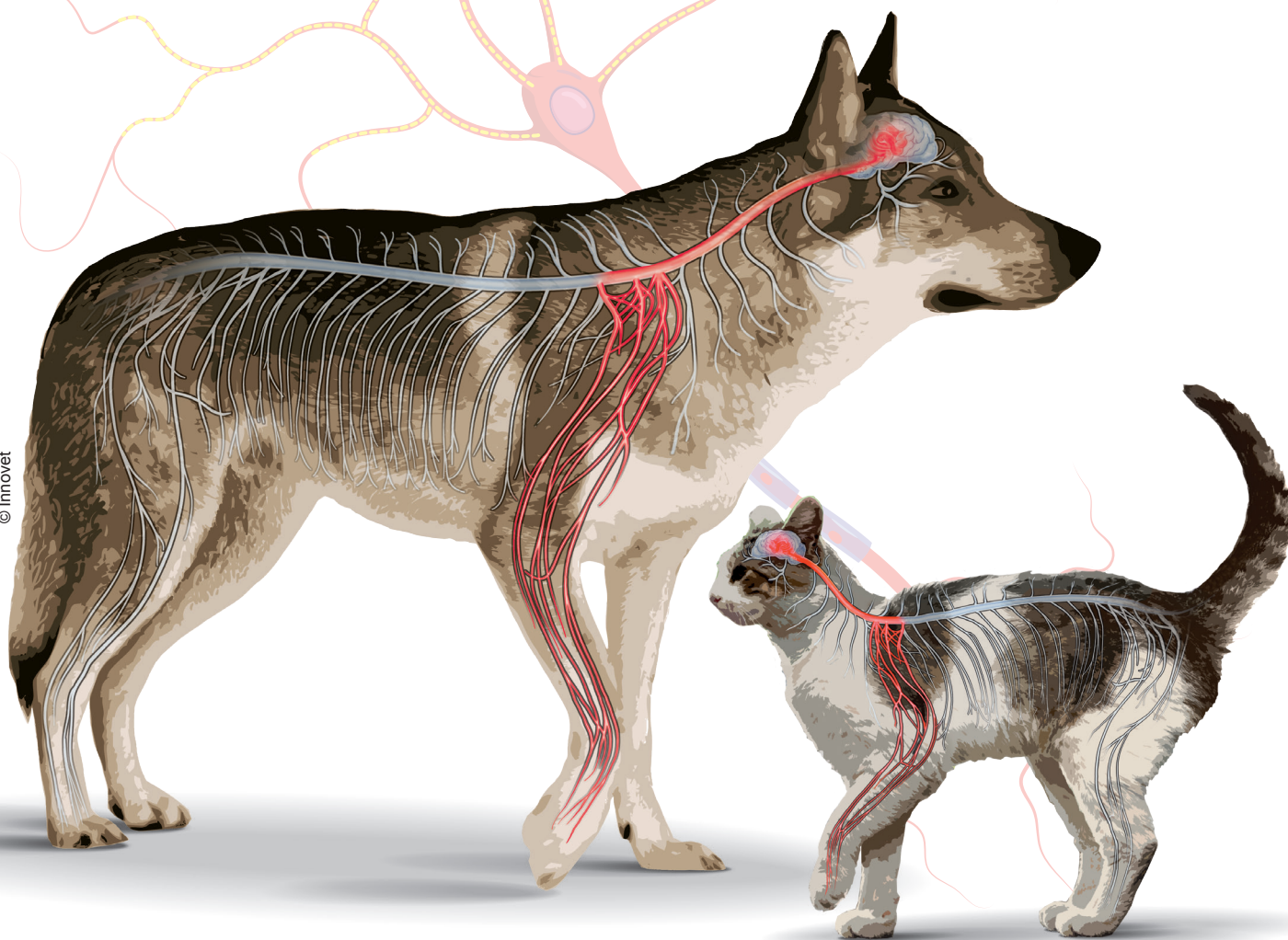




# La **PEA-q** nel **DOLORE CRONICO**

© Innovet



**innovet**  
Veterinary Innovation

innovet.it   

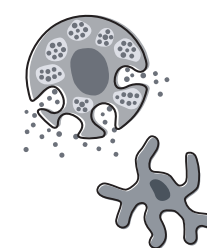
# Il dolore cronico

Quando si protrae oltre la risoluzione del danno che l'ha generato, il dolore diviene cronico, perde il suo significato protettivo e diviene **maladattativo**. Il dolore cronico è un **dolore patologico** e, come tale, va trattato. **Molte malattie** del cane e del gatto sono associate a dolore cronico, che può avere sia origine infiammatoria che neuropatica.<sup>1,2</sup>

