



Imagem meramente ilustrativa

Literatura técnica

# REPHYLL®

$\beta$ -Cariofileno lipossomado, altamente biodisponível e estável



Uso  
**Interno**



Dose usual  
**500mg ao dia** (Pode ser dividido em 2 doses)

# Sumário

<b>Introdução</b>	pág. 3
<b>Mas, o que é dor?</b>	pág. 3
<b>Descrição dos diferentes tipos de dor</b>	pág. 5
<b>Entendendo os canabinoides</b>	pág. 9
<b>REPHYLL®</b>	pág. 10
<b>Desenvolvido por ZEAL™ Technology</b>	pág. 12
<b>Mecanismo de ação</b>	pág. 15
<b>Estudos comprovam</b>	pág. 16
<b>Sugestões de fórmulas</b>	pág. 21
<b>Ficha técnica</b>	pág. 22
<b>Referências bibliográficas</b>	pág. 23

## Introdução

A dor crônica afeta entre 20 e 40% da população mundial em algum momento da vida e causa sofrimento, inaptidão ao trabalho e problemas psicossociais.

Em 2015, a SBED (Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor) realizou um estudo epidemiológico inédito. Este estudo incluiu 919 pessoas das cinco regiões do Brasil, em que foram entrevistadas por telefone, a partir de uma seleção aleatória do banco de dados do IBGE. Deste total, 42% relataram algum tipo de dor e 37% disseram conviver com dor há pelo menos seis meses, sendo a maior incidência (42%) na região Sul, seguido por Sudeste (38%).

Um dado importante é que exceto no Nordeste, onde os homens (52%) relataram mais o problema, a dor aflige mais as mulheres nas demais regiões, sobretudo no Norte do país (67%). O Sudeste reportou mais casos de dor incapacitante e por longos períodos em relação as outras regiões que participaram da pesquisa.

## Mas, o que é dor?

De acordo com a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, a dor pode ser definida como: "uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial". Pode ser classificada como: aguda (duração inferior a 12 semanas) ou crônica (duração superior a 12 semanas), e apresenta mecanismos fisiopatológicos diferentes e diversos.

A dor é, portanto, uma experiência subjetiva e pessoal, envolvendo aspectos sensitivos e até mesmo culturais, variáveis de acordo com características sociais e psíquicas do indivíduo e do meio em que vive.

## Classificação considerando a duração da sua manifestação

**DOR AGUDA** – Se manifesta transitoriamente durante um período relativamente curto, de minutos a algumas semanas, associada a lesões em tecidos ou órgãos, ocasionadas por inflamação, infecção, traumatismo ou outras causas. Normalmente desaparece quando a causa é corretamente diagnosticada e o tratamento recomendado corretamente seguido.

**DOR CRÔNICA** – Duração prolongada, podendo se estender de vários meses a vários anos e que está quase sempre associada a um processo de doença crônica. A dor crônica pode também ser consequência de uma lesão já previamente tratada.

**DOR RECORRENTE** – Apresenta períodos de curta duração que, no entanto, se repetem com frequência, podendo ocorrer durante toda a vida do indivíduo, mesmo sem estar associada a um processo específico.

---

**A dor crônica, em geral, é definida como dor contínua ou recorrente de duração mínima de três meses, com função de alerta. Muitas vezes, tem etiologia incerta e não desaparece com o emprego dos procedimentos terapêuticos convencionais, podendo causar incapacidades e inabilidades prolongadas. Devido a sua longa duração, a dor crônica perde a função de sinal de alerta e causa comprometimento funcional, sofrimento, incapacidade progressiva e custo socioeconômico.**

---

Vários fatores no meio ambiente em que o paciente vive (p. ex., familiares e amigos) podem reforçar comportamentos que perpetuem a dor crônica.

A dor crônica pode provocar ou exacerbar problemas psicológicos (p. ex., depressão e ansiedade). Muitas vezes é difícil diferenciar entre causa e efeito psicológico.

## Sinais e sintomas da dor crônica

A dor crônica provoca, com frequência, sinais vegetativos (p. ex., cansaço, distúrbio de sono, diminuição do apetite, perda do paladar por comida, perda ponderal, diminuição da libido, constipação intestinal), que se desenvolvem gradualmente. A dor constante e persistente limita ações espontâneas do paciente e pode causar depressão e ansiedade, interferindo em quase todas as suas atividades. Os pacientes podem então se tornar inativos, socialmente afastados e preocupados com a saúde física. O prejuízo psicológico e social pode ser grave, causando ausência de função na prática.

A dor persistente pode ser subdividida segundo sua origem em nociceptiva e neuropática.

- **A dor nociceptiva** resulta da ativação direta de nociceptores da pele e de outros tecidos em resposta a uma lesão tecidual, acompanhada de inflamação.
- **A dor neuropática** ou neurogênica origina-se devido às lesões de nervos periféricos ou do sistema nervoso central.

