

ENDOCAN

ELLEVEN HEALTHCARE

MONOGRAFIA

ENDOCAN®



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

MONOGRAFIA ENDOCAN®

Palmitoiletanolamida.....	03
Levagen+®	04
Farmacocinética	04
Farmacodinâmica	05
Segurança.....	05
Estudos clínicos.....	05
Curcumina.....	07
HydroCurc®	07
Farmacocinética	07
Farmacodinâmica	08
Segurança.....	08
Estudos clínicos.....	08
Complexo B: vitaminas B1, B6, B9 e B12	08
Evidências científicas em outras condições	09
Conclusão.....	11
Referências.....	11

MONOGRAFIA

ENDOCAN®

Moléculas biologicamente ativas presentes em alimentos são denominadas nutracêuticos, pois possuem características semelhantes tanto aos nutrientes quanto aos fármacos. Os nutracêuticos são compostos naturais bioativos ou químicos que, além de terem função nutricional, possuem propriedades promotoras da saúde e curativas de doenças ou preventivas.¹

Compostos bioativos presentes em quantidades mínimas em alimentos, como em vegetais, oferecem muitos benefícios à saúde, além do valor nutricional básico, com grande potencial terapêutico. Uma categoria importante de nutracêuticos são os compostos bioativos à base de plantas, que possuem um papel vital na preservação da saúde humana, melhorando a qualidade de vida. Por exemplo, há uma literatura extensa sobre a potência neuroprotetora de compostos fenólicos, como a curcumina da *Curcuma longa* L.¹

Nesse contexto, a palmitoiletanolamida (PEA) tem se destacado como um potencial nutracêutico, pois é naturalmente produzido por diversas fontes alimentares vegetais e animais, e apresenta importantes ações neuroprotetoras, anti-inflamatórias e analgésicas.²

Devido às suas capacidades antioxidantes, as vitaminas também desempenham um papel importante na saúde humana e podem ser utilizadas como nutracêuticos. As razões para a deficiência de vitaminas incluem ingestão insuficiente de nutrientes, má absorção pelo organismo ou mesmo a utilização inadequada, como ocorre em crianças com transtorno do espectro autista (TEA).^{1,3} Há deficiência concomitante das vitaminas B6, B9 e B12 na maioria das crianças autistas, sugerindo que o metabolismo das vitaminas do complexo B é diferente em crianças com TEA.³

Endocan®, um suplemento alimentar com PEA, extrato de cúrcuma e vitaminas B1, B6, B9 e B12, apresenta potencial para auxiliar no controle de algumas doenças crônicas, particularmente em conjunto com o tratamento medicamentoso.⁴

Palmitoiletanolamida

Descoberta há mais de 60 anos, a palmitoiletanolamida (PEA) é o nutriente biologicamente ativo na lecitina de soja, gema de ovo e farelo de amendoim. Em 1960, passou a ser comercializada como nutracêutico para gripe e resfriado comum.

Atualmente, a literatura científica se concentra nos benefícios da PEA como analgésico e modulador de transtornos neurológicos.⁵

Levagen+®

LipiSpense® é um sistema projetado para aumentar a dispersão de agentes lipofílicos em ambientes aquosos. Esse sistema é uma mistura de surfactantes, lipídios polares e solventes que permite que a PEA se disperse em água. Uma vez dispersa em água, o LipiSpense® evita a aglomeração dos cristais de PEA. A prevenção da aglomeração, por sua vez, promove o aumento da área de superfície específica da PEA no trato gastrointestinal, melhorando a absorção. A PEA combinada com o LipiSpense® apresenta o nome comercial de Levagen+® internacionalmente.⁶

A comparação de Levagen+® com o Levagen® (PEA sem LipiSpense®) mostrou que, após a suplementação com dose única de 300 mg de PEA, Levagen+® promoveu maior aumento, com a área sob a curva (*area under the curve*, AUC) plasmática total de PEA 1,75 vez maior ($p < 0,05$) em comparação com o produto padrão.⁶