## PRINCIPALI CAUSE DI DOLORE CRONICO NEL CANE E NEL GATTO, SUDDIVISE PER BRANCA

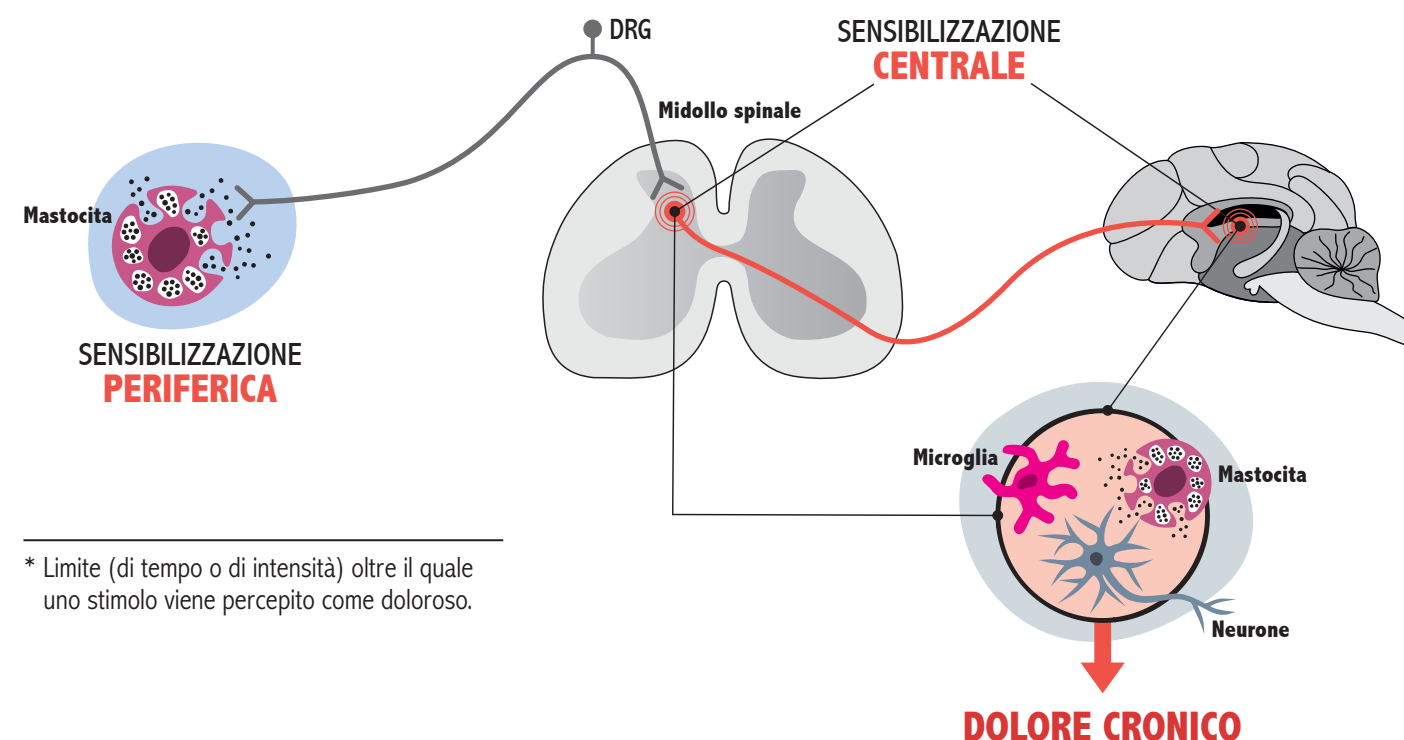
|                                                                                                       | ORIGINE<br>INFIAMMATORIA                                                                                                                                                                                                                                                | ORIGINE<br>NEUROPATICA                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|  DERMATOLOGIA        | Ulcere croniche<br>Otite<br>Sindrome dell'iperestesia felina                                                                                                                                                                                                            | <br><br><br>                                     |
|  ODONTOSTOMATOLOGIA  | Stomatite felina<br>Malattia parodontale<br>Sindrome felina del dolore oro-facciale                                                                                                                                                                                     | <br><br><br>                                     |
|  OCULISTICA          | Congiuntivite<br>Cheratite<br>Ulcere corneali<br>Uveite<br>Glaucoma                                                                                                                                                                                                     | <br><br><br><br><br>                             |
|  ORTOPEDIA         | Osteoartrite<br>Trigger point miofasciali                                                                                                                                                                                                                               | <br><br>                                         |
|  ONCOLOGIA         | Neoplasie cutanee<br>Neoplasie mammarie<br>Osteosarcoma<br>Tumori viscerali primari e metastatici                                                                                                                                                                       | <br><br><br><br>                                 |
|  GASTROENTEROLOGIA | Enteropatie infiammatorie croniche (IBD)<br>Pancreatite cronica<br>Ulcere gastrointestinali                                                                                                                                                                             | <br><br><br>                                     |
|  NEFRO-UROLOGIA    | Cistite idiopatica felina<br>Prostatite<br>Pielonefrite                                                                                                                                                                                                                 | <br><br><br>                                     |
|  NEUROLOGIA        | Ernie discali<br>Poliradicolopatie<br>Neuropatia diabetica<br>Radicolopatie compressive<br>Neuropatia da infiltrazione di cellule tumorali<br>Neuropatie paraneoplastiche<br>Tumori delle guaine mieliniche<br>Tumori del sistema nervoso centrale<br>Idrosiringomielia | <br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br> |