## Descrição dos diferentes tipos de dor

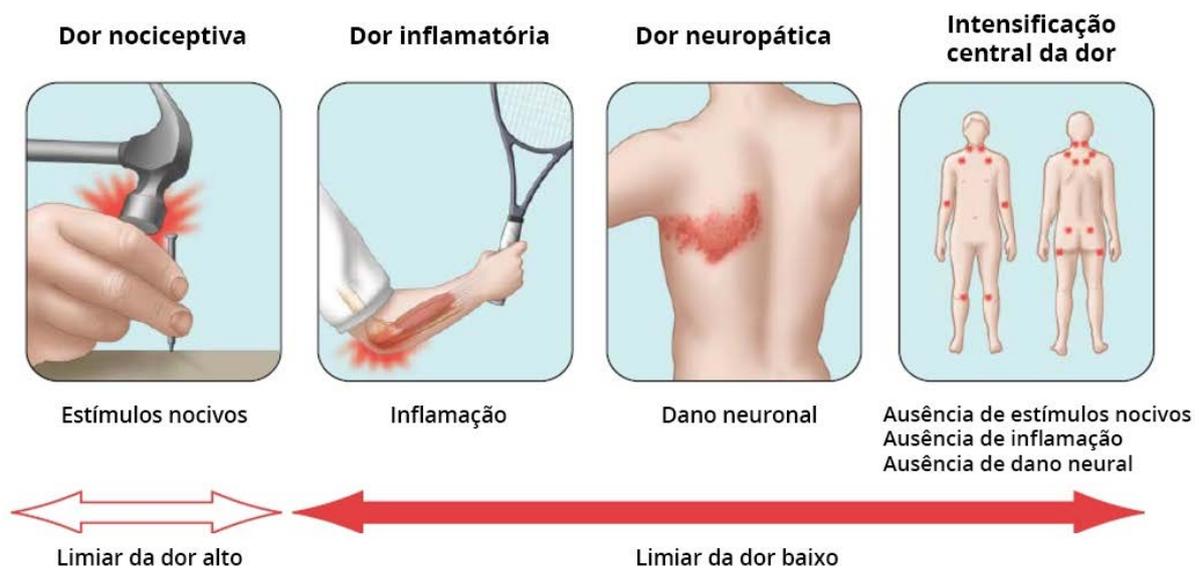
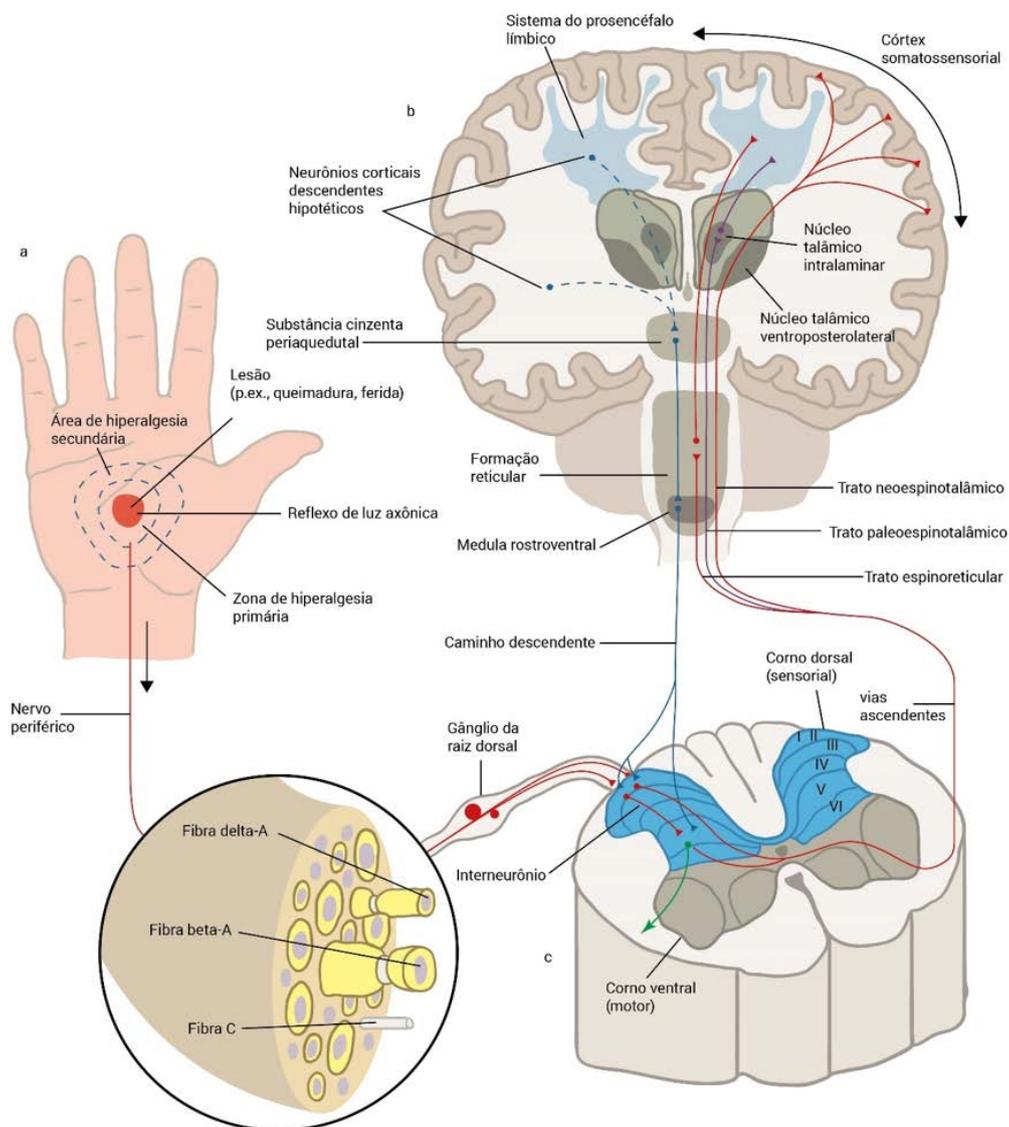


Figura 1. Descrição dos diferentes tipos de dor.

É importante a descrição de algumas definições correlacionadas à dor e suas formas de percepção:

- **Nociceptor:** receptor periférico que responde a estímulos nocivos.
- **Limiar à dor:** a menor intensidade de estímulo que permite ao indivíduo perceber a dor.
- **Alodinia:** dor que surge como resultado de estimulação não-nociva sobre a pele normal.
- **Hiperalgesia:** aumento da resposta dolorosa produzida por um estímulo nocivo.

- **Hiperalgisia primária:** hiperalgisia na região da lesão tecidual.
- **Hiperalgisia secundária:** hiperalgisia na região que circunda a lesão tecidual.
- **Analgesia:** redução ou anulação da dor.
- **Hiperestesia:** sensibilidade aumentada à estimulação.
- **Neuralgia ou nevralgia:** dor localizada em uma região inervada por nervo específico ou grupo de nervos.



**Figura 2.** Condução da informação nociceptiva para o SNC. Em b, está esquematizado os dois tipos de nociceptores cujo corpos celulares passam dentro do gânglio da raiz dorsal e em seguida projetam-se para o corno dorsal da medula espinhal.

## Tratamento para dor crônica

- **Cuidados paliativos/reabilitação**
  - o Medicina integrativa
  - o Fisioterapia
  
- **Tratamento farmacológico/tratamento adjuvante**
  - o Múltiplas medicações
  - o Efeitos colaterais limitantes (AINEs)
  - o Abuso ou vício no uso de opioides

Quando falamos em tratamento medicamentoso para a dor crônica, os analgésicos são os mais comumente prescritos, amplamente classificados em opioides, não opioides (anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) e analgésicos adjuvantes. No entanto, seus efeitos colaterais restringem terapêuticamente a dosagem e limitam a eficácia terapêutica.

Apesar da compreensão mais apurada dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes dos estados de dor crônica e a identificação de múltiplos analgésicos, a necessidade clínica de farmacoterapias para dores crônicas eficazes, não tóxicas e desprovidas de efeitos colaterais centrais indesejados, permanecem predominantes.

Infelizmente, todos os analgésicos citados acima são conhecidos por apresentar inúmeros efeitos colaterais fisiológicos e psicológicos, com seus usuários exibindo sintomas de tolerância, abstinência e dependência.

### “No pain, no gain” – qual o limite da dor no esporte?

Como o próprio jargão diz: “no pain, no gain”! Mas, será que devemos levar isso ao pé da letra?

Os atletas geralmente se exercitam além do ponto de vida saudável e desenvolvem dores agudas e crônicas devido a recorrentes lesões, treinamento excessivo e pouco descanso. A pressão para um bom desempenho, principalmente durante períodos de lesões ou platôs de desempenho, além da dor quase contínua, ainda cria uma situação de maior risco para ansiedade, depressão e falta de sono, levando a déficits no bem-estar.

Recentemente, foi comprovado que atletas envolvidos com esportes de contato como lutas, futebol e rugby, podem ter maior tolerância à dor do que atletas de outras modalidades. Apesar da dor ter um forte componente subjetivo e de difícil mensuração, o fator psicológico parece influenciar nesses casos, onde os dados mostram que esses atletas se queixam menos e, ainda, aguçam os mecanismos de enfrentamento da dor conforme se envolvem mais com a modalidade. O curioso é que os atletas que abandonaram os esportes de contato voltavam a ter maior sensibilidade ao estímulo nocivo causador da dor.

