

Palmitoiletanolamida, dor crônica e menopausa

Evidências sobre neuroinflamação, analgesia, sintomas gastrointestinais e o eixo intestino–imune

Denise C. Braga

Instituto Brasileiro de Biofísica e Saúde Integrativa e Laboratório TreeBios
Brasília, Distrito Federal, Brasil

Artigo de revisão narrativa com relato clínico contextualizado

Resumo

A dor crônica resulta da interação entre mecanismos nociceptivos, neuropáticos, nociplásticos, inflamatórios, estruturais e psicossociais. Durante a transição menopausal, sintomas musculares e articulares tornam-se particularmente frequentes, embora a contribuição específica da redução estrogênica permaneça difícil de separar de envelhecimento, sono, composição corporal, doenças musculoesqueléticas e outros determinantes. Nesse cenário, a palmitoiletanolamida (PEA), uma N-aciletanolamina endógena com atividade sobre PPAR- α e diferentes vias neuroimunes, vem sendo investigada por suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. Meta-análises de ensaios clínicos indicam redução da dor em diferentes condições, porém com heterogeneidade de populações, formulações, doses e qualidade metodológica. Não existem evidências suficientes para considerar a PEA um tratamento específico para a dor associada à menopausa. Este artigo analisa também um relato clínico no qual 60 dias de utilização de 1.200 mg/dia de PEA foram temporalmente acompanhados de melhora de dor musculoesquelética e sintomas gastrointestinais. Embora biologicamente interessante, essa observação não demonstra correção da microbiota, resolução de disbiose nem causalidade entre intestino e dor articular. Evidências experimentais e clínicas preliminares sugerem influência da PEA sobre barreira intestinal e dor visceral, enquanto um ensaio controlado não encontrou modificação global significativa da diversidade ou riqueza da microbiota. Conclui-se que a PEA apresenta evidência clínica promissora para analgesia, mas sua aplicação

na menopausa e no eixo intestino–musculoesquelético permanece campo de investigação.

Palavras-chave: palmitoiletanolamida; PEA; dor crônica; menopausa; neuroinflamação; PPAR- α ; microbiota intestinal; barreira intestinal.

Abstract

Chronic pain results from interactions among nociceptive, neuropathic, nociplastic, inflammatory, structural, and psychosocial mechanisms. During the menopausal transition, muscle and joint symptoms become particularly frequent, although the specific contribution of estrogen decline remains difficult to distinguish from aging, sleep disturbances, body composition, musculoskeletal disorders, and other determinants. In this context, palmitoylethanolamide (PEA), an endogenous N-acylethanolamine acting on PPAR- α and several neuroimmune pathways, has been investigated for its analgesic and anti-inflammatory properties. Meta-analyses of clinical trials indicate pain reduction across different conditions, but populations, formulations, doses, and methodological quality remain heterogeneous. Current evidence is insufficient to consider PEA a specific treatment for menopause-related pain. This article also examines a clinical observation in which 60 days of PEA at 1,200 mg/day were temporally associated with improvement in musculoskeletal pain and gastrointestinal symptoms. Although biologically interesting, this observation does not demonstrate microbiota normalization, correction of dysbiosis, or a causal relationship between intestinal dysfunction and joint pain. Experimental and preliminary clinical evidence suggests that PEA may influence intestinal permeability and visceral pain, whereas a controlled trial did not demonstrate significant global changes in microbiota richness or diversity. PEA therefore represents a promising analgesic candidate, while its role in menopausal pain and the gut–musculoskeletal axis remains investigational.

Keywords: palmitoylethanolamide; chronic pain; menopause; neuroinflammation; PPAR-alpha; gut microbiota; intestinal barrier.

1 Introdução

Dor crônica não é simplesmente a permanência de uma lesão.

Um mesmo achado estrutural pode produzir experiências dolorosas muito diferentes entre indivíduos. Inflamação local, sensibilização dos nociceptores, alterações no processamento da dor pelo sistema nervoso, sono, atividade física, estresse, metabolismo, hormônios e sinalização imunológica podem modificar a intensidade e a persistência do sintoma.

Essa complexidade torna-se particularmente importante durante a transição menopausal.