# Gli attori del dolore cronico

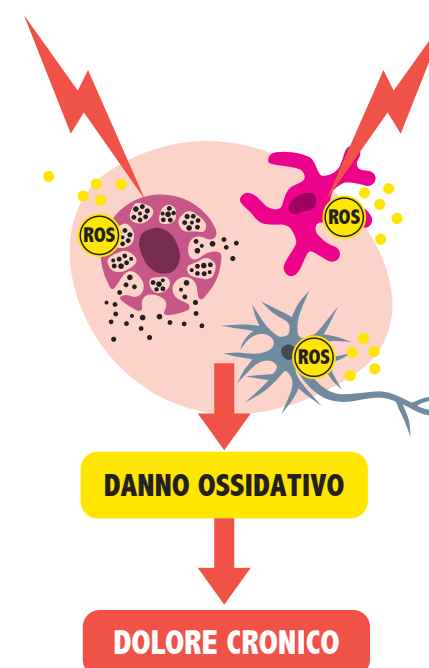


## Mastociti e microglia

Sono cellule non-neuronali, cioè **localizzate nel sistema nervoso** (o in stretta associazione con esso) senza essere neuroni. Svolgono un ruolo fondamentale **nello sviluppo e nel mantenimento del dolore cronico**, perché, quando stimolate, rilasciano mediatori in grado di sensibilizzare i neuroni, abbassando la **soglia algogena\***. Stimoli normalmente non sufficienti ad attivare le vie nocicettive diventano, così, in grado di scatenare e cronicizzare il dolore.<sup>3-6</sup>



\* Limite (di tempo o di intensità) oltre il quale uno stimolo viene percepito come doloroso.



## Stress ossidativo

La sensibilizzazione nervosa e il conseguente dolore cronico sono sostenuti e amplificati anche dall'aumento di **radicali liberi (ROS)**, che accompagna l'iper-attivazione delle cellule non-neuronali e dei neuroni, sia al centro che in periferia.<sup>7</sup>

# PEA-q: un approccio secondo Natura per il controllo del dolore cronico

## PEA (Palmitoiletanolamide)

### Naturale

Presente in molte fonti alimentari (es. soia, uova, carni).<sup>8</sup>

### Fisiologica

Localizzata nei tessuti dei mammiferi (compreso il sistema nervoso).<sup>2,8</sup>

### Protettiva

Prodotta in risposta a danni di varia natura, allo scopo di mantenere la corretta soglia algogena\*.<sup>2,8,9</sup>

### Aliamide

Modula l'eccessiva risposta delle cellule non-neuronali agli stimoli agonisti,<sup>10-15</sup> attraverso il meccanismo ALIA (*Autacoid Local Injury Antagonism*) scoperto dal premio Nobel Rita Levi Montalcini.<sup>2,8</sup>

### Biodisponibile

Quando somministrata in forma ultramicronizzata o co-micronizzata (micro-PEA), viene rapidamente assorbita e distribuita ai tessuti target.<sup>2,8</sup>

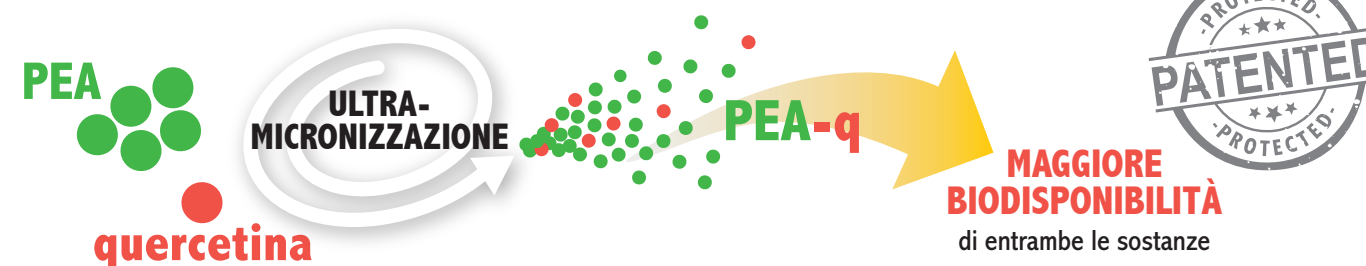
### Endocannabinoide

I suoi effetti dipendono dall'attivazione diretta o indiretta dei recettori degli endocannabinoidei (es. CB1, CB2, PPAR $\alpha$ ).<sup>2,8</sup>

### Sicura

Nessun effetto psicotropo; nessun effetto tossico fino a 1000 mg/kg/die.<sup>16</sup>