Mas nem tudo funciona como regra e a formação desses cascas-grossas não é tão simples como parece. Estudos indicam que alguns indivíduos não respondem aos estímulos nocivos da mesma maneira. Quando se aumenta a exposição do corpo à dor prolongada, esses estímulos tendem a aumentar ainda mais a sensação da dor a longo prazo. A explicação fisiológica pra isso se dá pelo aumento da rapidez com que as células do local afetado passam a responder ao estímulo, aumentando a prontidão para sinalizar a dor. Isso pode deixar o corpo mais sensível, principalmente numa fase mais tardia da vida! Não à toa, muitos ex-atletas se queixam de dores, muitas vezes insuportáveis, em articulações e estruturas mais acometidas por problemas de desgaste, como joelho e coluna. Já é comprovado que atletas de alto nível são mais susceptíveis a desenvolverem doenças artríticas antes mesmo de entrarem na fase idosa.

Ainda existe o problema das lesões, que nem sempre são tratadas da maneira adequada, e que por força do momento de cada atleta, o obriga a continuar a competir. Entram em ação, os medicamentos de controle da dor, os chamados *pain killers*, que já são um grande problema de saúde pública nos Estados Unidos.

A maconha tem sido usada no manejo da dor que remonta a 2900 a.C. A hipótese inicial para o estudo dos canabinoides exógenos era de que inibiriam a dor, após uma meta-análise realizada em 28 estudos indicar que os canabinoides reduziram a dor significativamente mais que o placebo, levando à conclusão de que “existem evidências convergentes para apoiar a noção de que os fitocannabinóides podem produzir efeitos agudos inibidores da dor entre indivíduos com dor crônica”.

Isso levou à popularidade de um analgésico natural e eficaz, derivado da *Cannabis sativa*, como por exemplo o CBD.

## Entendendo os canabinoides

Os compostos canabinoides incluem fitocanabinóides, endocanabinóides e sintéticos.

Os dois fitocanabinóides primários contidos na *Cannabis sativa* são delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD), com afinidade aos receptores CB1 no cérebro e tecido periférico e receptores CB2 nos sistemas imunológico e hematopoiético.

Os endocanabinóides são moléculas lipídicas endógenas de sinalização, gerados na membrana celular a partir de precursores fosfolipídicos e possuem propriedades canabimiméticas por se ligarem e ativarem um ou mais subtipos de receptores canabinoides.

Os canabinoides suprimem as respostas comportamentais à estimulação nociva e suprimem a transmissão nociceptiva através da ativação dos subtipos de receptores CB1 e CB2. Os receptores CB1 são expressos em altos níveis no sistema nervoso central (SNC), enquanto os receptores CB2 são encontrados predominantemente, mas não exclusivamente, fora do SNC. Os receptores CB2 também são regulados positivamente no SNC e gânglios da raiz dorsal por estados de dor patológicos.

O mecanismo de ação de ambos é similar e culmina na hiperpolarização neuronal, ocasionando a diminuição da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica: o CB1, quando ativo, inibe a adenilciclase que, por sua vez, leva a um déficit na conversão de ATP em AMPc, diminuindo a ação da Quinase A (PKA); com a redução da fosforilação dos canais de potássio – gerando a saída destes íons nas células pré-sinápticas – ocorre a inibição dos canais de cálcio sensíveis à voltagem que leva à dessensibilização neuronal.

Já o CB2 – que apresenta estrutura físico-química homóloga em 44% aos receptores CB1 – possui atividade inibitória das proteínas G que, por sua vez, inibem a adenilciclase ativando, assim, a cascata da proteína MAPK.

Os agonistas endógenos do CB1 provavelmente servem como mensageiros sinápticos retrógrados. Como comentado, os receptores CB2 estão presentes principalmente nas células imunológicas. Tais células também expressam receptores CB1, embora em menor grau, com ambos os tipos de receptores exercendo um amplo espectro de efeitos imunológicos que inclui a modulação da liberação de citocinas.

Pouco tempo após a caracterização destes receptores, a ciência se dedicou no estudo de seus ligantes endógenos, dos quais dois são os mais relevantes quantitativamente: a anandamida (N-araquidoniletanolamida) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG). Enquanto o último apresenta alta seletividade para os receptores CB1/CB2, desempenhando ação agonista total para os mesmos, a anandamida é agonista apenas parcial para CB1/CB2, apresentando ainda baixa afinidade para TRPV1.

A síntese destes ligantes se dá por meio de precursores fosfolipídicos membranares de modo não contínuo, ou seja, são produzidos sob demanda nos neurônios pós-sinápticos sem armazenamento prévio vesicular com liberação direta na fenda sináptica ou via corrente sanguínea. Embora haja uma redundância considerável neste processo, a mediação e regulação da síntese é feita pelo acúmulo de íons de cálcio no neurônio pós-sináptico sendo este o passo limitante.

Os agonistas CB1 induzem os efeitos de analgesia, hipotermia, hiperfagia. Os agonistas CB2 podem ser interessantes por induzirem efeitos periféricos, como a analgesia, mas sem a diversidade de efeitos centrais decorrentes da ativação dos receptores CB1, como comprometimento motor e alterações de memória.

A identificação de receptores CB2 periféricos de fato relatam que a ativação seletiva de receptores canabinoides CB2 produz antinocicepção sem efeitos colaterais canabinérgicos tradicionais, sugerindo que agonistas seletivos de receptores canabinoides CB2 podem ser úteis no manejo da dor.

Seja pela indução secundária a efeitos psicoativos ou por proibições relativas à constituição, à moral ou a ética em países como o Brasil, a utilização de canabinoides derivados da maconha ainda é um tabu, porém, a contribuição demonstrada por sua utilização principalmente para o gerenciamento da dor e diversas etiologias, devido a sua ligação à receptores CB2 é de grande valia e este conhecimento não poderia ser desperdiçado.

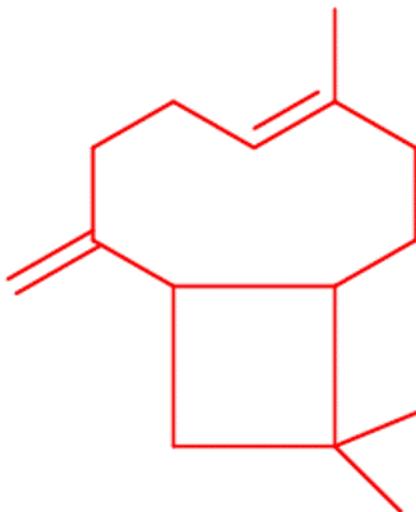
Desta forma, o uso do fitocanabinóide  $\beta$ -cariofileno, um canabinoide alimentar seguro reconhecido pela USFDA está ganhando atenção por seus efeitos terapêuticos na dor.

## REPHYLL®

### **$\beta$ -Cariofileno lipossomado, altamente biodisponível e estável:**

REPHYLL® é obtido a partir do isolamento do  $\beta$ -Cariofileno proveniente da *piper nigrum*, que através de revolucionário sistema patenteado de última geração conhecido como ZEAL™ Technology é capaz de produzir lipossomas em pó altamente estáveis e biodisponíveis.

