaram aumento do limiar térmico e mecânico, demonstrando a analgesia proporcionada nessa modalidade de dor.

Ainda no meio intracelular, foi descoberta a capacidade da PEA em se ligar a receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR- $\alpha$ ) encontrados no núcleo celular, que tem como função a regulação e expressão de determinados genes (30). Esses receptores são encontrados no corno dorsal da medula espinhal, em macrófagos e outras células do sistema imune. Sua ação anti-inflamatória ocorre pela inibição da expressão de receptores ou de enzimas, como a óxido nítrico sintetase e a ciclooxigenase 2 (COX-2), bem como a de inúmeras citocinas inflamatórias, como a interleucina-1h, prostaglandina E2 (PGE2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (25).

Um estudo clínico em mulheres com dor pélvica crônica causada por endometriose foi conduzido recentemente. O tratamento foi realizado com a PEA administrada por via oral duas vezes ao dia durante 90 dias, totalizando 400 mg/dia. Ocorreu redução no escore de dor relatado pelas pacientes de 75 para 35 ao final dos 90 dias de tratamento. A diminuição no uso de analgésicos ao final do experimento foi de aproximadamente 82%. Fato importante foi a ausência de efeitos colaterais decorrentes do tratamento (31).

Atualmente diversos estudos clínicos demonstram o potencial terapêutico da PEA no tratamento da dor e da inflamação, de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson e na prevenção de lesão secundária após trauma cranioencefálico em ratos. Apesar de uma amostragem baixa (quatro pacientes), os resultados se mostraram bastante promissores, porém mais estudos são necessários tanto em humanos como em animais para garantir maior segurança e ausência de efeitos colaterais no uso da PEA (32).

## Conclusão

Por se tratar de uma substância endógena a PEA apresenta limitados efeitos adversos. Ela também possui ação anti-inflamatória e analgésica desencadeadas por diferentes mecanismos de ação, prevenindo a degranulação de mastócitos e por consequência di-

minuindo o dano tecidual nos processos inflamatórios. Sua atividade no sistema canabinoide demonstrou também, ação analgésica, anti-hiperalgésica e anti-alodínica em modelos experimentais de dor neuropática em animais.

Embora estudos clínicos sejam necessários para fundamentar a utilização da PEA e do sistema endocanabinoide como terapias antálgicas, as pesquisas atuais apresentam resultados promissores, trazendo uma alternativa para o controle da dor e, por conseguinte proporcionando melhor qualidade de vida para os humanos e animais.