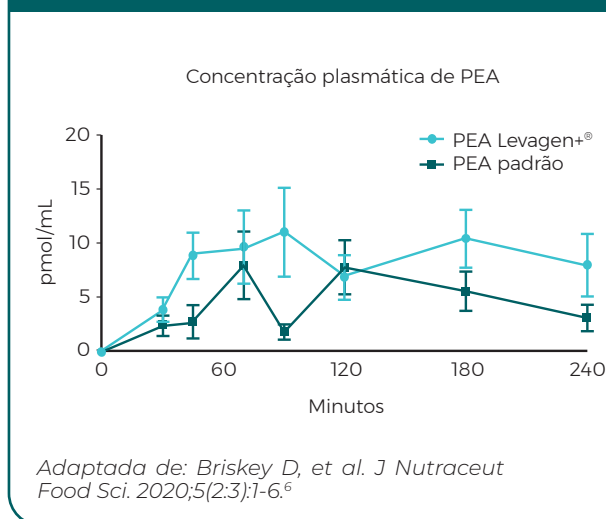
Farmacocinética

A PEA, um derivado de ácido graxo saturado endógeno, é sintetizada a partir do ácido palmítico (C16:0) no organismo. A síntese de PEA ocorre em membranas de vários tipos de células, é produzida sob demanda e atua localmente. Quando as células são submetidas a estímulos potencialmente nocivos, elas expressam uma enzima seletiva que libera a PEA da membrana.⁷

Os níveis teciduais locais são altamente regulados por meio de um equilíbrio entre síntese e catabolismo. A palmitoiletanolamida é metabolizada intracelularmente pela amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH). Além disso, a PEA também pode ser metabolizada pela N-acil amidase em ácido palmítico e etanolamina.⁵

O perfil cinético da PEA suplementar indica um curso de tempo de concentração plasmática de dois picos ao longo de 4 horas (90 minutos e 180 minutos para Levagen+® e 70 minutos e 120 minutos para padrão). Ambas as formulações de PEA apresentam aumento inicial rápido e, em seguida, uma diminuição acentuada na concentração plasmática, seguida imediatamente por um segundo pico de mesma altura.⁶ A diminuição entre os picos na concentração plasmática parece ser retardada e minimizada pela formulação Levagen+®.⁶ **(Figura 1)**

Figura 1. Concentração plasmática após dose única de 300 mg das duas diferentes preparações de PEA



Farmacodinâmica

A PEA é um agonista do PPAR- α , receptor extremamente importante na modulação negativa da neuroinflamação. Além disso, o receptor PPAR- α também é mediador em humor e dor.⁵

A PEA aumenta a expressão do receptor CB2 por meio da ativação do PPAR- α . Essa regulação positiva de CB2 na micróglia facilita a modulação negativa de anandamida (AEA) e de 2-araquidonoilglicerol (2-AG), os dois principais membros da família endocanabinoide, na neuroinflamação.⁵ A etanolamina, um metabólito da PEA, também compete pela FAAH com a AEA e, por meio desse efeito *entourage*, aumenta os níveis de AEA, ativando indiretamente os receptores canabinoides clássicos.⁵

A PEA interage com os receptores vaniloides de uma maneira única, pois é um modulador alostérico positivo do receptor de potencial transitório vaniloide-1 (TRPV1), o mesmo receptor também ativado pela capsaicina e AEA. Paradoxalmente, a PEA acelera a dessensibilização do receptor TRPV1. As interações com o receptor TRPV1 contribuem para analgesia e atividade anti-inflamatória e vasorrelaxamento, já que os nervos sensoriais perivasculares expressam TRPV1. A ligação de TRPV1 tanto por AEA como por PEA causa vasorrelaxamento.⁵

Ainda, a PEA também ativa o receptor GPR55. Embora a PEA aumente a neurotransmissão do GABA, por meio do GPR55, a PEA também reduz o tônus GABAérgico ao

aumentar a produção pós-sináptica de 2-AG, que se liga aos receptores pré-sinápticos CB1, que, por sua vez, reduzem o tônus GABAérgico. A ativação do GPR55 aumenta a neurotransmissão dopaminérgica no hipocampo.⁵ Paradoxalmente, a PEA bloqueia o aumento da neurotransmissão de dopamina associada à nicotina, reduzindo também seu efeito recompensador. Essa ação também pode ocorrer por meio do PPAR- α .⁵