Carreadores específicos (SCs) incorporados em REPHYLL® são mecanicamente resistentes, rígidos e altamente cristalinos e possuem excelente estabilidade térmica para manter as moléculas de  $\beta$ -cariofileno estáveis e biodisponíveis no interior de seus fosfolipídios.



**Figura 3.** Molécula de  $\beta$ -Cariofileno

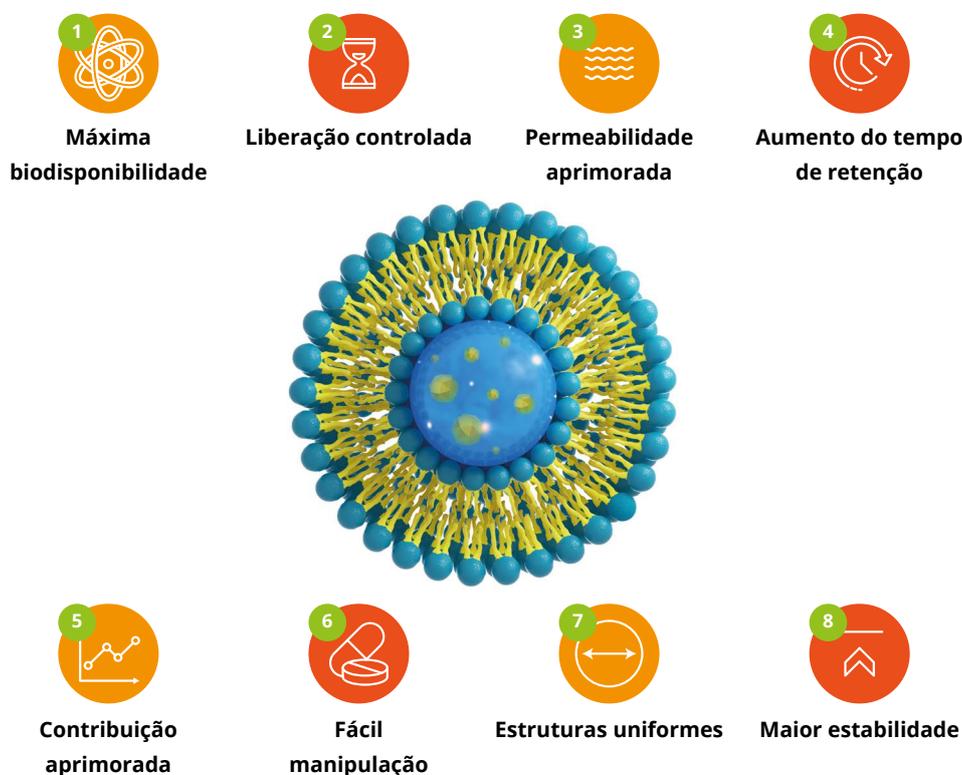
REPHYLL® possui uma exclusiva Formulação de origem natural para auxiliar no gerenciamento da dor, que incorpora o  $\beta$ -Cariofileno um fitocanabinoide através da avançada ZEAL™ Technology com carreadores específicos destes ativos para aumentar a biodisponibilidade de REPHYLL®. O  $\beta$ -Cariofileno atua com um agonista seletivo dos receptores CB2, o alvo terapêutico para o gerenciamento de inflamação, aterosclerose, dor, osteoporose, etc.

Agonistas seletivos de receptor canabinoide CB2 vem sendo exaustivamente estudados e são candidatos promissores para o gerenciamento da dor. Agonistas do receptor CB2 inibem respostas à dor aguda, inflamatória e neuropática. É importante ressaltar que os agonistas seletivos de receptores de canabinoides CB2 não causam efeitos no sistema nervoso central (SNC). A falta de efeitos no SNC é uma característica importante dessa classe de substâncias, porque a contribuição das terapias atuais para o gerenciamento da dor é frequentemente limitada por efeitos colaterais no SNC.

## Desenvolvido por ZEAL™ Technology

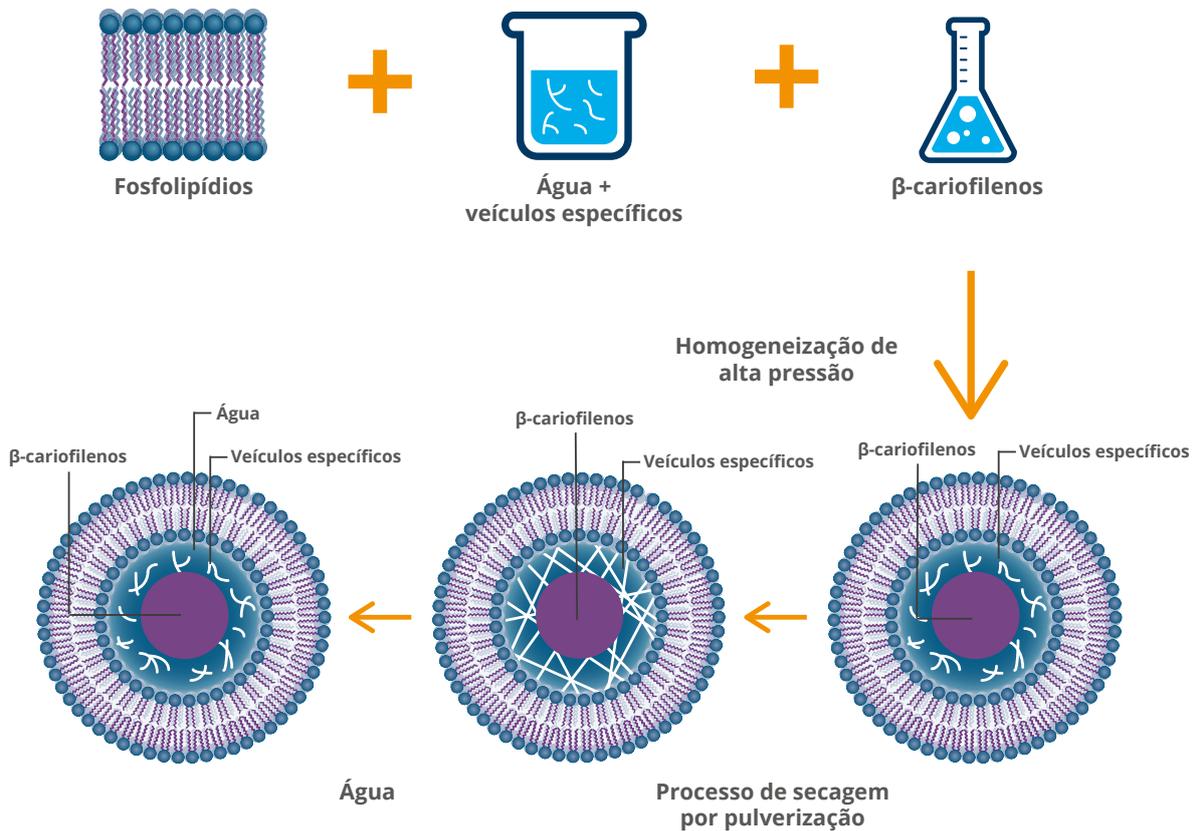
Apesar de suas contribuições surpreendentes, a biodisponibilidade e as aplicações do  $\beta$ -Cariofileno são limitadas devido à sua natureza lipossolúvel e alta volatilidade. Somente REPHYLL® garante que o  $\beta$ -Cariofileno esteja protegido dentro da bicamada fosfolipídica de seu carreador, protegendo-o contra a degradação ou inatividade prematura, facilitando sua passagem através da membrana celular. O  $\beta$ -Cariofileno é entregue diretamente no local da ação, aumentando sua biodisponibilidade, alcançando uma entrega direcionada e seletiva, assegurando o desempenho excepcional das contribuições de REPHYLL®. Os transportadores específicos utilizados em REPHYLL® são capazes de encapsular o ingrediente bioativo hidrofóbico como lipossomas dentro de uma fração fosfolipídica utilizando a ZEAL™ Technology, o que promove sua elevada biodisponibilidade.