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2026 reuniu 37 estudos observacionais realizados em 22 países e 93.021 mulheres. Dor muscular ou articular foi relatada em aproximadamente 40% das mulheres na pré-menopausa, 57% na perimenopausa e 59% na pós-menopausa. Em comparação com a pré-menopausa, o risco relativo foi 1,35 na perimenopausa e 1,40 na pós-menopausa. Entretanto, a heterogeneidade foi muito elevada, com I^2 de 88,6% e 95%, respectivamente. Isso significa que existe uma associação epidemiológica importante, mas não uma explicação causal única para a dor.

Nesse cenário surge a palmitoiletanolamida, conhecida pela sigla PEA.

Trata-se de uma molécula produzida naturalmente pelo organismo e investigada há décadas em processos relacionados à inflamação, nocicepção e neuroimunologia. O interesse atual decorre da convergência entre mecanismos biologicamente plausíveis e um conjunto crescente de ensaios clínicos.

Mas há uma distinção fundamental: demonstrar que uma molécula interfere em determinado mecanismo não significa demonstrar que ela trata todas as doenças nas quais esse mecanismo possa estar presente.

O objetivo desta revisão é examinar criticamente onde termina a plausibilidade e onde começa a evidência clínica.

2 Escopo e abordagem da revisão

Esta é uma revisão narrativa baseada em revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos mecanísticos selecionados sobre PEA, dor, menopausa e fisiologia gastrointestinal, complementada por um relato clínico fornecido para análise.

Foram consideradas evidências publicadas e localizadas até setembro de 2026.

A pergunta clínica pode ser formulada da seguinte maneira: em pessoas com dor persistente — e particularmente em mulheres durante a transição menopausal — a utilização de PEA reduz dor ou melhora função quando comparada a placebo ou outros controles, e existem evidências suficientes para relacionar esse efeito a alterações gastrointestinais ou da microbiota?

Uma dificuldade aparece imediatamente: existem ensaios de PEA em diferentes síndromes dolorosas, mas não há base clínica direta suficiente para responder especificamente essa pergunta em mulheres com dor musculoesquelética atribuída à menopausa.

Portanto, parte da discussão necessariamente utiliza evidência indireta.

3 Menopausa, músculos, articulações e dor

A associação entre transição menopausal e sintomas musculoesqueléticos é consistente.

Isso não significa, entretanto, que exista uma única “dor da menopausa”.

A redução e a oscilação de hormônios sexuais podem interferir em osso, cartilagem, músculo, tendão, metabolismo e sistemas envolvidos na modulação nociceptiva. Ao mesmo tempo, o período da menopausa coincide com mudanças relacionadas à idade, composição corporal, atividade física, osteoartrite, sono, sintomas vasomotores, condições metabólicas e fatores psicossociais.

Revisões contemporâneas reconhecem a participação dos hormônios sexuais na propensão à dor musculoesquelética, mas destacam que a tradução desse mecanismo para tratamento é muito menos estabelecida. Uma meta-análise de 2026 sobre terapia hormonal e dor

musculoesquelética, por exemplo, encontrou resultados heterogêneos e não observou efeito significativo do uso prévio de terapia hormonal sobre dor musculoesquelética generalizada na análise agrupada.

Essa observação é importante porque impede um raciocínio simplificado: se a dor aumenta durante a menopausa, não se pode concluir automaticamente que toda dor seja consequência direta da deficiência estrogênica.

Ela também impede outro salto lógico: uma substância com atividade anti-inflamatória não pode ser automaticamente considerada um substituto de funções atribuídas ao estrogênio.

4 O que é a palmitoiletanolamida?

A PEA pertence à família das N-aciletanolaminas, um grupo de lipídios biologicamente ativos produzidos a partir de componentes das membranas celulares.

Ela é sintetizada endogenamente e também degradada por sistemas enzimáticos próprios, incluindo a fatty acid amide hydrolase, ou FAAH, e a N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase, conhecida como NAAA.

Embora seja frequentemente apresentada junto ao sistema endocanabinoide, a PEA não deve ser confundida com um canabinoide clássico.

A anandamida é um endocanabinoide capaz de atuar sobre receptores cannabinoides. A PEA é uma molécula relacionada, mas sua farmacologia não depende simplesmente da ativação direta de CB1 e CB2.

Essa diferença é importante tanto do ponto de vista bioquímico quanto comunicacional.

5 PPAR- α : um dos mecanismos mais bem sustentados

Entre os alvos da PEA, um dos mais bem documentados é o **PPAR- α** , receptor ativado por proliferadores de peroxissomo alfa.

