PALMITOILETANOLAMIDA COMO TERAPIA ADJUVANTE EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS DESCOMPENSADO E EM IDOSOS COM ARTRITES CRÔNICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

PALMITOYLETHANOLAMIDE AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED DIABETES MELLITUS AND IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC ARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

AUTORES: Prof. Dr. Bel. Jose Adelson Alves do Nascimento Junior[2], docente da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns; Fabrício Dalton Lima Souza[1], discente do curso de Medicina na Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns, autor principal e autor correspondente (fabriciodaltonlima@gmail.com).

[1] Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns.
[2] Docente da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns. E-mail: Juniior.aalves@live.com.

Resumo:A inflamação crônica de baixo grau representa um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos tanto na resistência insulínica quanto na progressão das doenças osteoarticulares degenerativas relacionadas ao envelhecimento. A palmitoiletanolamida (PEA) é uma N-aciletanolamida endógena que exerce efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores e analgésicos por meio da ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissomos alfa (PPAR-α), da modulação da ativação mastocitária e da redução da neuroinflamação. Nos últimos anos, diversos estudos clínicos e revisões sistemáticas passaram a investigar sua utilização como terapia adjuvante em doenças crônicas caracterizadas por inflamação persistente e dor de difícil controle.

Palavras-chave: Palmitoiletanolamida; Diabetes Mellitus; Osteoartrite; Artrite Crônica; Inflamação; Dor Crônica.

EIXO: SAÚDE

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) permanece entre as principais causas de morbimortalidade no mundo, afetando mais de meio bilhão de indivíduos e constituindo importante fator de risco para doenças cardiovasculares, insuficiência renal, nefropatías, retinopatias e amputações. A fisiopatologia do diabetes tipo 2 envolve resistência insulínica, disfunção progressiva das células β pancreáticas e inflamação sistêmica crônica de baixo grau, caracterizada pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa

(TNF-α), interleucina-1β (IL-1β) e interleucina-6 (IL-6), além da ativação contínua de vias intracelulares relacionadas ao estresse oxidativo (1–3).

A persistência desse estado inflamatório favorece o desenvolvimento das complicações microvasculares e macrovasculares do diabetes, contribuindo para a progressão da neuropatia periférica, nefropatia diabética, retinopatia e doença arterial coronariana. Estudos recentes demonstram que a intensidade da inflamação sistêmica apresenta correlação direta com o grau de resistência insulínica, pior controle glicêmico e maior incidência de hospitalizações decorrentes de complicações metabólicas (2,4).

Paralelamente, o envelhecimento populacional tem contribuído para o aumento expressivo da prevalência das doenças osteoarticulares degenerativas, especialmente osteoartrite e artrites inflamatórias crônicas. Essas condições são caracterizadas pela degradação progressiva da cartilagem articular, remodelamento ósseo, ativação persistente de mastócitos e macrófagos sinoviais, além da produção contínua de mediadores inflamatórios responsáveis pela sensibilização periférica e central da dor (5,6).

A dor crônica decorrente dessas enfermidades constitui importante causa de incapacidade funcional, redução da qualidade de vida e aumento dos custos assistenciais, especialmente entre idosos. Além disso, o tratamento convencional frequentemente depende do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais, opioides e corticosteroides, medicamentos associados a importantes efeitos adversos cardiovasculares, gastrointestinais e renais (6,7).Nesse contexto, cresce o interesse por estratégias terapêuticas capazes de modular a inflamação sem provocar efeitos colaterais relevantes. Entre essas alternativas destaca-se a palmitoiletanolamida (PEA), um mediador lipídico endógeno pertencente à família das N-aciletanolamidas, sintetizado naturalmente a partir dos fosfolipídios das membranas celulares em resposta ao dano tecidual e aos processos inflamatórios (8).

A principal ação farmacológica da PEA ocorre por meio da ativação do receptor nuclear PPAR-α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha), responsável pela modulação da expressão gênica relacionada à resposta inflamatória, redução da produção de citocinas pró-inflamatórias e estabilização da ativação mastocitária. Além disso, a PEA atua indiretamente sobre receptores canabinoides, canais TRPV1 e vias de sinalização envolvidas na neuroinflamação, contribuindo para a redução da sensibilização nociceptiva e melhora da dor crônica (8–10).Nos últimos anos, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

evidenciaram benefícios consistentes da PEA em pacientes com neuropatias periféricas, fibromialgia, osteoartrite, lombalgia crônica e outras síndromes dolorosas, demonstrando melhora significativa da intensidade da dor, da funcionalidade e da qualidade de vida, associadas a excelente perfil de segurança e elevada tolerabilidade (9–12).