Os produtos lipossomados são geralmente disponíveis em forma de líquido/suspensão. Estes são menos estáveis devido à natureza aleatória da bicamada fosfolipídica em meio aquoso, a forma em pó é uma alternativa, mas durante o processo de secagem a estrutura do núcleo dos lipossomas pode ser destruída. A ZEAL™ Technology utiliza carreadores especificamente alinhados que retêm a estrutura central da bicamada lipossômica e do  $\beta$ -cariofileno na forma de pó.

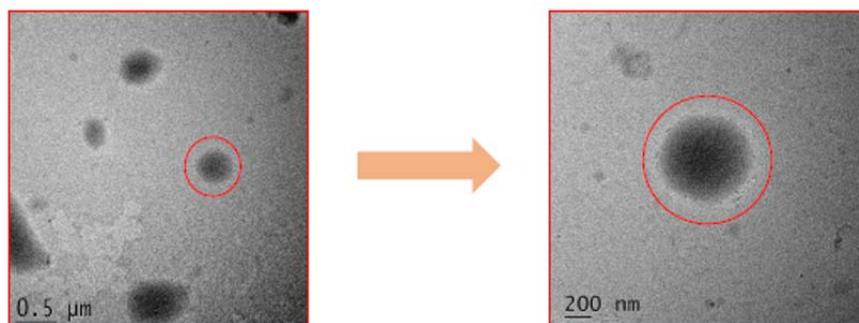


**Figura 4.** Benefícios do sistema lipossomado: ZEAL™ Technology.

Esse encapsulamento em pó garante máxima biodisponibilidade para inúmeras aplicações, com a entrega direcionada de  $\beta$ -cariofileno em sua forma estável.

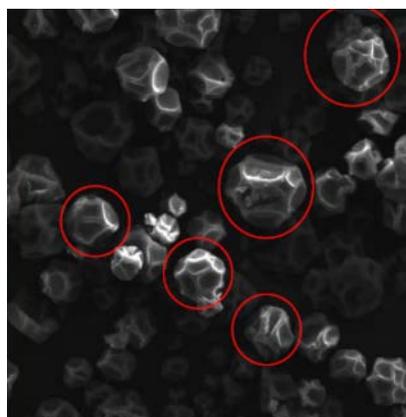


**Figura 5.** Representação Esquemática ZEAL™ Technology.



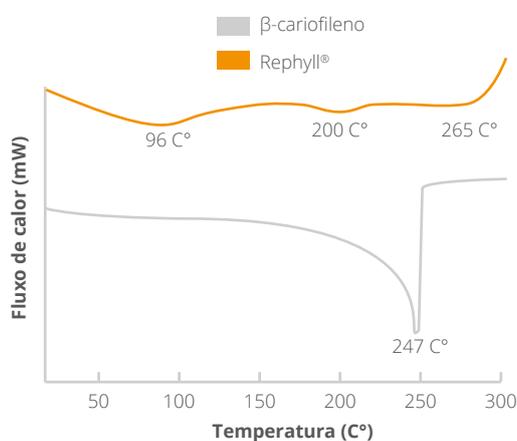
**Figura 6.** Lipossomas de REPHYLL® vistos microscopicamente.

As imagens mostram uma porção lipossômica altamente orientada, circular, com  $\beta$ -cariofileno intacto, o que comprovou a formação de um produto lipossômico estável.



A imagem revelou uma superfície lisa do pó lipossômico com bom encapsulamento de  $\beta$ -cariofileno.

REPHYLL® é um ativo altamente termoestável o que se dá devido as ligações entre o  $\beta$ -cariofileno e os fosfolipídios formados a partir da ZEAL™Technology.