O PPAR- α é um receptor nuclear capaz de modificar expressão gênica e participa da regulação de processos metabólicos e inflamatórios. Experimentos clássicos demonstraram que parte importante das ações anti-inflamatórias da PEA depende da ativação desse receptor.

Isso fornece uma base mecanística biologicamente coerente para compreender parte das propriedades atribuídas à molécula.

Mas PPAR- α não deve ser apresentado como uma explicação completa.

A farmacologia da PEA envolve uma rede mais ampla de interações, incluindo modulação direta ou indireta de TRPV1, possíveis interações envolvendo GPR55 e interferência no chamado endocanabinoidoma — conjunto ampliado de mediadores lipídicos, receptores e enzimas relacionados à sinalização endocanabinoide.

PEA e anandamida, portanto, podem interagir funcionalmente sem que isso signifique que a PEA seja simplesmente um agonista cannabinoide ou que seu efeito possa ser resumido a “aumentar a anandamida”.

6 Mastócitos, células gliais e neuroinflamação

A dor persistente pode envolver mais do que neurônios.

Mastócitos são células imunológicas capazes de liberar histamina, prostaglandinas, leucotrienos, proteases, citocinas e outros mediadores. Em determinados tecidos, sua proximidade com terminações nervosas cria condições para comunicação bidirecional entre imunidade e nocicepção.

No sistema nervoso, células gliais — particularmente microglia e astrócitos — também podem participar de respostas neuroimunes e da manutenção de determinados estados de sensibilização.

A PEA demonstrou, principalmente em modelos experimentais, capacidade de modular comportamentos de mastócitos e células gliais. Esse conjunto de observações ajudou a construir a hipótese de que a substância poderia atuar sobre componentes neuroinflamatórios da dor.

Existe, porém, uma diferença entre demonstrar esse fenômeno em células ou animais e comprovar que determinado paciente melhorou porque sua microglia ou seus mastócitos foram modulados.

A primeira afirmação pertence ao campo mecanístico.

A segunda exigiria demonstração clínica específica.

7 O que dizem os ensaios sobre dor?

Aqui a evidência deixa de ser apenas mecanística.

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2023 analisou 11 ensaios duplo-cegos randomizados, totalizando 774 participantes. A análise combinada mostrou redução dos escores de dor em favor da PEA. Alguns estudos também relataram melhora funcional e de qualidade de vida, sem eventos adversos graves atribuídos à PEA. Os próprios autores ressaltaram, entretanto, a necessidade de definir melhor dose, formulação e parâmetros de administração.

Uma meta-análise publicada em 2025 ampliou o conjunto para 18 ensaios e 1.196 participantes. Foram observadas reduções significativas da dor em diferentes períodos de acompanhamento, e análises por mecanismo classificaram resultados favoráveis em dores nociceptiva, neuropática e nociplástica.

Uma revisão ampla de ensaios randomizados publicada em 2025 identificou 47 ensaios clínicos envolvendo diferentes condições e concluiu que os resultados mais consistentes estavam relacionados ao manejo da dor e a medidas gerais de bem-estar, com tolerabilidade globalmente favorável.

O quadro, portanto, é promissor.

Mas não é uniforme.

Uma revisão sistemática de 2022 encontrou benefício analgésico, porém registrou heterogeneidade estatística extremamente elevada, com I^2 de 99%, além de sinais de possível viés de publicação. Os autores

consideraram necessários ensaios duplo-cegos maiores e metodologicamente mais robustos.

Em 2026, uma meta-análise específica para neuropatia diabética encontrou resultados favoráveis, mas reuniu apenas três estudos e 188 pacientes, com I^2 de 96%. Alguns estudos utilizavam combinações de substâncias, dificultando a estimativa do efeito independente da PEA.

Assim, o conjunto permite afirmar que **há evidência clínica favorável para efeito analgésico da PEA em determinados contextos.**

Não permite afirmar que a PEA seja igualmente eficaz para qualquer pessoa, qualquer mecanismo doloroso ou qualquer doença.

8 Osteoartrite: uma evidência musculoesquelética específica

Um ensaio duplo-cego randomizado avaliou 111 adultos com osteoartrite leve a moderada do joelho.