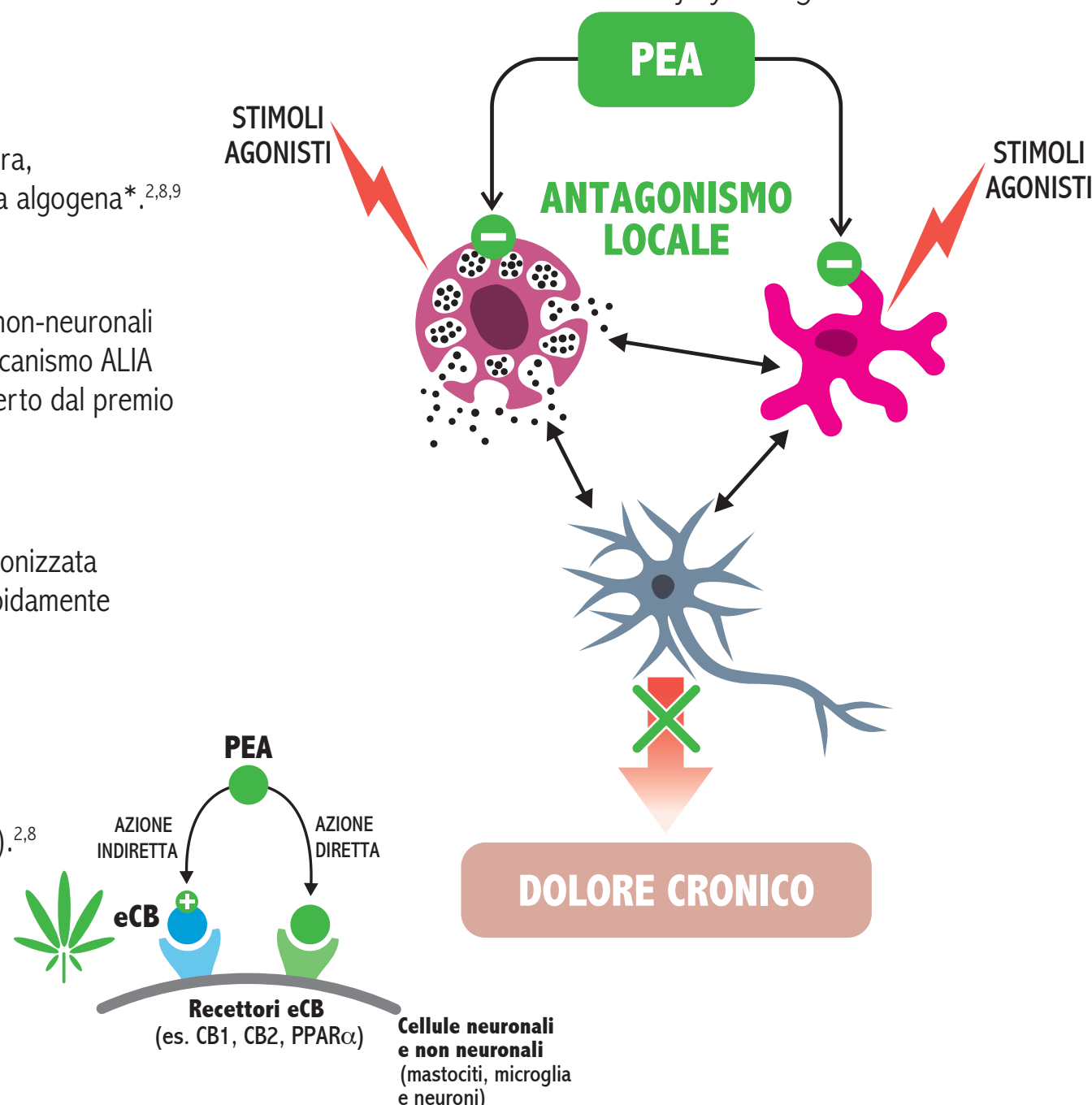
\* Limite (di tempo o di intensità) oltre il quale uno stimolo viene percepito come doloroso.



PEA-q è un composto brevettato di Palmitoiletanolamide (PEA) e quercetina (q) in rapporto 5:1 realizzato mediante co-ultramicronizzazione dei due componenti (particelle < 6 micron).<sup>17</sup>

### MECCANISMO ALIA

*Autacoid Local Injury Antagonism*



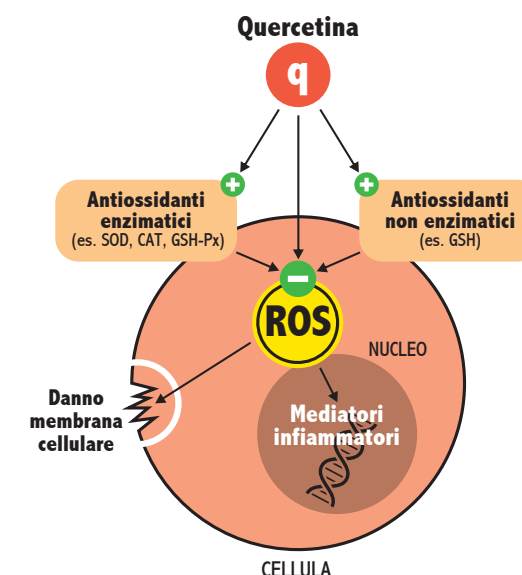
## Quercetina (q)

### Naturale

Il più abbondante bioflavonoide del regno vegetale, presente in molte fonti alimentari (es. cipolle, mele).<sup>18</sup>

### Protettiva

Protegge le cellule dai danni ossidativi.<sup>19-21</sup>



SOD = superossido dismutasi  
CAT = catalasi  
GSH-Px = glutazione perossidasi  
GSH = glutazione