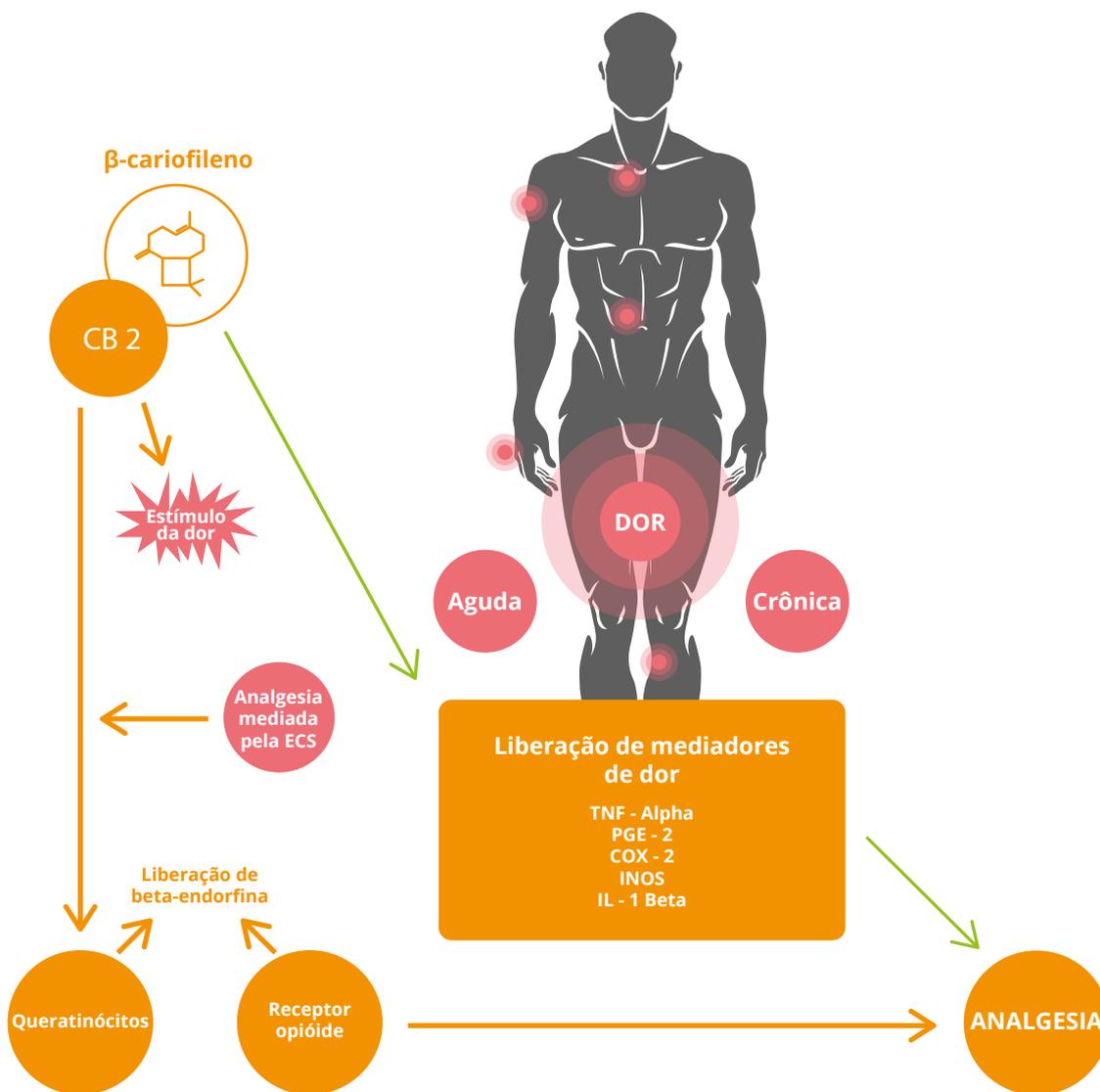


**Figura 7.** Estabilidade do REPHYLL® à altas temperaturas.

Pode-se observar um pico térmico negativo de  $\beta$ -cariofileno em 247°C, porém, a degradação foi iniciada em 120°C, o pico observado em 247°C, deriva da degradação exacerbada de  $\beta$ -cariofileno.

Foi observado um pico térmico adicional no REPHYLL® à 96°C, pois a bicamada de fosfolipídios começa a converter para um cristal líquido nesta temperatura, o que está associado à evaporação das moléculas de água livres, não prejudicial às contribuições exercidas pelo REPHYLL®

# Mecanismo de ação



**Figura 8.** Mecanismo adjuvante do  $\beta$ -Cariofileno e sua contribuição na liberação de mediadores de dor.

Rephyll® é um agonista seletivo dos receptores CB2 periféricos e contribui para a antinocicepção sem efeitos canabinérgicos tradicionais. Desta forma, REPHYLL® é competetemente utilizado como adjuvante para o gerenciamento da dor e inflamação.

## Estudos comprovam

**Preparação e caracterização de  $\beta$ -cariofileno lipossomal (Rephyll®) por tecnologia de tecelagem de nanofibras e seus efeitos na dor muscular de início tardio (DOMS) em humanos: um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado por placebo.**

*AMALRAJ, A. et al. Preparation and Characterization of Liposomal  $\beta$ -Caryophyllene (Rephyll®) by Nanofiber Weaving Technology and Its Effects on Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS) in Humans: A Randomized, Double-Blinded, Crossover-Designed, and Placebo-Controlled Study. ACS Omega, vol. 5, n. 37, p. 24045-24056, 2020.*

A dor muscular de início tardio (DOMS) é um processo multifatorial, associado à:

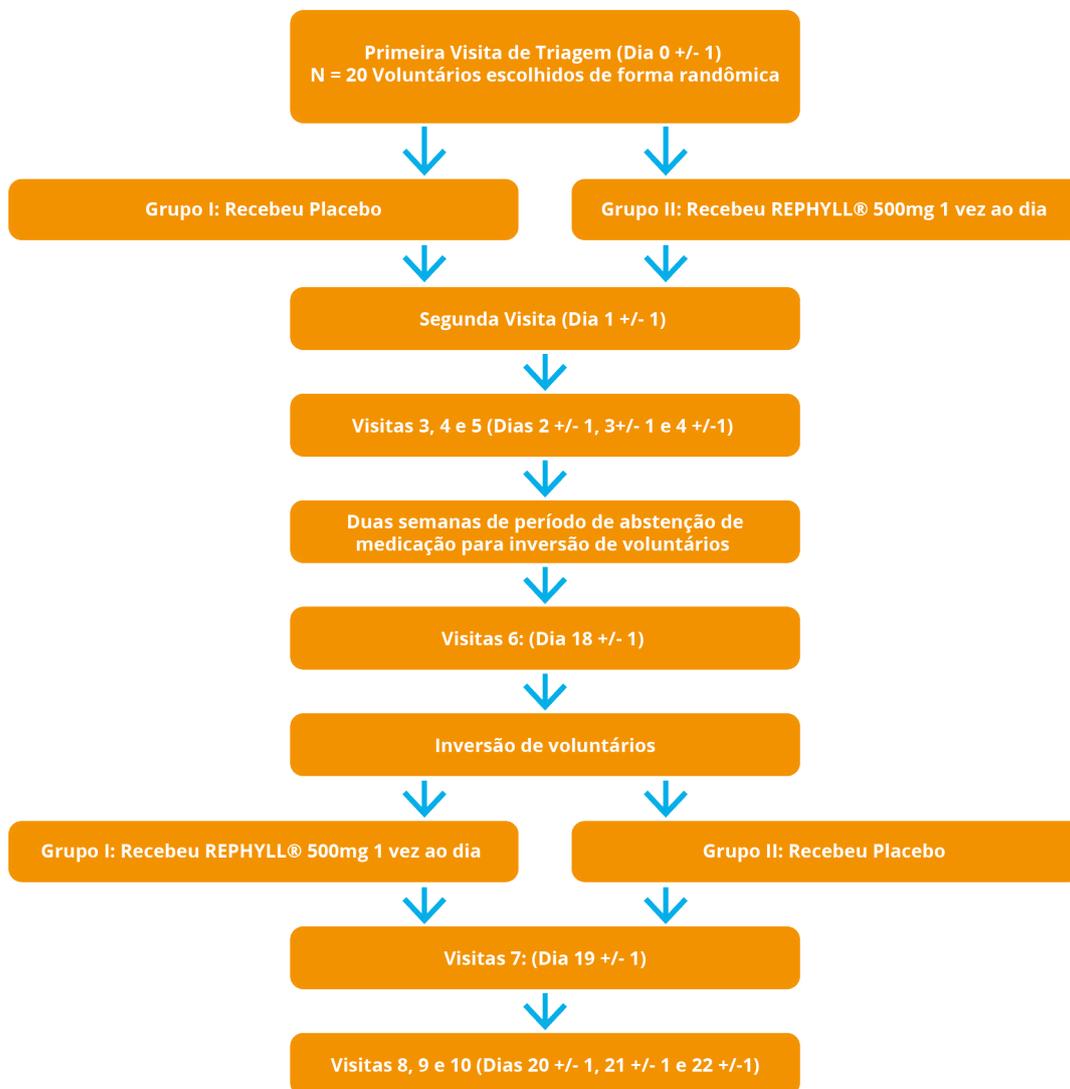
- dor muscular
- rigidez
- inchaço
- alteração das articulações
- ruptura de fibra muscular
- dano agudo do tecido
- força e flexibilidade diminuídas

Sendo que a inflamação e espécies reativas de oxigênio são presumivelmente a causa principal do DOMS.

As intervenções nutricionais com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias parecem ser uma alternativa favorável para reduzir a severidade e a periodicidade das crises de DOMS.

A forma biodisponível de  $\beta$ -Cariofileno "REPHYLL®" foi usada para avaliar seus impactos no auxílio do gerenciamento da DOMS em humanos.