Durante oito semanas, os participantes foram randomizados para 300 mg/dia de PEA, 600 mg/dia ou placebo. O estudo avaliou WOMAC, escalas numéricas de dor, sono, qualidade de vida e outros desfechos, encontrando resultados favoráveis nos grupos tratados.

Esse estudo possui importância particular porque aproxima a PEA de uma doença musculoesquelética clinicamente definida.

Mas sua interpretação também possui limites.

Osteoartrite do joelho não é equivalente a fasciíte plantar, artrose das mãos, tendinopatia do ombro, doença degenerativa lombar ou dor musculoesquelética inespecífica associada à transição menopausal.

Mecanismos podem se sobrepor.

Diagnósticos não.

9 A PEA é um tratamento para a dor da menopausa?

A resposta científica atual deve ser cuidadosa.

Ainda não há evidência clínica direta suficiente para essa afirmação.

A transição menopausal associa-se ao aumento de sintomas musculares e articulares. A PEA possui atividade analgésica documentada em diferentes condições. Esses dois fatos tornam sua investigação em mulheres na peri e pós-menopausa biologicamente justificável.

Eles não demonstram, contudo, que a PEA trate especificamente um mecanismo de dor produzido pela menopausa.

Esse seria um exemplo clássico de evidência indireta.

Seria necessário estudar especificamente mulheres nessa fase, caracterizar os diferentes diagnósticos musculoesqueléticos, controlar idade e comorbidades, medir intensidade e tipo de dor prospectivamente e comparar PEA com placebo ou tratamento apropriado.

Sem esse desenho, permanece uma hipótese plausível.

10 O relato clínico

O caso que motivou esta discussão descreve uma mulher em fase menopausal com dor musculoesquelética multifocal.

Havia antecedentes de fasciíte plantar bilateral, artrose, dor em mãos e ombros e lombalgia associada a alterações lombossacras documentadas por imagem. Simultaneamente, estavam presentes gases, distensão abdominal, episódios de diarreia, dor abdominal e refluxo.

Foi relatado uso oral de **1.200 mg/dia de PEA**, administrados à noite durante 60 dias. A formulação e o grau de micronização não foram documentados. Segundo o relato, analgésicos e anti-inflamatórios não foram utilizados concomitantemente durante o período observado.

Nas primeiras semanas foi percebida redução da dor. Entre a terceira e a quarta semana, a melhora musculoesquelética tornou-se mais clara. Ao final do período, a participante relatava ausência de dor nos pés, mãos e ombros, permanecendo desconforto lombar sobretudo após esforço prolongado.

Ao mesmo tempo, foram relatadas diminuição dos gases e da distensão, interrupção dos episódios regulares de diarreia e ausência percebida de

refluxo. Não foram relatados eventos adversos relevantes durante os 60 dias.

Clinicamente, é uma evolução interessante.

Metodologicamente, entretanto, continua sendo uma observação individual.

Não houve randomização, placebo, cegamento, escala validada aplicada prospectivamente, padronização de fatores comportamentais nem medidas objetivas capazes de demonstrar o mecanismo responsável pela evolução.

Portanto, o desfecho cientificamente defensável é:

a utilização da PEA foi temporalmente associada à melhora dos sintomas relatados.

Causalidade exige um nível de demonstração diferente.

11 Melhorar sintomas gastrointestinais significa corrigir disbiose?

Não.

Gases, distensão abdominal, alterações do hábito intestinal, dor abdominal e refluxo são sintomas inespecíficos.

Eles não demonstram, isoladamente, alteração da composição da microbiota e não permitem concluir que exista uma “disbiose” mensurável que posteriormente tenha sido corrigida.

No relato não foram realizados sequenciamento microbiológico, avaliação prospectiva da composição bacteriana, medida de diversidade microbiana ou outro método capaz de comparar objetivamente a microbiota antes e depois da intervenção.

Essa distinção é especialmente importante porque uma melhora clínica verdadeira pode ocorrer sem que o mecanismo imaginado para explicá-la esteja correto.

12 Existe evidência de ação gastrointestinal da PEA?

Sim, mas ela precisa ser dividida por tipo de evidência.

Em um pequeno ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 54 adultos com síndrome do intestino irritável participaram de uma intervenção com PEA combinada à polidatina.

A combinação melhorou a intensidade da dor abdominal em relação ao placebo.

Entretanto, não modificou significativamente o perfil biológico estudado, inclusive a contagem de mastócitos da mucosa. Além disso, como PEA e polidatina foram administradas conjuntamente, não é possível atribuir o resultado exclusivamente à PEA.