Um papel fundamental da PEA pode ser manter a homeostase celular quando há um desafio com estressores externos e inflamação: a PEA é produzida e hidrolisada pela micróglia e reduz a ativação de mastócitos. Aplicado exogenamente, o PEA provou ser eficaz em modelos experimentais mediados por mastócitos de inflamação aguda e neurogênica.⁸

Segurança

A PEA apresenta bom perfil de segurança. Ao contrário de outros endocanabinoides, o catabolismo da PEA no organismo resulta em produtos relativamente inativos (ácido palmítico e etanolamina), que não produzem efeitos adversos.⁹

Estudos clínicos

A PEA é produzida endogenamente sob demanda em todos os tecidos, como uma resposta protetora contra lesões, inflamações e dores. Quando a dor é prolongada, no entanto, a “exaustão” da PEA pode ocorrer, tanto que condições inflamatórias crônicas resultam em níveis mais baixos de PEA. A administração exógena de PEA

pode, nesses casos, repor os níveis de PEA endógena, restaurando seus efeitos protetores, anti-inflamatórios e analgésicos.^{9,10}

(Figura 2)

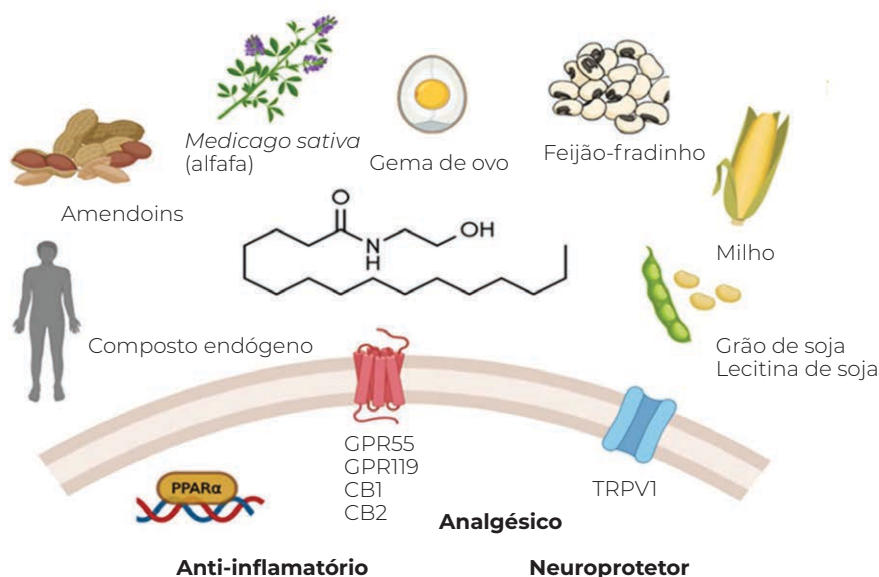
Uma grande parte da pesquisa existente sobre a PEA é dedicada às suas propriedades analgésicas. A PEA foi investigada em modelos pré-clínicos de dor inflamatória e neuropática, e sua eficácia foi demonstrada em condições clínicas, incluindo osteoartrite e dor nas articulações, dor neuropática, dor pós-operatória, fibromialgia e endometriose.⁹

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 74 participantes avaliou a eficácia da PEA (Levagen+®)

para o alívio da dor articular e melhora da qualidade de vida. Os escores pela EVA foram significativamente menores para dor pela manhã no grupo PEA em comparação com o grupo placebo no dia 14 ($p < 0,05$). Os escores totais de humor para ambos os grupos foram semelhantes no início do estudo, mas foram significativamente diferentes no final do estudo, com redução para o grupo PEA e aumento para o grupo placebo. Este estudo demonstra que a PEA pode ser uma opção segura e eficaz para reduzir a dor nas articulações.⁷

Por outro lado, o efeito da PEA na neuroinflamação e na sinalização do glutamato representa um mecanismo neurobiológico promissor no TEA.¹¹

Figura 2. Fatos importantes sobre palmitoiletanolamida (PEA), incluindo suas principais fontes, alvos moleculares e efeitos