## Referências

- MUIR WW. Fisiologia e fisiopatologia da dor. In: GAYNOR JS; MUIR WW. Manual de controle da dor em Medicina Veterinária. 2. ed. São Paulo: MedVet; 2009. p.13-41.
- PISERA D. Fisiologia da Dor. In: OTERO P. Dor – Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais. Interbook: São Caetano do Sul, 2005. p. 30-73.
- GUINDON J, BEAULIEU P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2006; 50(7):814-823.
- BONICA JJ. Definition and taxonomy of pain. In: BONICA JJ. The Management of Pain, 2. ed, Philadelphia: LEA & FEBIGER, 1990. p.18-27.
- KLAUMANN PR, WOUK APFF, SILLAS T. Patofisiologia da Dor. *Archives of Veterinary Science* 2008; 13:1-12.
- PETROSINO S, PALAZZO E, DE NOVELLIS V, BISOGNO T, ROSSI F, MAIONE S et al. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology* 2007; 52(2):415-422.
- CONSOLE-BRAM L, MARCU J, ABOOD ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2012; 38(1):4-15.
- COBURN A, MOORE L. Nutrition as a conditioning factor in the rheumatic state. *American Journal of Diseases of Children* 1943; 65(5):744-756.
- KUEHL FA, JACOB TA, GANLEY OH, ORMOND RE, MEISINGER MAP. The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. *Journal of the American Chemical Society* 1957; 79(20):5577-5578.
- FANTONI DT, MASTROCIINQUE S. Fisiopatologia e Controle da Dor Aguda. In: FANTONI DT, CORTOPASSI SRG. Anestesia em Cães e Gatos. 2ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 521-544.
- HELLYER PW, ROBERTSON SA. Pain and Its Management. In: TRANQUILLI WJ, THURMON JC, GRIMM KA. LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4 ed., Blackwell Publishing, 2007. p. 31-60.
- ALOE L, LEON A, LEVI-MONTALCINI R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions* 1993; 39:145-147.
- MASEK K, PERLIK F, KLIMA J, KAHLICH R. Prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (Impulsin) in acute respiratory tract infections. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1974; 7(6):415-419.
- DEVANE WA, DYSARZ FA, JOHNSON MR, MELVIN LS, HOWLETT AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology* 1988; 34(5):605-13.
- DEVANE WA, HANUS L, BREUER A, PERTWEE RG, STEVENSON LA, GRIFFIN G et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258(5090):1946-1949.
- MAZZARI S, CANELLA R, PETRELLI L, MARCOLONGO G, LEON A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *European Journal of Pharmacology* 1996; 300:227-236.
- JOHNSON D, KRENGER W. Interactions of mast cells with the nervous system—recent advances. *Neurochemical Research* 1992; 17:939-951.
- GUINDON J, DE LEAN A, BEAULIEU P. Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain. *Pain* 2006; 121:85-93.
- SCARAMPELLA F, ABRAMO F, NOLI C. 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. *Veterinary Dermatology* 2001; 12:29-39.
- DE FILIPPIS D, LUONGO L, CIPRIANO M, PALAZZO E, PIACINELLI M, NOVELLIS V et al. Palmitoylethanolamide reduces granuloma-induced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats. *Molecular Pain* 2011; 7(3).
- CERRATO S, BRAZIS P, DELLA VALLE MF, MIOLO A, PUIGDEMONT A. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNFα release from canine skin mast cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2010; 133:9-15.
- RADWAN MM, ROSS SA, SLADE D, AHMED SA, ZULFIQAR F, ELSOHLI MA. Isolation and characterization of new cannabis constituents from a high potency variety. *Planta Medica* 2008; 74:267-72.
- BONFÁ L, DE OLIVEIRA RC, VINAGRE TSA, DE FIGUEIREDO NV. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2008; 58(3):267-279.
- MUNRO S, THOMAS KL, ABU-SHAAR M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365:61-65.
- PIOMELLI D, SASSO O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nature Neuroscience* 2014; 17(2):164-174.
- RE G, BARBERO R, MIOLO A, DI MARZO V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *The Veterinary Journal* 2007; 173:21-30.
- CHIURCHIÙ V, LANUTI M, CATANZARO G, FEZZA F, RAPINO C, MACCARRONE M. Detailed characterization of the endocannabinoid system in human macrophages and foam cells, and anti-inflammatory role of type-2 cannabinoid receptor. *Atherosclerosis* 2014; 223(1):55-63.
- LOVERME J, LA RANA G, RUSSO R, CALIGNANO A, PIOMELLI D. The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sciences* 2005; 77(14):1685-1698.
- COSTA B, COMELI F, BETTONI I, COLLEONI M, GIAGNONI G. The endogenous fatty acidamide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB1, TRPV1 and PPARγ receptors and neurotrophic factors. *PAIN* 2008; 139:541-550.
- MATTACE RASO G, SIMEOLI R, RUSSO R, SANTORO A, PIROZZI C, VILLA BIANCA RE et al. N-Palmitoylethanolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress. *Pharmacological Research* 2013; 76:67-76.
- INDRACCOLO U, BARBIERI F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: Preliminary observations. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 150:76-79.
- DI MARZO V, SKAPER SD. Editorial: palmitoylethanolamide: biochemistry, pharmacology and therapeutic use of a pleiotropic anti-inflammatory lipid mediator. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 2013; 12:4-6.

Recebido para publicação em: 10/06/2011.

Enviado para análise em: 13/06/2011.

Aceito para publicação em: 15/06/2011.