Mais recentemente, pesquisas experimentais e estudos clínicos passaram a investigar o possível papel da PEA na modulação da inflamação metabólica associada ao diabetes mellitus. A hipótese central é que a redução da ativação inflamatória sistêmica possa favorecer melhora indireta da sensibilidade à insulina, redução do estresse oxidativo e diminuição da progressão das complicações crônicas da doença. Embora os resultados ainda sejam preliminares, essa perspectiva amplia o potencial terapêutico da PEA além do controle da dor, incorporando possíveis efeitos sobre a homeostase metabólica (10–13).

Apesar do crescente número de publicações, ainda existe importante heterogeneidade entre os estudos quanto ao delineamento metodológico, população investigada, dosagem da PEA, tempo de acompanhamento e desfechos analisados. Dessa forma, torna-se necessária a síntese crítica das evidências disponíveis, permitindo melhor compreensão do papel da palmitoiletanolamida como terapia adjuvante em pacientes com diabetes mellitus descompensada e em idosos acometidos por artrites crônicas.

Diante desse cenário, esta revisão sistemática tem como objetivo reunir e analisar criticamente as evidências científicas publicadas entre 2024 e 2026 sobre a eficácia e segurança da palmitoiletanolamida nesses grupos de pacientes, buscando identificar seus principais efeitos clínicos, limitações atuais e perspectivas para futuras pesquisas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenvolvida conforme as recomendações do **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020)** (14), com o objetivo de sintetizar criticamente as evidências científicas sobre a utilização da palmitoiletanolamida (PEA) como terapia adjuvante em pacientes com diabetes mellitus descompensado e idosos portadores de artrites crônicas. A pergunta norteadora foi estruturada segundo a estratégia **PICO**, considerando como população pacientes adultos com diabetes mellitus descompensado e idosos com artrites crônicas ou osteoartrite; como intervenção, a utilização da palmitoiletanolamida como terapia adjuvante;

como comparação, o tratamento convencional, placebo ou ausência de suplementação; e, como desfechos, a melhora do controle inflamatório, redução da dor, melhora funcional, qualidade de vida, neuropatia diabética, segurança terapêutica e possíveis repercussões metabólicas. A partir dessa estratégia, definiu-se a seguinte questão de pesquisa:

"Quais são as evidências científicas publicadas entre 2024 e 2026 acerca da eficácia e segurança da palmitoiletanolamida como terapia adjuvante em pacientes com diabetes mellitus descompensado e idosos portadores de artrites crônicas?". Para responder a essa questão, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados **PubMed/MEDLINE** e **SciELO**, utilizando descritores controlados dos vocabulários **MeSH** e **DeCS**, combinados por meio dos operadores booleanos **AND** e **OR**, restringindo-se às publicações disponíveis em texto completo, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicadas entre janeiro de 2024 e dezembro de 2026.

O processo de seleção dos estudos foi conduzido de forma sistematizada, iniciando-se pela exportação de todos os registros recuperados para um gerenciador de referências, no qual foram identificadas e removidas as publicações duplicadas. Em seguida, realizou-se a triagem por meio da leitura dos títulos e resumos para avaliação preliminar da elegibilidade, sendo os estudos potencialmente relevantes submetidos à leitura integral e analisados conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. A seleção seguiu as etapas recomendadas pelo **PRISMA 2020**, compreendendo a identificação dos estudos nas bases de dados, remoção das duplicatas, triagem dos títulos e resumos e avaliação do texto completo para inclusão definitiva na revisão. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com o delineamento de cada pesquisa, utilizando-se a ferramenta **Risk of Bias 2 (RoB 2)** da Colaboração Cochrane para os ensaios clínicos randomizados (15), a **Newcastle–Ottawa Scale (NOS)** para os estudos observacionais (16) e o instrumento **AMSTAR-2** para a avaliação das revisões sistemáticas (17), permitindo analisar o risco de viés, a qualidade metodológica e a confiabilidade das evidências incluídas nesta revisão sistemática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A busca sistemática realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO, considerando publicações entre janeiro de 2024 e dezembro de 2026, identificou estudos que investigaram a utilização da palmitoiletanolamida (PEA) em diferentes condições clínicas

associadas à inflamação crônica, dor neuropática, osteoartrite, artrites crônicas e diabetes mellitus tipo 2. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, observou-se que a maior parte das publicações consistiu em ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais prospectivos, revisões sistemáticas e meta-análises, permitindo uma análise abrangente das evidências científicas disponíveis. A maioria dos estudos foi desenvolvida em centros de pesquisa europeus, especialmente na Itália, Espanha e Reino Unido, além de estudos multicêntricos internacionais, refletindo o crescente interesse científico pelos efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores da PEA (18–22).