Adaptada de: Valenza M, et al. *Biomolecules*. 2022;12(9):1191.¹⁰

Um estudo clínico randomizado sobre a adição de PEA à risperidona com 70 crianças relatou melhorias significativas nos domínios de irritabilidade e hiperatividade entre crianças com TEA que receberam o tratamento combinado de risperidona e PEA, em comparação com aquelas que receberam apenas risperidona. Nenhum efeito colateral grave foi observado em nenhum dos grupos de tratamento.¹¹ Esses resultados sugerem que a PEA pode aumentar a eficácia da risperidona no tratamento da irritabilidade e hiperatividade relacionadas ao autismo.¹²

Curcumina

A *Curcuma longa* é uma planta herbácea perene, rizomatosa, nativa do sudeste da Ásia, rica em moléculas bioativas com inúmeras propriedades terapêuticas anti-inflamatórias, gastroprotetoras, hepatoprotetoras e anticancerígenas atribuídas principalmente aos curcuminoides presentes no rizoma. Usada medicinalmente por quase 4.000 anos em comunidades asiáticas, a curcumina, o principal componente dos extratos de açafrão, possui atividade antioxidante comparável à das vitaminas C e E.^{13,14}

HydroCurc®

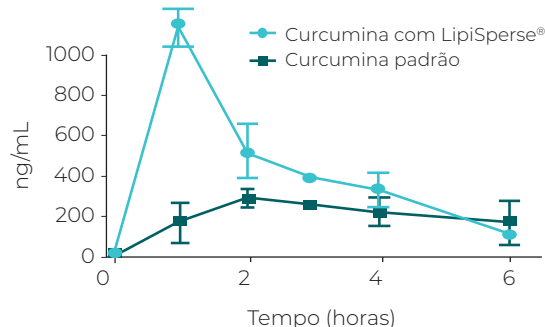
A curcumina é extremamente hidrofóbica e, portanto, apenas parcialmente absorvida pelo epitélio gastrointestinal. Além disso, apresenta meia-vida muito curta, o que determina a baixa biodisponibilidade desse composto. Assim, o complexo curcumina-CWD LipiSpense® foi elaborado com uma cápsula dura com 90% de extrato de cúrcuma e 10% de LipiSpense®.¹⁴

Os pós-dispersíveis em água fria (CWD) de LipiSpense® são projetados especificamente para aumentar a biodisponibilidade e a funcionalidade dos ativos lipofílicos. Os pós-CWD apresentam um equilíbrio entre o LipiSpense® na superfície do pó e o LipiSpense® na solução. As forças repulsivas entre as partículas impedem a aglomeração ou agregação, permitindo que os pós-CWD dispersem as partículas adequadamente.¹⁴

Farmacocinética

O complexo curcumina-CWD LipiSpense® promove concentração plasmática total de curcuminoides três vezes maior em relação ao produto padrão de curcumina e mais que o dobro da AUC após seis horas da ingestão da cápsula.¹⁴ Em um estudo sobre a farmacocinética do complexo, a curcumina com LipiSpense® promoveu concentrações plasmáticas de curcuminoides de 807 ng/mL, em comparação com 318 ng/mL do produto com curcumina padrão.¹⁴ **(Figura 3)**

Figura 3. Concentração plasmática de curcuminoides totais após dose única de 750 mg das duas diferentes preparações de curcumina



Adaptada de: Briskey D, et al. Eur J Nutr. 2019;58(5):2087-97.¹⁴

Farmacodinâmica

A curcumina é uma molécula pleiotrópica que não apenas se liga diretamente e limita a agregação de proteínas *misfolded* em muitas doenças neurodegenerativas, mas também mantém a homeostase do sistema inflamatório, aumenta a eliminação de agregados tóxicos do cérebro, elimina os radicais livres, quela o ferro e induz elementos de resposta antioxidante.¹⁵ Várias vias relacionadas à sinalização celular são alvo da curcumina, e essa substância atua na regulação do estresse oxidativo, no funcionamento mitocondrial e na agregação de proteínas, bem como exibe uma ampla gama de efeitos anti-inflamatórios e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.¹⁶