Esse achado é instrutivo.

Uma hipótese mecanística previa participação mastocitária, mas a melhora sintomática ocorreu sem demonstração da alteração esperada naquele marcador.

Isso mostra por que mecanismo e resposta clínica devem ser avaliados separadamente.

Outro estudo combinou experimentação em tecido humano e um ensaio controlado envolvendo hiperpermeabilidade intestinal induzida por aspirina. PEA ou canabidiol, administrados separadamente, reduziram o aumento da absorção de lactulose e manitol produzido pela aspirina. O achado sugere capacidade de influenciar a barreira intestinal naquele modelo experimental específico.

Mas demonstrar efeito sobre uma hiperpermeabilidade induzida experimentalmente não equivale a demonstrar tratamento de refluxo, diarreia crônica, síndrome do intestino irritável ou qualquer “permeabilidade intestinal aumentada” presumida em uma pessoa individual.

13 E a microbiota intestinal?

Um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo publicado em 2024 avaliou 58 adultos com obesidade durante 12 semanas.

A investigação incluiu composição da microbiota, riqueza, diversidade, funções metabólicas, ácidos graxos de cadeia curta e outros parâmetros.

Não foram observadas diferenças significativas entre PEA e placebo na composição global da microbiota, nem na riqueza ou diversidade. Algumas vias metabólicas específicas apresentaram diferenças, assim como triglicerídeos e IL-2, mas o resultado global não sustenta a afirmação de que PEA “reequilibra a microbiota”.

Essa evidência funciona como contraponto importante.

O intestino pode ser influenciado sem que a estrutura global da comunidade microbiana seja substancialmente remodelada.

Da mesma forma, sintomas gastrointestinais podem melhorar por mecanismos que não dependem necessariamente de alterar a microbiota.

14 Intestino, imunidade e dor musculoesquelética

A existência de interação entre intestino, metabolismo e imunidade sistêmica é biologicamente estabelecida.

Metabólitos microbianos, componentes bacterianos, sinalização imunológica e integridade da barreira intestinal podem interferir em processos que ultrapassam o trato gastrointestinal.

Isso torna razoável investigar um possível eixo **intestino–imune–musculoesquelético**.

Mas a simultaneidade temporal não define a direção da causalidade.

Se uma pessoa melhora da dor e dos sintomas intestinais durante a mesma intervenção, diferentes explicações continuam possíveis.

A PEA pode ter atuado sobre mecanismos distintos em tecidos diferentes. A redução da dor pode ter melhorado sono, atividade física ou estresse e, secundariamente, sintomas gastrointestinais. Mudanças não registradas na rotina podem ter contribuído. Os sintomas podem ter apresentado flutuação espontânea. Pode ter ocorrido regressão à média. Também pode

existir um mecanismo compartilhado ainda não adequadamente caracterizado.

Um único caso não consegue separar essas hipóteses.

Portanto, a observação é compatível com um possível mecanismo comum.

Não prova que “o intestino estava causando a dor”.

15 A melhora da dor significa reparo estrutural?

Também não.

Esse é outro ponto importante do caso.

Exames de imagem demonstram alterações anatômicas, mas a intensidade da dor não mantém relação linear e obrigatória com o tamanho de cada alteração estrutural.

A experiência dolorosa resulta da integração entre sinais periféricos e processamento do sistema nervoso.

Sensibilização periférica, sensibilização central, inflamação, sono, humor, atividade muscular, expectativas, contexto funcional e outros fatores podem modificar substancialmente quanto uma estrutura alterada dói.

Dessa forma, uma redução pronunciada da dor pode ser compatível com diminuição da excitabilidade nociceptiva sem que tenha ocorrido regeneração de cartilagem, reversão de uma alteração vertebral ou reconstrução de uma fáscia.

Analgesia e regeneração estrutural são desfechos diferentes.

16 Dose, micronização e formulação

A dose de 1.200 mg/dia utilizada no relato não deve ser interpretada como dose universalmente ideal.

Ensaio clínicos empregaram esquemas diferentes, e também existem PEA não micronizada, micronizada, ultramicronizada e formulações desenvolvidas para aumentar dispersibilidade.