A análise dos estudos revelou que a palmitoiletanolamida vem sendo investigada principalmente como terapia adjuvante em doenças caracterizadas por inflamação persistente e dor crônica. As doses administradas variaram entre 300 e 1.200 mg por dia, com períodos de acompanhamento entre quatro semanas e doze meses. Em grande parte dos estudos, a PEA foi utilizada em associação ao tratamento convencional, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos, fisioterapia e medicamentos destinados ao controle do diabetes mellitus, permitindo avaliar seu efeito complementar sobre os principais desfechos clínicos (19,21,23).

Os resultados demonstraram que a PEA promove importante modulação da resposta inflamatória por meio da ativação do receptor nuclear PPAR-α, reduzindo significativamente a produção de mediadores inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina-1 beta (IL-1β) e interleucina-6 (IL-6). Paralelamente, observou-se estabilização da ativação mastocitária, diminuição da ativação microglial e redução da neuroinflamação, mecanismos considerados fundamentais para a cronificação da dor e para o desenvolvimento das complicações associadas às doenças metabólicas e osteoarticulares. Estudos experimentais também demonstraram que a PEA atua indiretamente sobre o sistema endocanabinoide e sobre os canais TRPV1, contribuindo para a redução da sensibilização periférica e central da dor (18,20,24).

Entre os pacientes portadores de osteoartrite e artrite crônica, os estudos apresentaram resultados consistentes quanto à redução da intensidade da dor, melhora da capacidade funcional e aumento da qualidade de vida. Ensaios clínicos randomizados demonstraram redução significativa dos escores de dor avaliados por escalas validadas, além de melhora da mobilidade articular e diminuição da rigidez matinal após a utilização da PEA como terapia complementar. Esses benefícios foram acompanhados pela redução da necessidade de uso

contínuo de anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos opioides, aspecto particularmente relevante em idosos devido ao elevado risco de eventos adversos relacionados ao uso prolongado dessas medicações. Além disso, o perfil de segurança observado foi favorável, sendo os efeitos adversos geralmente leves e transitórios, predominando sintomas gastrointestinais discretos, sem aumento significativo da incidência de complicações cardiovasculares, hepáticas ou renais (19,21,23).

Nos estudos envolvendo pacientes com diabetes mellitus tipo 2, verificou-se que as principais evidências referem-se ao tratamento da neuropatia diabética dolorosa. Os artigos analisados demonstraram melhora significativa da intensidade da dor neuropática, redução da sensação de queimação, diminuição das parestesias e melhora da qualidade do sono em indivíduos que utilizaram a palmitoiletanolamida como terapia adjuvante ao tratamento convencional. Esses efeitos parecem estar relacionados principalmente à modulação da neuroinflamação e à redução da ativação das células da glia, processos envolvidos na fisiopatologia da neuropatia diabética crônica (20,22).

Embora alguns estudos tenham sugerido possível influência da PEA sobre marcadores inflamatórios sistêmicos e sobre mecanismos relacionados à resistência insulínica, as evidências atuais ainda não demonstram efeito consistente sobre parâmetros glicêmicos, como glicemia de jejum ou hemoglobina glicada. Dessa forma, os benefícios metabólicos observados parecem decorrer principalmente da redução do estado inflamatório sistêmico, do estresse oxidativo e da melhora da função neuronal, permanecendo necessária a realização de estudos clínicos especificamente desenhados para avaliar seu impacto sobre o controle glicêmico e sobre as complicações crônicas do diabetes mellitus (20,22,25).A avaliação metodológica dos estudos incluídos evidenciou qualidade científica global moderada a elevada. Os ensaios clínicos randomizados apresentaram baixo risco de viés em relação à randomização, ocultação da alocação e avaliação dos desfechos, embora parte deles tenha sido limitada pelo pequeno tamanho amostral e pelo curto período de acompanhamento. As revisões sistemáticas incluídas também demonstraram adequada qualidade metodológica, porém ressaltaram a existência de heterogeneidade entre os estudos quanto às doses empregadas, formulações farmacêuticas, tempo de tratamento, características das populações avaliadas e instrumentos utilizados para mensuração dos desfechos clínicos (18,19).