Segurança

Perfil de segurança com baixo nível de eventos adversos.¹⁵

Estudos clínicos

Muitos ensaios clínicos mostraram o efeito analgésico dos curcuminoides em vários estados de dor, incluindo osteoartrite, dor crônica pós-cirúrgica e artrite reumatoide ativa.¹³ A curcumina também atua como adjuvante neuropsicofarmacoterapêutico para TEA. O aumento da plasticidade sináptica, com o aprimoramento da cognição, é possível com a ingestão regular de curcumina, pois há evidências desse composto como agente neuroprotetor.¹⁶

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo sobre HydroCurc[®]

foi realizado com 80 adultos relatando dor nas articulações, que receberam curcumina ou placebo diariamente por 2 semanas. Os escores EVA pela manhã foram significativamente menores no grupo curcumina em comparação com o grupo placebo nos dias 11, 13 e 14 ($p < 0,05$). Este estudo demonstrou que HydroCurc[®] é uma opção eficaz para reduzir a dor matinal nas articulações.¹⁷

Complexo B: vitaminas B1, B6, B9 e B12

Três vitaminas do complexo B – B1 (tiamina), B6 (piridoxina) e B12 (cobalamina) – são importantes em caso de lesão neuronal e no manejo terapêutico de neuropatias, incluindo as associadas com transtornos do metabolismo.¹³

A eficácia da combinação de vitamina B1, B6 e B12 no manejo da neuropatia periférica (NP) foi confirmada em um estudo com 310 pacientes com NP diabética. Os pacientes receberam comprimidos contendo B1 (100 mg), B6 (100 mg) e B12 (200 µg) duas vezes ao dia por um período de quatro semanas (28 dias). A suplementação foi considerada eficaz em 271 pacientes (87,4%), mostrando uma diminuição da dor desde o início, conforme avaliado pela escala numérica de avaliação da dor (NRS).¹⁸ Os resultados desse estudo foram confirmados em 2021 por um ensaio com 30 pacientes com NP, em que a administração das vitaminas B1 (100 mg), B6 (100 mg) e B12 (5.000 mcg) por dois meses aliviou os sintomas de NP moderada, com melhora do escore visual analógico (EVA) e do escore total de sintomas (TSS).¹⁹

O *status* das vitaminas do complexo B também deve ser otimizado ao garantir a ingestão suficiente em pacientes com doenças neuropsiquiátricas. A identificação ativa de indivíduos com deficiência e a garantia da ingestão suficiente de vitaminas são necessárias para a prevenção secundária e primária de vários distúrbios neuropsiquiátricos.²⁰

Pacientes com TEA apresentam níveis séricos mais baixos de vitamina B6 (piridoxina), B9 (folato) e B12 (cianocobalamina), em comparação com controles saudáveis.²¹ Consequentemente, também apresentam concentrações mais elevadas de homocisteína, pois as vitaminas B6, B9 e B12 são a base do metabolismo da homocisteína.²¹

A vitamina B6 é benéfica para cerca de metade dos indivíduos autistas, sem efeitos adversos significativos. Diminuições nos problemas comportamentais, melhora na adequação do comportamento e normalização da atividade das ondas cerebrais foram reportadas em resposta à suplementação com vitamina B6.²² A administração de vitamina B9 resulta em melhora na comunicação verbal em crianças com TEA e disfunção de fala.²³ Já a suplementação com vitamina B12 demonstrou benefícios nos sintomas associados à TEA, incluindo comunicação expressiva, habilidades de vida diária, inclusive interpessoais, e habilidades de lazer e enfrentamento social.²⁴ Outras melhoras clínicas observadas com a vitamina B12 incluem sono, sintomas gastrointestinais, hiperatividade, acessos de raiva,

quociente intelectual não verbal, visão, contato visual, ecolalia, estereotipia, anemia e enurese noturna.²⁴