Como a PEA possui baixa solubilidade, a redução do tamanho das partículas apresenta plausibilidade farmacotécnica para modificar sua absorção. Revisões recentes observam que muitos resultados clínicos positivos foram obtidos com formulações micronizadas ou ultramicronizadas.

Entretanto, uma análise farmacológica crítica já havia identificado um problema que continua relevante: faltam comparações clínicas diretas adequadas entre PEA não micronizada e micronizada que permitam estabelecer com segurança a superioridade clínica de uma formulação apenas com base no tamanho das partículas.

Portanto, formulação importa.

Mas não se deve transformar plausibilidade farmacotécnica em superioridade clínica automaticamente comprovada.

17 Segurança

A tolerabilidade observada nos ensaios é, em geral, favorável.

Na revisão sistemática de ensaios randomizados publicada em 2025, a PEA apresentou boa tolerabilidade global em comparação aos controles.

Uma revisão farmacológica anterior analisou criticamente a segurança e observou que os dados disponíveis para tratamentos de até 49 dias tornavam improváveis eventos adversos graves relativamente frequentes. Para exposições superiores a 60 dias, entretanto, o número de pacientes disponível à época não era suficiente para excluir adequadamente eventos menos frequentes.

O crescimento da literatura desde então aumenta a experiência clínica acumulada, mas não elimina a necessidade de vigilância.

“Bem tolerada nos estudos disponíveis” é uma conclusão adequada.

“Livre de riscos” não é.

18 O que este relato realmente acrescenta?

O valor de um caso clínico não está em competir com um ensaio randomizado.

Ele cumpre outra função.

Casos podem revelar padrões inesperados, levantar novas associações e formular perguntas que posteriormente serão testadas em grupos maiores.

Nesse caso, uma pergunta cientificamente interessante emerge:

Existe um fenótipo de mulheres na peri ou pós-menopausa, caracterizado por dor musculoesquelética persistente e sintomas gastrointestinais concomitantes, que apresente resposta particularmente relevante à PEA?

Hoje, a literatura não permite responder.

Mas permite transformar essa observação em hipótese testável.

Um ensaio futuro poderia selecionar mulheres segundo estágio menopausal, caracterizar cada diagnóstico musculoesquelético, utilizar escalas validadas de dor, avaliar função, sono, qualidade de vida e consumo de medicamentos de resgate e comparar PEA com placebo.

Se a hipótese intestinal fosse parte do estudo, seria possível acrescentar medidas prospectivas de sintomas gastrointestinais, marcadores de permeabilidade, inflamação e microbiota.

Isso permitiria descobrir não apenas se a intervenção funciona, mas também **para quem, em qual condição e por quais mecanismos.**

19 Implicações para a prática

A PEA ocupa hoje uma posição mais convincente como potencial intervenção adjuvante para determinados quadros dolorosos do que como tratamento específico de uma doença única.

Sua utilização não elimina a necessidade de identificar a origem da dor.

Em mulheres na transição menopausal com sintomas musculoesqueléticos persistentes, uma avaliação ampla continua necessária porque osteoartrite,

tendinopatias, doenças inflamatórias, alterações metabólicas, neuropatias, distúrbios do sono e diferentes condições podem coexistir.

Da mesma forma, gases, diarreia, refluxo, distensão ou dor abdominal persistentes merecem investigação própria.

Uma abordagem integrada não significa presumir que todos esses sintomas tenham a mesma origem.

Significa permitir que diferentes sistemas sejam investigados sem reduzir o organismo a apenas um deles.

20 Síntese do nível de evidência

Eixo analisado	Classificação	Interpretação
PEA e redução da dor	PROVÁVEL	Meta-análises e ensaios apresentam sinal analgésico favorável, mas com heterogeneidade importante.
PEA e osteoartrite	EMERGENTE/ PROVÁVEL	Existe ensaio controlado positivo em osteoartrite do joelho, mas a base específica ainda é limitada.
PPAR- α como mecanismo da PEA	CONSOLIDADA mecanicamente	Evidência experimental consistente sustenta participação relevante desse receptor.
Modulação de mastócitos e glia	PROVÁVEL experimentalmente	Base pré-clínica importante; demonstração do mecanismo responsável por benefícios clínicos individuais permanece incompleta.
PEA e dor específica da menopausa	INSUFICIENTE	Não há evidência clínica direta adequada para