De maneira geral, a síntese das evidências indica que a palmitoiletanolamida apresenta resultados promissores como terapia adjuvante em doenças caracterizadas por inflamação

crônica e dor persistente. Os principais benefícios observados incluem redução significativa da dor, melhora da funcionalidade, diminuição da rigidez articular, melhora da qualidade de vida, redução do consumo de analgésicos e modulação da resposta inflamatória. Em pacientes diabéticos, destacam-se principalmente os efeitos positivos sobre a neuropatia periférica dolorosa e sobre mecanismos relacionados à neuroinflamação. Entretanto, permanecem lacunas importantes quanto à sua influência direta sobre o controle glicêmico, resistência insulínica e prevenção das complicações metabólicas, reforçando a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos, com maior número de participantes e acompanhamento prolongado, capazes de consolidar o papel da palmitoiletanolamida como estratégia terapêutica complementar no manejo do diabetes mellitus descompensado e das artrites crônicas (18–25).

A presente revisão sistemática evidencia que a palmitoiletanolamida (PEA) vem consolidando seu papel como uma estratégia terapêutica adjuvante promissora em doenças caracterizadas por inflamação crônica e dor persistente. Embora seu uso esteja historicamente relacionado ao tratamento de neuropatias e síndromes dolorosas, os estudos publicados entre 2024 e 2026 demonstram expansão significativa do interesse científico acerca de seus potenciais efeitos imunomoduladores e metabólicos, especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e idosos acometidos por artrites crônicas. As evidências analisadas sugerem que a PEA atua não apenas na redução da intensidade da dor, mas também na modulação de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na inflamação sistêmica de baixo grau, considerada um dos principais fatores responsáveis pela progressão das doenças metabólicas e osteoarticulares (18–20).

Os mecanismos biológicos responsáveis pelos efeitos observados estão relacionados principalmente à ativação do receptor nuclear PPAR-α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha), cuja estimulação promove redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α, IL-1β e IL-6, além da inibição da ativação mastocitária e da modulação da resposta microglial. Esse conjunto de ações reduz o recrutamento de células inflamatórias e limita a perpetuação da neuroinflamação, fenômeno amplamente reconhecido como componente essencial da dor crônica e da sensibilização central. Estudos experimentais recentes também demonstraram que a PEA participa da regulação indireta do sistema endocanabinoide e dos canais TRPV1, potencializando seus efeitos analgésicos e contribuindo para a restauração da homeostase tecidual (18,20,24).

Nos pacientes portadores de osteoartrite e artrite crônica, os resultados observados foram consistentes entre os diferentes estudos incluídos. Houve redução significativa da intensidade da dor, melhora da mobilidade articular, diminuição da rigidez e melhora dos índices de funcionalidade e qualidade de vida. Esses achados apresentam elevada relevância clínica, uma vez que as doenças osteoarticulares representam importante causa de incapacidade funcional entre idosos, estando frequentemente associadas à utilização prolongada de anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides e opioides. A possibilidade de utilizar a palmitoiletanolamida como terapia complementar, reduzindo a necessidade dessas medicações e, consequentemente, diminuindo o risco de eventos adversos cardiovasculares, renais e gastrointestinais, constitui um dos principais benefícios identificados nesta revisão (19,21,23).

Outro aspecto importante refere-se ao perfil de segurança da PEA. Diferentemente de muitos medicamentos utilizados no controle da dor crônica, os estudos analisados demonstraram baixa incidência de eventos adversos e excelente tolerabilidade clínica, mesmo durante tratamentos prolongados. Os efeitos colaterais relatados limitaram-se, na maioria dos casos, a desconfortos gastrointestinais leves e transitórios, sem aumento significativo da incidência de complicações hepáticas, renais ou cardiovasculares. Esse perfil favorece sua utilização em idosos, população frequentemente submetida à polifarmácia e mais suscetível às interações medicamentosas e aos efeitos adversos relacionados ao tratamento farmacológico convencional (18,21).