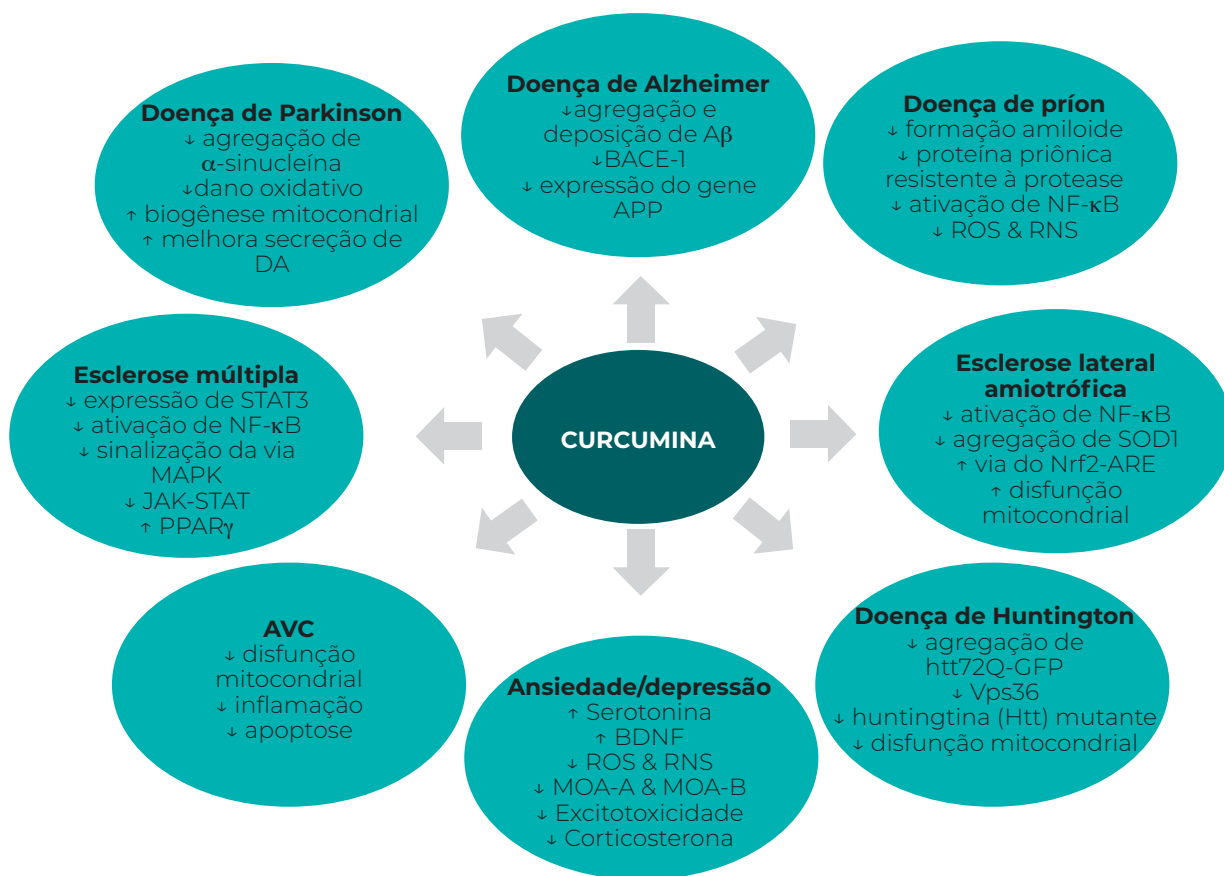
Dieta inadequada, seletividade substancial de alimentos e problemas gastrointestinais causam redução da ingestão alimentar e complicações relacionadas aos micronutrientes. A redução nos níveis de vitaminas B6, B9 e B12 são inversamente proporcionais aos níveis de homocisteína e alguns sintomas autistas.²¹ As dificuldades de alimentação no TEA podem ser aliviadas por meio da suplementação de nutrientes essenciais, como vitaminas B6, B9 e B12.²¹

Evidências científicas em outras condições

Nos últimos 60 anos, estudos pré-clínicos e clínicos estabeleceram as ações protetoras da PEA em várias áreas terapêuticas, incluindo estados de dor, eczema, gripe e resfriado comum, psicopatologias, doenças neurodegenerativas e danos musculares. Mais recentemente, uma série de revisões e metanálises observou a eficácia da PEA na depressão, controle da dor e condições neuroinflamatórias. O grau de eficácia clínica é comparável ao do canabinoide.²⁵ Além disso, apresenta ação benéfica em transtornos do sono, recuperação muscular em atletas e dor na articulação temporomandibular.²⁶⁻²⁸