### Coadiuvante

Potenzia l'effetto antalgico di PEA, perché inibisce la produzione dei radicali liberi e di altri mediatori infiammatori.<sup>17,22-25</sup>

### Sicura

Nessun effetto tossico fino a 1000 mg/kg/die.<sup>26,27</sup>

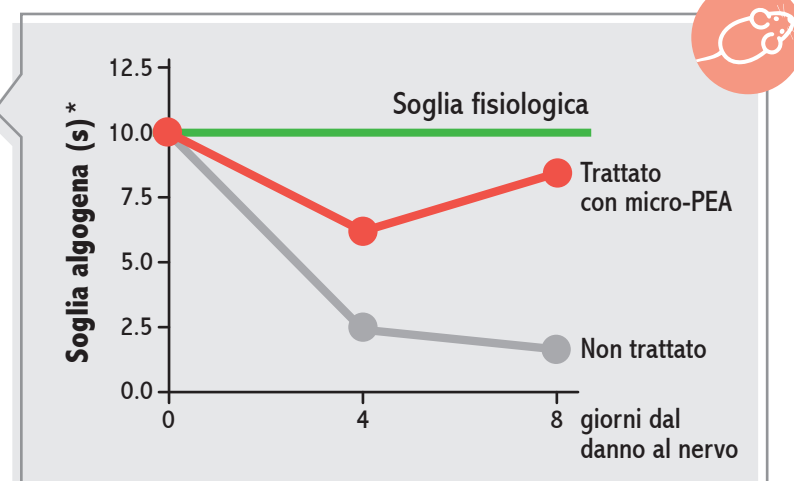


# Efficacia della PEA-q

La somministrazione esogena di micro-PEA (PEA in forma micronizzata o co-micronizzata) mima e rafforza il ruolo fisiologico di PEA, consentendo di gestire il dolore cronico “secondo Natura”.

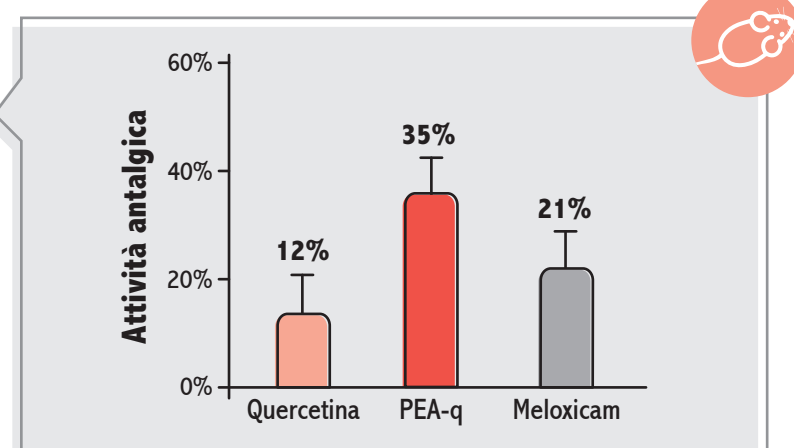
## Efficace nel dolore neuropatico

La somministrazione orale di PEA a 10 mg/kg è efficace nel normalizzare la percezione del dolore in modelli animali di dolore neuropatico.<sup>2,12,28-31</sup>



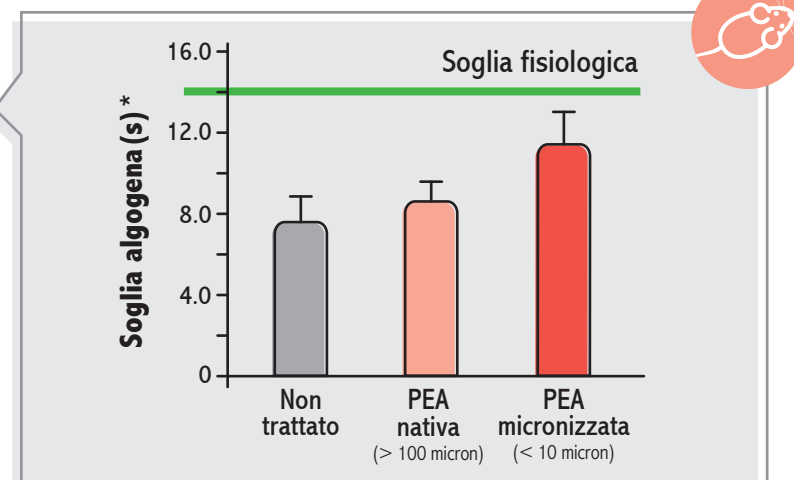
## Efficace nel dolore infiammatorio

L'effetto antalgico di PEA-q in condizioni di dolore infiammatorio è superiore a quello della sola quercetina e dei FANS (es. Meloxicam).<sup>17</sup>