O estudo consiste na metodologia em:



**Figura 9.** Metodologia esquemática para o estudo de REPHYLL® no gerenciamento da DOMS.

## Escolha dos voluntários

- Os voluntários receberam um termo de consentimento e informativo sobre o estudo datado por escrito
- Os voluntários estavam disponíveis e são compatíveis com o protocolo
- Os voluntários são do sexo masculino entre 19 e 29 anos
- Os voluntários foram previamente avaliados em relação ao seu bem-estar e saúde o que foi determinado através de um questionário de histórico de saúde
- Os voluntários não são treinados nem em resistência ou força

## Avaliação dos resultados: Visual Analog Scale “VAS” ou Escala Visual Analógica “EVA”

A Escala Visual Analógica (EVA) é uma escala de classificação da dor 1-9 usada pela primeira vez por Hayes e Patterson em 1921.

As pontuações são baseadas em medidas de sintomas, que são registradas com uma única marca manuscrita colocada em um ponto ao longo do comprimento de uma linha de 10 cm, que representa a continuidade entre as duas extremidades da escala - “sem dor” na extremidade esquerda (0 cm) da escala e a “pior dor” na extremidade direita da escala (10 cm).

As medidas do ponto inicial (extremidade esquerda) da escala até as marcas dos pacientes são registradas em centímetros e são interpretadas como sua dor. Os valores podem ser usados para rastrear a progressão da dor de um paciente ou comparar a dor entre pacientes com condições semelhantes.

Além da dor, esta escala também tem sido usada para avaliar humor, apetite, asma, dispepsia e etc. Embora existam evidências conflitantes quanto à vantagem do EVA em comparação com outros métodos para registro da dor, ele ainda é o mais comumente usado em clínicas e em casa.

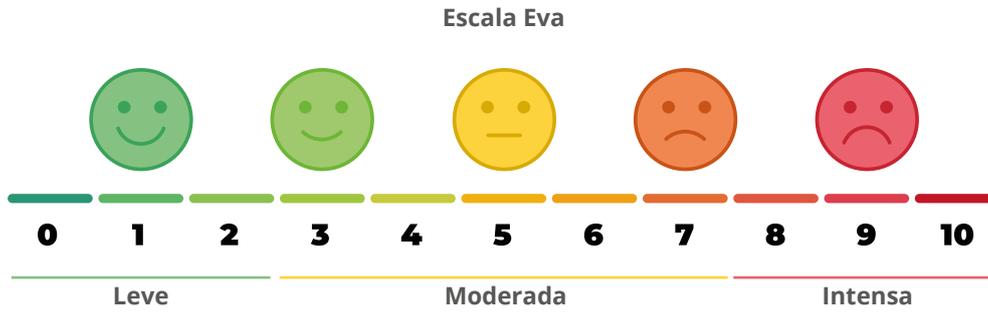
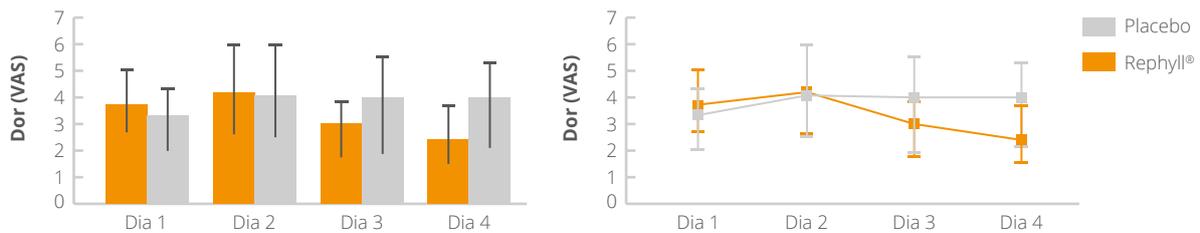


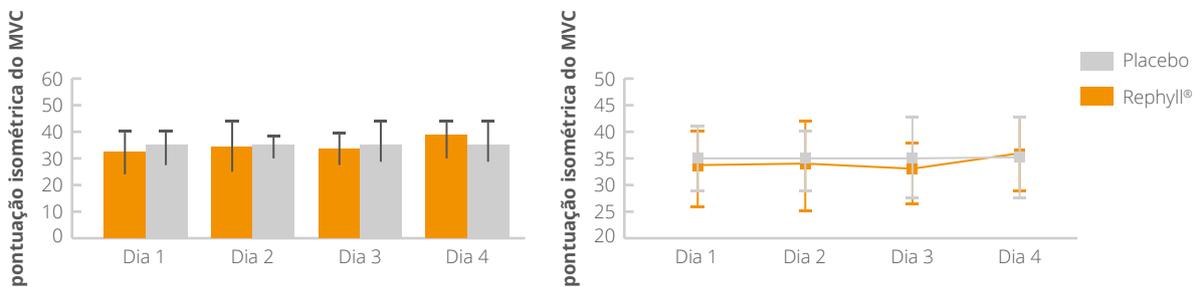
Figura 10. Escala EVA.

## Resultados

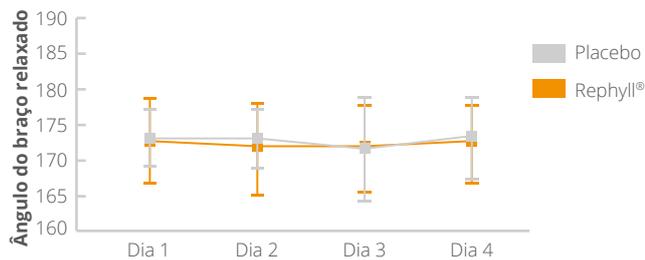
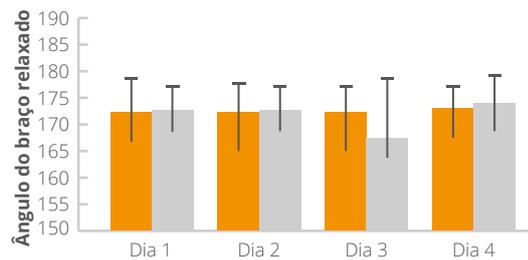


Demonstrou-se um alívio significativo na dor no grupo que utilizou REPHYLL®.

Houve uma melhora estatisticamente significativa no grupo REPHYLL® em comparação ao grupo placebo, demonstrando a competente contribuição do REPHYLL® no auxílio do alívio da dor muscular de início tardio DOMS.



Houve um aumento estatisticamente significativo da força isométrica no grupo REPHYLL®, demonstrando a contribuição do REPHYLL® no auxílio do gerenciamento da DOMS.



Comparando a alteração entre o primeiro dia até o dia 4, foi possível observar que houve um aumento do ângulo em braço relaxado, indicando melhoria na flexibilidade muscular.

O REPHYLL® demonstrou-se extremamente útil para auxiliar a restituição da força perdida imediatamente após um exercício, auxiliando na recuperação da força após a indução de uma DOMS na parte superior do braço.

O REPHYLL® é um potencial adjuvante no alívio da DOMS associado à dor e intensidade de lesões musculares sem nenhum efeito adverso.