Já a curcumina é um suplemento de interesse para o manejo de várias doenças neuropsiquiátricas.¹⁵ **(Figura 4)**

Figura 4. Resumo do provável mecanismo de ação da curcumina em várias doenças



A β : proteína β -amiloide; APP: proteína precursora amiloide; BACE-1: enzima clivadora do sítio beta da APP 1; DA: dopamina; STAT3: transdutor de sinal e ativador de transcrição 3; NF- κ B: fator de transcrição nuclear para citocinas; MAPK: proteínas quinases ativadas por mitógeno; JAK: janus quinase; PPAR γ : receptor ativado por proliferador de peroxissoma do tipo gama; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; ROS & RNS: espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio; MAO: monoamina oxidase; SOD1: superóxido dismutase 1; Nrf2-ARE: fator nuclear derivado de eritroide 2 – elemento de resposta antioxidante; AVC: acidente cerebral vascular.

Adaptada de: Bhat A, et al. *Biofactors*. 2019;45(5):666-89.¹⁵

Em relação ao complexo B, a hiper-homocisteinemia está relacionada a doenças do sistema nervoso central. Há relação positiva dose-dependente entre a concentração plasmática total de homocisteína, um marcador de *status* das vitaminas do complexo B e o risco de doença neurodegenerativa.

A hipometilação, causada pelo baixo nível de vitaminas do complexo B e hiper-homocisteinemia, está ligada aos principais mecanismos patogênicos da demência, e a suplementação de vitaminas do complexo B pode potencialmente reduzir os danos neurológicos.²⁰

Conclusão

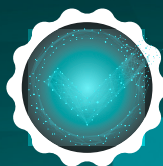
Endocan® é um suplemento alimentar inovador contendo em sua formulação PEA, extrato de cúrcuma e vitaminas do complexo B, em um comprimido revestido.⁴ No Endocan®, a tecnologia LipiSpense® confere maior biodisponibilidade para a PEA e a cúrcuma em relação aos produtos padrão.^{4,6,14} As formas ativas das vitaminas do complexo B (fosfato de piridoxal, cloridrato de tiamina, L-metilfolato de cálcio e metilcobalamina) também contribuem para a maior eficiência desses compostos nesse suplemento.^{4,29-32}