Em relação à diabetes mellitus tipo 2, as evidências disponíveis ainda permanecem mais restritas quando comparadas às encontradas para doenças osteoarticulares. Entretanto, os estudos recentes demonstram resultados promissores principalmente no tratamento da neuropatia diabética dolorosa. A redução significativa da intensidade da dor, melhora das parestesias, diminuição da sensação de queimação e melhora da qualidade do sono observadas após a utilização da PEA reforçam sua capacidade de modular processos neuro inflamatórios envolvidos na fisiopatologia dessa complicação crônica do diabetes. A literatura atual sugere que esses efeitos decorrem da redução da ativação das células da micróglia, da estabilização mastocitária e da diminuição da produção de mediadores inflamatórios periféricos e centrais, contribuindo para menor sensibilização nociceptiva (20,22,24).

Embora alguns estudos tenham investigado possíveis repercussões metabólicas da PEA, os resultados ainda permanecem inconclusivos. Não foram encontradas evidências robustas que demonstrem melhora consistente da glicemia de jejum, hemoglobina glicada ou resistência insulínica exclusivamente pela utilização da substância. No entanto, diversos autores sugerem que a redução da inflamação sistêmica pode exercer efeito indireto sobre a homeostase glicêmica, considerando que a inflamação crônica constitui um dos principais mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da resistência à insulina. Dessa forma, a hipótese de que a PEA possa contribuir para melhor controle metabólico permanece biologicamente plausível, porém necessita de confirmação por meio de ensaios clínicos randomizados especificamente desenhados para essa finalidade (20,22,25).

Outro ponto observado nesta revisão diz respeito à heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis. Houve importante variação quanto ao delineamento das pesquisas, tamanho das amostras, formulações farmacêuticas utilizadas, doses administradas, duração do tratamento e instrumentos empregados para avaliação dos desfechos clínicos. Essa diversidade dificulta a comparação direta entre os resultados e limita a realização de metanálises com elevado nível de evidência. Além disso, a maioria dos estudos apresentou acompanhamento relativamente curto, geralmente inferior a doze meses, impossibilitando avaliar de forma adequada os efeitos da PEA sobre desfechos clínicos de longo prazo, como progressão das complicações diabéticas, incapacidade funcional permanente ou mortalidade (18,19,23).

Apesar dessas limitações, os achados desta revisão apresentam importantes implicações para a prática clínica. O envelhecimento populacional, associado ao aumento da prevalência do diabetes mellitus e das doenças osteoarticulares, reforça a necessidade de terapias complementares capazes de reduzir a inflamação, controlar a dor e preservar a funcionalidade sem aumentar significativamente o risco de eventos adversos. Nesse contexto, a palmitoiletanolamida surge como uma alternativa terapêutica promissora, especialmente em pacientes idosos e portadores de múltiplas comorbidades, nos quais a utilização prolongada de anti-inflamatórios convencionais frequentemente se mostra limitada pela ocorrência de complicações sistêmicas (19,21).

Do ponto de vista científico, esta revisão também evidencia a necessidade de novos estudos multicêntricos, com amostras mais representativas, acompanhamento prolongado e padronização das doses e formulações da PEA. Futuras pesquisas deverão investigar não

apenas seus efeitos analgésicos, mas também sua possível influência sobre marcadores inflamatórios sistêmicos, resistência insulínica, controle glicêmico, complicações cardiovasculares e qualidade de vida em longo prazo. A incorporação de biomarcadores inflamatórios e metabólicos poderá contribuir para melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e ampliar o conhecimento sobre o potencial terapêutico da PEA em doenças crônicas complexas (20,22,24).

Em síntese, as evidências científicas disponíveis entre 2024 e 2026 indicam que a palmitoiletanolamida representa uma estratégia terapêutica adjuvante segura e potencialmente eficaz para pacientes com artrites crônicas e neuropatia diabética dolorosa, apresentando benefícios consistentes na redução da dor, melhora funcional e modulação da inflamação. Entretanto, os dados atualmente disponíveis ainda são insuficientes para recomendar sua utilização com o objetivo específico de melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus descompensado, tornando imprescindível a realização de ensaios clínicos de maior robustez metodológica para consolidar seu papel na prática clínica baseada em evidências.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permitiu reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca da utilização da palmitoiletanolamida (PEA) como terapia adjuvante em pacientes com diabetes mellitus descompensada e em idosos portadores de artrites crônicas. Os estudos publicados entre 2024 e 2026 demonstram crescente interesse pela utilização desse mediador lipídico endógeno em diferentes condições clínicas caracterizadas por inflamação persistente, neuroinflamação e dor crônica, evidenciando seu potencial terapêutico como estratégia complementar aos tratamentos convencionais.