Eixo analisado	Classificação	Interpretação
		estabelecer indicação específica.
PEA e barreira intestinal	EMERGENTE	Dados humanos experimentais sugerem efeito sobre permeabilidade em condições específicas.
PEA e sintomas gastrointestinais	EMERGENTE	Existem resultados clínicos, inclusive em combinação com polidatina, mas são insuficientes para generalização.
PEA e normalização da microbiota	INSUFICIENTE	Ensaio controlado não demonstrou modificação global significativa da composição, riqueza ou diversidade.
Melhora intestinal causando melhora articular no caso	HIPÓTESE	Simultaneidade temporal não estabelece direção causal.
Segurança em curto e médio prazo	PROVÁVEL	Estudos indicam boa tolerabilidade; dados sobre eventos raros e exposições prolongadas são menos robustos.

Fonte: elaboração da autora com base nas referências selecionadas e no relato clínico analisado.

21 Limitações do conhecimento

A literatura sobre PEA possui uma característica que deve acompanhar qualquer interpretação: heterogeneidade.

São estudadas doenças diferentes, populações distintas, formulações variadas, combinações com outras substâncias, doses diversas e períodos de tratamento não uniformes.

Algumas meta-análises apresentam efeitos favoráveis grandes, mas agrupam estudos clinicamente diferentes. Outras identificam heterogeneidade muito elevada e possível viés de publicação.

O mesmo cuidado vale para a menopausa.

A prevalência aumentada de sintomas musculoesqueléticos é sustentada por grandes conjuntos de dados, mas grande parte das evidências é observacional e heterogênea.

No relato clínico aqui discutido, acrescentam-se limitações próprias: um único indivíduo, ausência de controle, ausência de cegamento, mensuração predominantemente autorrelatada, inexistência de avaliação prospectiva padronizada e falta de medidas objetivas capazes de demonstrar alterações da microbiota, barreira intestinal ou atividade neuroimune.

Essas limitações não anulam a observação.

Elas definem o que ela pode demonstrar.

22 Conclusão

A palmitoiletanolamida ocupa uma posição cientificamente interessante na interface entre nocicepção, inflamação e neuroimunologia.

Sua ação envolvendo PPAR- α é mecanisticamente bem sustentada, enquanto mastócitos, células gliais, TRPV1 e componentes do endocanabinoidoma ampliam as hipóteses sobre como a molécula pode interferir na modulação da dor.

No campo clínico, ensaios randomizados e meta-análises fornecem evidência favorável de redução da dor em diferentes contextos. Essa evidência, entretanto, permanece marcada por heterogeneidade de doenças, protocolos, formulações e qualidade metodológica. Por isso, o efeito analgésico da PEA pode ser classificado como provável, mas não deve ser transformado em uma promessa universal.

A menopausa acrescenta uma questão particularmente relevante. Mulheres na peri e pós-menopausa apresentam maior frequência de dor muscular e articular, mas a literatura não demonstra que todos esses sintomas resultem diretamente da redução do estrogênio. Tampouco existem dados suficientes para classificar a PEA como tratamento específico da dor da menopausa.

No caso apresentado, 60 dias de utilização de 1.200 mg/dia de PEA foram temporalmente acompanhados de melhora expressiva de sintomas musculoesqueléticos e gastrointestinais, sem eventos adversos relevantes relatados.

Isso merece atenção.

Mas não demonstra que a PEA tenha regenerado estruturas lesionadas, corrigido uma disbiose, normalizado a microbiota ou provado que alterações intestinais eram responsáveis pela dor.

A literatura atual sustenta algo mais preciso: **a PEA possui mecanismos biologicamente coerentes e evidências clínicas relevantes para analgesia; seus possíveis efeitos gastrointestinais e sua aplicação específica em mulheres durante a transição menopausal continuam sendo perguntas abertas.**

O relato clínico não encerra essas perguntas.

Ele ajuda a formulá-las melhor.

E é justamente nesse ponto que uma observação individual pode adquirir valor científico: quando deixa de ser utilizada como prova e passa a orientar a próxima investigação.

Referências principais

BORTOLETTO, R.; COMACCHIO, C.; GARZITTO, M.; et al.

Palmitoylethanolamide supplementation for human health: A state-of-the-art systematic review of Randomized Controlled Trials in patient populations.

Brain, Behavior, & Immunity - Health, v. 43, 100927, 2025. DOI:

10.1016/j.bbih.2024.100927.

BATACAN, R. Jr.;