## Sugestões de fórmulas

### Adjuvante no gerenciamento da dor aguda após lesão

<b>Rephyll®</b>	250mg
Excipiente	qsp...1 cápsula

**Uso:** ingerir 1 cápsula 2 vezes ao dia, por 10 dias, em seguida tomar 1 cápsula ao dia por mais 20 dias, ou conforme orientação do prescritor.

### Adjuvante no gerenciamento da dor articular

<b>Rephyll®</b>	200mg
PEA	200mg
Colágeno Tipo II	20mg
Excipiente	qsp...1 cápsula

**Uso:** ingerir 1 dose de 12 em 12 horas ou conforme orientação do prescritor.

### Adjuvante anti-inflamatório para sarcopenia

<b>Rephyll®</b>	250mg
MoriKol®	500mg
Metionina	30mg
Lisina	60mg
Treonina	30mg
Leucina	120mg
Isoleucina	80mg
Valina	100mg
Excipiente	qsp...1 cápsula

**Uso:** ingerir 1 dose 2 vezes ao dia, ou conforme orientação do prescritor.

### Adjuvante no alívio da dor e melhora da cognição

<b>Rephyll®</b>	250mg
Citicolina	300mg
L. Theanina	200mg
Astaxantina	5mg
Excipiente	qsp...1 cápsula

**Uso:** ingerir 1 dose 2 vezes ao dia, ou conforme orientação do prescritor.

# Ficha técnica

## Principais benefícios

- Adjuvante no gerenciamento da dor crônica/inflamatória
- Adjuvante no gerenciamento da dor neuropática
- Adjuvante no gerenciamento de dores reumáticas
- Adjuvante no gerenciamento da dor muscular tardia (DOMS)
- Adjuvante no gerenciamento da dor "pós-lesão" em atletas
- Ausência de toxicidade
- Ausência de efeitos colaterais
- Não causa dependência

## Informações técnicas

**IUPAC:** (1R, 4E, 9S)-4,11,11-trimethyl-8-methylidenebicyclo[7.2.0] undec-4-ene.

## Informações farmacotécnicas

O pó de REPHYLL® não deverá sofrer trituração, apenas homogeneização/mistura simples com outros ativos ou excipientes.

## Uso recomendado

**USO Interno / 500 mg ao dia**

(Pode ser dividido em 2 doses)

## Referências bibliográficas

- ALY, E.; KHAJAH, M. A.; MASOCHA, W. Beta-Caryophyllene, a CB2-Receptor-Selective Phytocannabinoid, Suppresses Mechanical Allodynia in a Mouse Model of Antiretroviral-Induced Neuropathic Pain. **Molecules**, vol. 25, n. 1, 2019.
- AMALRAJ, A. *et al.* Preparation and Characterization of Liposomal  $\beta$ -Caryophyllene (Rephyll®) by Nanofiber Weaving Technology and Its Effects on Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS) in Humans: A Randomized, Double-Blinded, Crossover-Designed, and Placebo-Controlled Study. **ACS Omega**, vol. 5, n. 37, p. 24045-24056, 2020.
- AMERI, A. The effects of cannabinoids on the brain. **Prog. Neurobiol.**, vol. 58, n. 4, p. 315-348, 1999.
- COOPER, Z. D.; HANEY, M. Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. **Addiction Biology**, vol. 13, n. 2, p. 188-195, 2008.
- DENNIS, M. *et al.* Changing the focus: the case for recognizing and treating Cannabis use disorders. **Addiction**, vol. 97, n. 1, p. 14-15, 2002.
- DI MARZO, V.; BISOGNO, T.; PETROCELLIS, L. Endocannabinoids: new targets for drug development. **Curr. Pharm. Des.**, vol. 6, n. 13, p. 1361-1380, 2000.
- FATTORE, L. *et al.* Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. **Mol. Cell. Endocrinol.**, vol. 286, n. 1, p. 97-107, 2008.
- FIDYT, K. *et al.*  $\beta$ -caryophyllene and  $\beta$ -caryophyllene oxide—natural compounds of anticancer and analgesic properties. **Cancer Medicine**, vol. 5, n. 10, p. 3007-3017, 2016.
- FINE, P. G.; ROSENFELD, M. J. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. **Rambam Maimonides Medical Journal**, vol. 4, n. 4, 2013.
- FRANCOMANO, F. *et al.* Beta-Caryophyllene: A Sesquiterpene with Countless Biological Properties. **Applied Sciences**, vol. 9, n. 24, 2019.
- GUINDON, J.; HOHMANN, A. G. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. **Br. J. Pharmacol.**, vol. 153, n. 2, p. 319-334, 2008.
- GUINDON, J.; HOHMANN, A. G. The endocannabinoid system and pain. **CNS Neurol. Disord. Drug Targets**, vol. 8, n. 6, p. 403-421, 2009.
- HÄUSER, W. *et al.* Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine - An Overview of Systematic Reviews and Prospective Observational Studies. **Dtsch Arztebl Int.**, vol. 114, n. 38, p. 627-634, 2017.
- HAZEKAMP, A. Cannabis: extracting the medicine. **Universiteit Leiden**. Netherlands, 2007.
- HOWLETT, A. C. *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. **Pharmacological Reviews**, vol. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.
- IBRAHIM, M. M. *et al.* CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, vol. 102, n. 8, p. 3093-3098, 2005.

- JENSEN, B. *et al.* Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence. **Current Pain and Headache Reports**, vol. 19, n. 50, 2015.
- KATSUYAMA, S. *et al.* Involvement of peripheral cannabinoid and opioid receptors in  $\beta$ -caryophyllene-induced antinociception. **European journal of pain**, vol. 17, n. 5, p. 664-675, 2013.
- KATSUYAMA, S. *et al.* Local Peripheral Effects of  $\beta$ -Caryophyllene through CB2 Receptors in Neuropathic Pain in Mice. **Pharmacology & Pharmacy**, vol. 3, p. 397-403, 2012.
- PACHER, P.; BATKAI, S.; KUNOS, G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacol Rev.**, vol. 58, n. 3, p. 389-462, 2006.
- PAIVA, E. S. *et al.* Manejo da Dor. Atualização em Reumatologia. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 46, n. 4, p. 292-296, 2006.
- PHAN, N. Q. *et al.* Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. **JGDG.**, vol. 8, n. 2, p. 88-91, 2010.
- QUINTANS-JÚNIOR, L. J. *et al.*  $\beta$ -caryophyllene, a dietary cannabinoid, complexed with  $\beta$ -cyclodextrin produced anti-hyperalgesic effect involving the inhibition of Fos expression in superficial dorsal horn. **Life Sci.**, vol. 149, p. 34-41, 2016.
- SEGATAB, G. C. *et al.* Antiallodynic effect of  $\beta$ -caryophyllene on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. **Neuropharmacology**, vol. 125, p. 207-219, 2017.
- TREEDE, R. D. *et al.* A Classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, vol. 156, n. 6, 1003-1007, 2015.
- VANDREY, R.; HANEY, M. Pharmacotherapy for Cannabis dependence: how close are we? **CNS Drugs**, vol. 23, n. 7, p. 543-553, 2009.
- ZEIGER, J. S. *et al.* Cannabis use in active athletes: Behaviors related to subjective effects. **PLoS ONE**, vol. 14, n. 6, 2019.