Referências: 1. Sachdeva V, Roy A, Bharadvaja N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(10):884-96. 2. 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;174(11):1349-65. 3. Belardo A, Gevi F, Zolla L. The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children. *J Nutr Biochem*. 2019;70:38-46. 4. Endocan®. Bula do produto. 5. Davis MP, Behm B, Mehta Z, Fernandez C. The potential benefits of palmitoylethanolamide in palliation: a qualitative systematic review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2019;36(12):1134-54. 6. Briskey D, Mallard AR, Rao A. Increased absorption of palmitoylethanolamide using a novel dispersion technology system (LipiSpense®). *J Nutraceut Food Sci*. 2020;5(2:3):1-6. 7. Briskey D, Roche G, Rao A. The effect of a dispersible palmitoylethanolamide (Levagen+) compared to a placebo for reducing joint pain in an adult population - a randomised, double-blind study. *Int J Nutr Food Sci*. 2021;10(1):9-13. 8. 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(2):340-52. 9. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5305. 10. Valenza M, Facchinetti R, Steardo L, Scuderi C. Palmitoylethanolamide and White Matter Lesions: Evidence for Therapeutic Implications. *Biomolecules*. 2022;12(9):1191. 11. Colizzi M, Bortoletto R, Costa R, Zoccali L. Palmitoylethanolamide and Its Biobehavioral Correlates in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Human and Animal Evidence. *Nutrients*. 2021;13(4):1346. 12. Khalaj M, Saghadzadeh A, Shirazi E, Shalabafan MR, Alavi K, Shooshtari MH, et al. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy for autism: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2018;103:104-11. 13. Marchesi N, Govoni S, Allegri M. Non-drug pain relievers active on non-opioid pain mechanisms. *Pain Pract*. 2022;22(2):255-75. 14. Briskey D, Sax A, Mallard AR, Rao A. Increased bioavailability of curcumin using a novel dispersion technology system (LipiSpense®). *Eur J Nutr*. 2019;58(5):2087-97. 15. Bhat A, Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, Hediyaal TA, Manthiannem E, et al. Benefits of curcumin in brain disorders. *Biofactors*. 2019;45(5):666-89. 16. Deb S, Phukan BC, Dutta A, Paul R, Bhattacharya P, Manivasagam T, et al. Natural products and their therapeutic effect on autism spectrum disorder. *Adv Neurobiol*. 2020;24:601-14. 17. Briskey D, Roche G, Rao A. The Effect of a Dispersible Curcumin (HydroCurc®) Compared to a Placebo for Reducing Joint Pain in an Adult Population - A Randomised, Double-Blind Study. *Complement Med Res*. 2022;29(6):429-436. 18. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. *Pak J Med Health Sci*. 2013;7(3):801-4. 19. Silviana M, Tugaworo D, Belladonna M. The efficacy of vitamin B1, B6, and B12 Forte therapy in peripheral neuropathy patients. *Diponegoro Int Med J*. 2021;2(1):14-9. 20. Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(12):1590-606. 21. Altun H, Kurutaş EB, Şahin N, Güngör O, Findıklı E. The levels of vitamin D, vitamin D receptor, homocysteine and complex B vitamin in children with autism spectrum disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(4):383-90. 22. Sato K. Why is vitamin B6 effective in alleviating the symptoms of autism? *Med Hypotheses*. 2018;115:103-6. 23. Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippet M, et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry*. 2018;23(2):247-56. 24. Rossignol DA, Frye RE. The Effectiveness of Cobalamin (B12) Treatment for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(8):784. 25. Clayton P, Subah S, Venkatesh R, Hill M, Bogoda N. Palmitoylethanolamide: A Potential Alternative to Cannabidiol. *J Diet Suppl*. 2021;1-26. 26. Rao A, Elbelt P, Mallard A, Briskey D. Palmitoylethanolamide for sleep disturbance. A double-blind, randomised, placebo-controlled interventional study. *Sleep Sci Pract*. 2021;5(1):12. 27. Mallard A, Briskey D, Richards A, Mills D, Rao A. The effect of orally dosed Levagen+™ (palmitoylethanolamide) on exercise recovery in healthy males-a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Nutrients*. 2020;12(3):596. 28. Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain*. 2012;26(2):99-104. 29. Oregon State University. Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center. Thiamin. Disponível em: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/thiamin> Acesso em: 1 mar. 2023. 30. Oregon State University. Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center. Niacin. Disponível em: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/niacin> Acesso em: 1 mar. 2023. 31. Oregon State University. Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center. Vitamin B6. Disponível em: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-B6> Acesso em: 1 mar. 2023. 32. Oregon State University. Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center. Vitamin B12. Disponível em: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-B12> Acesso em: 1 mar. 2023

ENDOCAN

ELLEVEN HEALTHCARE

COM ATIVOS
APROVADOS PELA
ANVISA



**PEA
LEVAGEN+®**

**CÚRCUMA
HYDROCURC®**

**COMPLEXO B:
SUBSTÂNCIAS
BIOLOGICAMENTE
ATIVAS**



A primeira formulação aliada do sistema endocanabinoide nos processos crônicos, incluindo dor crônica, inflamação crônica e neuroinflamação.

- Exclusiva tecnologia LipiSperse® que aumenta a absorção dos ativos.
- Tripla ação: analgésica, anti-inflamatória e neuroprotetora.^{1,2}



RECEITUÁRIO SIMPLES

Posologia: 1 comprimido ao dia
ou conforme prescrição médica.

www.endocan.com.br

www.ellevenhc.com

Referências: 1. The Potential Benefits of Palmitoylethanolamide in Palliation: A Qualitative Systematic Review. Mellar P Davis. 2. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. Ying Peng. Drug Design, Development and Therapy 2021;15 4503–4525.