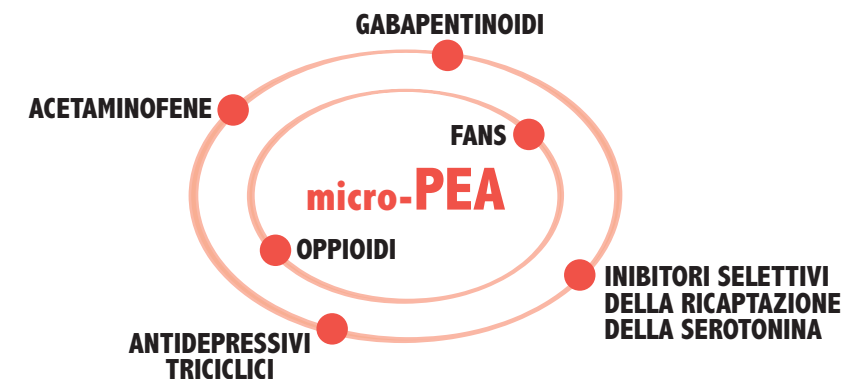
## Più efficace se micronizzata o co-micronizzata

In un modello animale di dolore, a parità di dosaggio (10 mg/kg), la forma micronizzata di PEA (< 10 micron) si è dimostrata significativamente più attiva della forma nativa (> 100 micron).<sup>32</sup>



## Sinergia tra PEA e farmaci antidolorifici

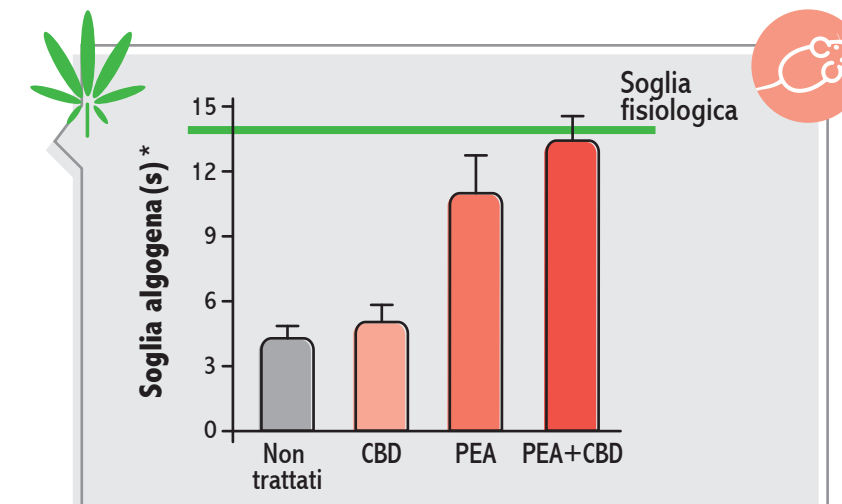
PEA è utilmente impiegabile nella terapia multimodale del dolore cronico, perchè consente di ridurre dosaggio ed effetti indesiderati dei farmaci analgesici.<sup>2,33-43</sup>



## Sinergia tra PEA e CBD

L'effetto antalgico di PEA è superiore a quello del CBD (9%) in un modello animale di dolore neuropatico. Associando la PEA al CBD, si ottiene un effetto altamente potenziato.<sup>44</sup>

CBD = cannabidiolo

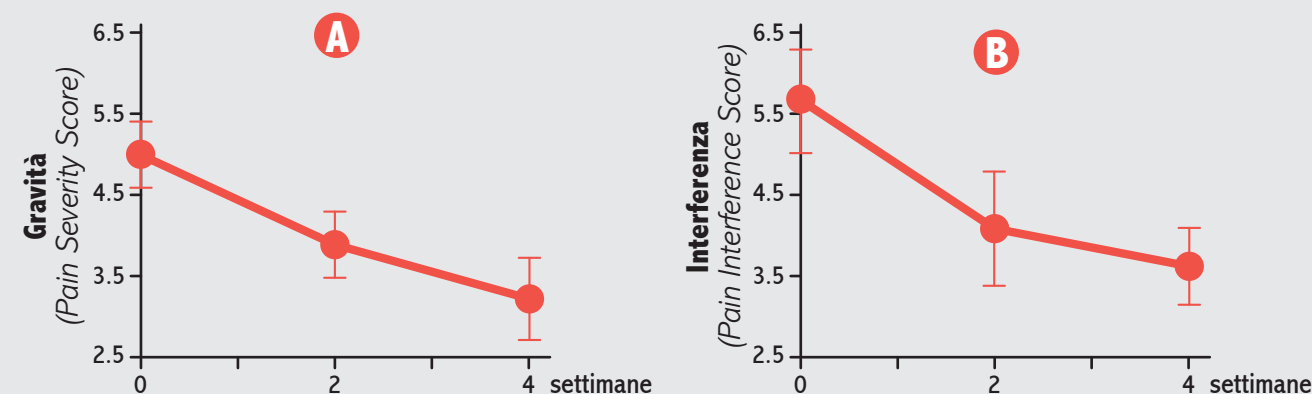


## NON SVILUPPA TOLLERANZA

Per mantenere nel tempo l'effetto della PEA micronizzata o co-micronizzata non è necessario aumentare le dosi.<sup>45</sup>

## PEA-q nel dolore cronico del cane. Studio clinico

PEA-q riduce sia la gravità (A) che l'interferenza del dolore con le attività quotidiane (B) misurate con la scala del dolore CBPI (Canine Brief Pain Inventory).<sup>2,25</sup>



## Sicura nei pazienti fragili

L'elevato profilo di sicurezza rende PEA-q particolarmente adatta all'uso in cani e gatti malati o anziani, o in terapia anche con altri farmaci.<sup>46</sup>



\* Nei grafici la soglia algogena è riferita all'iperalgia termica, cioè il tempo in secondi (s) oltre il quale lo stimolo termico applicato viene percepito come doloroso.