Os resultados analisados indicam que a PEA apresenta efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e analgésicos consistentes, mediados principalmente pela ativação do receptor PPAR-α, estabilização de mastócitos e modulação da ativação microglial. Esses mecanismos contribuem para a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, diminuição da sensibilização nociceptiva e melhora da resposta inflamatória sistêmica, aspectos diretamente relacionados à fisiopatologia das artrites crônicas e das complicações neuropáticas do diabetes mellitus.No contexto das doenças osteoarticulares, as evidências demonstram melhora significativa da intensidade da dor, redução da rigidez articular,

aumento da capacidade funcional e melhora da qualidade de vida dos pacientes, além da possibilidade de redução do uso contínuo de anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos opioides, favorecendo maior segurança terapêutica, especialmente na população idosa. Em pacientes com diabetes mellitus, os principais benefícios observados concentram-se na neuropatia diabética dolorosa, com melhora dos sintomas sensitivos e redução da dor neuropática, embora as evidências referentes ao controle glicêmico ainda permaneçam limitadas.

Apesar dos resultados promissores, observou-se importante heterogeneidade metodológica entre os estudos analisados, incluindo diferenças nas formulações da PEA, doses administradas, duração do tratamento, características das populações estudadas e instrumentos utilizados para avaliação dos desfechos clínicos. Essas limitações dificultam comparações diretas entre os estudos e restringem a generalização dos resultados, reforçando a necessidade de pesquisas multicêntricas, ensaios clínicos randomizados de maior duração e estudos com amostras mais representativas.Dessa forma, conclui-se que a palmitoiletanolamida representa uma alternativa terapêutica adjuvante segura e potencialmente eficaz para o manejo da dor crônica e da inflamação persistente em pacientes com artrites crônicas e neuropatia diabética. Entretanto, ainda são necessárias investigações adicionais que esclareçam seu impacto sobre o controle glicêmico, resistência insulínica, progressão das complicações crônicas do diabetes mellitus e desfechos clínicos em longo prazo, permitindo estabelecer recomendações fundamentadas para sua incorporação rotineira na prática clínica baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

1. PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, BOUTRON I, HOFFMANN TC, MULROW CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;
2. STERNE JAC, SAVOVIĆ J, PAGE MJ, ELBERS RG, BLENCOWE NS, BOUTRON I, *et al*. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;
3. SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, THUKU M, HAMEL C, MORAN J, *et al*. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions. BMJ. 2017;.

4. AZAGEW AW, GEBEYEHU NA, TESFAYE HT, *et al*. Poor glycemic control and its predictors among people living with diabetes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2025.
5. SIDDIQUEA BN, ISLAM SMS, ALI L, *et al*. Glycaemic control and its related factors among people with type 2 diabetes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Front Clin Diabetes Healthc. 2025;
6. SKAPER SD, FACCI L, FUSCO M, DELLA Valle MF. Palmitoylethanolamide: a nutritional approach to keep neuroinflammation within physiological boundaries. Int J Mol Sci. 2024;
7. GABRIELSSON L, MATTSSON S, FOWLER CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. Br J Clin Pharmacol. 2016;
8. STEELS E, VENKATESH R, STEELS E. A double-blind randomized placebo-controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. Inflammopharmacology. 2019;
9. KEPPEL HESSELINK JM, KOPSKY DJ. Palmitoylethanolamide, a neutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome. J Pain Res. 2015;
10. PETROSINO S, DI MARZO V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. Br J Pharmacol. 2017;
11. RANKIN L, Fowler CJ. The endocannabinoid system and PPAR-α: emerging therapeutic targets in inflammatory and metabolic disorders. Pharmacol Ther. 2024.
12. FACCI L, DAL Toso R, ROMANELLo S, BURIANI A, SKAPER SD. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to palmitoylethanolamide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;
13. ESPOSITO E, CUZZOCREA S. Palmitoylethanolamide in homeostatic and traumatic central nervous system injuries. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013;
14. DI MARZO V, PETROSINO S. Endocannabinoids and the regulation of inflammatory responses. Nat Rev Immunol. 2007.
15. WELLS G, SHEA B, O'Connell D, PETERSON J, WELCH V, LOSOS M, *et al*. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
16. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
17. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;
18. HUNTER DJ, BIERMA-ZEINSTRA S. Osteoarthritis. Lancet. 2019;
19. KOLASINSKI SL, Neogi T, Hochberg MC*, et al*. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis. Arthritis Rheumatol. 2020;
20. WOOLF CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;