- della Rocca G., Bufalari A. *Terapia del Dolore Negli Animali da Compagnia*, 1st ed.; Poletto Editore Srl: Milano, Italy, 2016.
- della Rocca G, Gamba D. Chronic pain in dogs and cats: is there place for dietary intervention with micro-palmitoylethanolamide? *Animals* 2021, 11, 952. (Cod. 25346)
- Fields RD. New Culprits in Chronic Pain. *Scientific American* 2009; 301: 50 - 57. (Cod. 15273)
- Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*. 2016;354(6312):572-577. (Cod. 21539)
- Hossain MZ, Unno S, Ando H, et al. Neuron-Glia Crosstalk and Neuropathic Pain: Involvement in the Modulation of Motor Activity in the Orofacial Region. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10). pii: E2051. (Cod. 23393)
- Skaper SD. Mast cell - glia dialogue in chronic pain and neuropathic pain: blood-brain barrier implications. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(9):1072-1078
- Carrasco C, Nazzari LM, Rodríguez AB, et al. A. Neuropathic Pain: Delving into the Oxidative Origin and the Possible Implication of Transient Receptor Potential Channels. *Front Physiol* 2018
- Gugliandolo E, Peritore AF, Piras C, et al. Palmitoylethanolamide and related ALAMides: pro-homeostatic lipid compounds for animal health and wellbeing. *Vet Sci*. 2020;7:78. (Cod. 24809)
- Piomelli D, Sasso O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nat Neurosci*. 2014;17(2):164-74 (Cod. 19130)
- Cerrato S, Brazis P, Miolo A, et al. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNFα release from canine skin mast cells. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010;133(1): 9-15 (Cod. 14628)
- Skaper SD, Facci L, Giusti P. Glia and Mast Cells as Targets for Palmitoylethanolamide, an Anti-inflammatory and Neuroprotective Lipid Mediator. *Mol Neurobiol*. 2013;48:340-352 (Cod. 18579)
- Donvito G, Bettoni I, Comelli F, et al. Palmitoylethanolamide relieves pain and preserves pancreatic islet cells in a murine model of diabetes. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(4):452-62. (Cod. 20183)
- Petrosino S, Schiano Moriello A, Verde R, et al. Palmitoylethanolamide counteracts substance P-induced mast cell activation in vitro by stimulating diacylglycerol lipase activity. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):274. (Cod. 23846)
- D'Aloia A, Molteni L, Gullo F, et al. Palmitoylethanolamide Modulation of Microglia Activation: Characterization of Mechanisms of Action and Implication for Its Neuroprotective Effects. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 3054. <https://doi.org/10.3390/ijms22063054> (Cod. 25550)
- Alessio N, Belardo C, Trotta MC, et al. Vitamin D Deficiency Induces Chronic Pain and Microglial Phenotypic Changes in Mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3604. (Cod. 25559)
- Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. *Food Sci Nutrition*. 2016; 5(2):292-309 (Cod. 21147)
- Britti D, Crupi R, Impellizzeri D, et al. A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models. *BMC Vet Res*. 2017;13(1):229. (Cod. 21327)
- Kelly GS. Quercetin. *Monograph. Altern Med Rev*. 2011; 16(2): 172-94 (Cod. 19975)
- Miolo A. Quercetina e artrosi: razionale di utilizzo ed evidenze sperimentali. *Annali Pianta Officiali*, 2004; 8: 34-45 (Cod. 11501)
- Bertelli A. Resveratrol e quercetina: polifenoli ad attività antinfiammatoria ed antiossidante. *Veterinaria* 2002;16(1) Suppl: 27-37 (Cod. 3206)
- Gupta RC, Srivastava A, Lall R. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine* Springer Nature, Switzerland, 2019 (Cod. 24229)
- Valério DA, Georgetti SR, Magro DA, et al. Quercetin reduces inflammatory pain: inhibition of oxidative stress and cytokine production. *J Nat Prod*. 2009;72(11):1975-9 (Cod. 19961)
- Azevedo MI, Pereira AF, Nogueira RB, et al. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Mol Pain*. 2013;9:53 (Cod. 19960)
- Carullo G, Cappello AR, Frattarulo L, et al. Quercetin and derivatives: useful tools in inflammation and pain management. *Future Med Chem*. 2017; 9(1):79-93 (Cod. 21609)
- Vezzoni A, Crupi F, Boiocchi S, et al. Effect of palmitoylethanolamide co-ultra micronized with quercetin in dogs with osteoarthritis by means of dynamic gate analysis and canine brief pain inventory questionnaire. 5th World Veterinary Orthopaedic Congress ESVOT-VOS. Barcelona, September 12th-15th, 2018: 771-2. (Cod. 22928)
- Okamoto T. Safety of quercetin for clinical application (Review). *Int J Mol Med*. 2005;16(2):275-8. (Cod. 24806)
- Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, et al. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45(11):2179-205 (Cod. 14340)
- Costa B, Comelli F, Bettoni I, et al. The endogenous fatty acid amide, 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(3): 541-50 (Cod. 1872)
- Skaper SD, Facci L, Fusco M, et al. Palmitoylethanolamide, a Naturally-Occurring Disease Modifying agent in Neuropathic Pain. *Inflammopharmacology*. 2014; 22(2):79-94 (Cod. 18408)
- Impellizzeri D, Peritore AF, Cordaro M, et al. The neuroprotective effects of micronized PEA (PEA-m) formulation on diabetic peripheral neuropathy in mice. *FASEB J*. 2019;33(10):11364-11380. (Cod. 24272)
- Iuvone T, Affaità G, De Filippis D, et al. Ultramicrosized palmitoylethanolamide reduces viscerovisceral hyperalgesia in a rat model of endometriosis plus ureteral calculus: role of mast cells. *Pain*. 2016;157(1):80-91. (Cod. 19632)
- Impellizzeri D, Bruschetta G, Cordaro M, et al. Micronized/ultramicrosized palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. *J Neuroinflammation*. 2014;11(1):136 (Cod. 19518)
- Parabita M, D'Amore RM, Marinucci F, et al. Reduction of post stroke spasticity with Palmitoylethanolamide treatment. *Shock*. 2011; 36(suppl1):27. (Cod. 16416)
- Paladini A, Varrasi G, Bentivegna G, et al. Palmitoylethanolamide in the treatment of failed back surgery syndrome. *Pain Res Treat*. 2017;2017:1486010. doi: 10.1155/2017/1486010 (Cod. 22250)
- Chirchiglia D, Chirchiglia P, Signorelli F. Nonsurgical lumbar radiculopathies treated with ultramicrosized palmitoylethanolamide (umPEA): A series of 100 cases. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(1):44-47. (Cod. 22530)
- Germini F, Coerezza A, Andreinetti L, et al. N-of-1 Randomized Trials of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide in Older Patients with Chronic Pain. *Drugs Aging*. 2017;34(12):941-952. (Cod. 22569)
- Passavanti MB, Fiore M, Sansone P, et al. The beneficial use of ultramicrosized palmitoylethanolamide as add-on therapy to Tapentadol in the treatment of low back pain: a pilot study comparing prospective and retrospective observational arms. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):171 (Cod. 22601)
- Chirchiglia D, Paventi S, Seminara P, et al. N-Palmitoyl Ethanol Amide Pharmacological Treatment in Patients With Nonsurgical Lumbar Radiculopathy. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(6):733-739. (Cod. 22706)
- Chirchiglia D, Cione E, Caroleo MC, et al. Effects of Add-On Ultramicrosized N-Palmitol Ethanol Amide in Patients Suffering of Migraine With Aura: A Pilot Study. *Front Neurol*. 2018;9:674. (Cod. 23256)
- Chirchiglia D, Chirchiglia P, Marotta R, et al. Add-on administration of ultramicrosized palmitoylethanolamide in the treatment of new-onset burning mouth syndrome. *Int Med Case Rep J*. 2019; 12:39-42 (Cod. 23817)
- Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, et al. Ultramicrosized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(4):326-33. (Cod. 24223)
- Scaturro D, Asaro C, Lauricella L, et al. Combination of Rehabilitative Therapy with Ultramicrosized Palmitoylethanolamide for Chronic Low Back Pain: An Observational Study. *Pain Ther*. 2020;9(1):319-32 (Cod. 24533)
- Marini I, Cavallaro M, Bartolucci ML, et al. Can Celecoxib enhance Palmitoylethanolamide's effect in the treatment of Temporomandibular arthralgia in osteoarthritis patients? *J Transl Sci*. 2018;5(2):1-4. (Cod. 24924)
- Tagne AM, Fotio Y, Lin L, et al. Palmitoylethanolamide and hemp oil extract exert synergistic anti-nociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain. *Pharmacol Res*. 2021; 105545 (Cod. 25538)
- Wise LE, Cannavacciuolo R, Cravatt BF, et al. Evaluation of fatty acid amides in the carrageenan-induced paw edema model. *Neuropharmacology* 2008; 54(1): 181-88 (Cod. 13356)
- Paladini A, Fusco M, Coaccioli S, et al. Chronic pain in the elderly: the case for new therapeutic strategies. *Pain Physician*, 2015;18(5):E863-76. (Cod. 20519)

## Richiesta articoli citati

Per ricevere gratuitamente e a solo scopo di studio personale una copia in PDF degli articoli citati, inviare una richiesta al CeDIS (Centro di Documentazione e Informazione Scientifica) [cedis@innovet.it](mailto:cedis@innovet.it), riportando il codice indicato tra parentesi.



Per maggiori info:  
[www.innovet.it](http://www.innovet.it)

