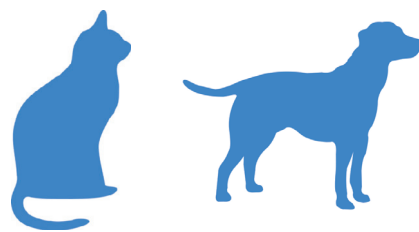


Impiego dei derivati della cannabis per il trattamento del dolore nel cane e nel gatto: revisione narrativa



A partire dalla scoperta del sistema endocannabinoide e sulla base delle evidenze empiriche osservate negli animali da compagnia circa gli effetti terapeutici conseguenti alla somministrazione di cannabinoidi esogeni (fitocannabinoidi) in diverse condizioni patologiche, sono stati avviati numerosi studi con l'obiettivo di individuare l'espressione e la distribuzione dei recettori cannabinoidi in organi e tessuti sani e patologici di cane e gatto. Parallelamente, le ricerche si sono concentrate sulla definizione delle interazioni tra fitocannabinoidi e tali recettori, nonché sulla valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di formulazioni a base di derivati della *Cannabis*, prevalentemente contenenti cannabidiolo, nelle specie canina e felina. La presente revisione narrativa si prefigge di offrire una panoramica aggiornata della letteratura scientifica finora pubblicata con particolare riferimento ai risultati conseguenti all'impiego dei derivati della *Cannabis* per il trattamento del dolore acuto e cronico nel cane e nel gatto. Una conoscenza approfondita di questi aspetti è fondamentale per un impiego clinico *evidence-based* dei derivati della *Cannabis* nel trattamento di condizioni dolorose in entrambe le specie.



Federica Bubini Regini¹
Med Vet, libero professionista



Alessandra Di Salvo²
CTF, PhD in Farmacologia e tossicologia veterinaria, professore associato



Giorgia della Rocca²
Med Vet, professore associato

INTRODUZIONE

La Canapa, o *Cannabis*, è una pianta contenente una serie di principi attivi, usata empiricamente per secoli per i suoi poteri terapeutici e ricreativi. È stata proprio la consapevolezza dei numerosi effetti che questa pianta produce sull'organismo a stimolare negli ultimi decenni la ricerca in merito all'esistenza di un sistema endogeno pre-costituito con cui i principi attivi contenuti nella *Cannabis* possano interagire. Si è arrivati così alla scoperta del *sistema endocannabinoide*, un sistema endogeno complesso

che si rende responsabile della modulazione di una serie di importanti funzioni omeostatiche dell'organismo. A tale scoperta sono seguiti numerosi studi volti a definire se e come i principi attivi contenuti nella *Cannabis* interagiscano effettivamente con esso: è stato così dimostrato scientificamente che tali principi attivi, da soli

¹Libero professionista, Venezia, Italia

²Centro di ricerca sul Dolore Animale (CeRiDA), Dipartimento di medicina Veterinaria, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

*Corresponding author: giorgia.dellarocca@unipg.it

Ricevuto: 15/12/25 - Accettato: 20/02/2026

I derivati della Cannabis vengono utilizzati nel trattamento di svariate patologie che non rispondono ai trattamenti convenzionali.

o come fitocomplesso, sono in grado di modulare numerosi processi fisiologici e patologici¹.

In medicina umana, l'impiego di formulazioni contenenti i vari principi attivi contenuti nella *Cannabis* viene effettuato da qualche decennio, con un certo successo nel trattamento di patologie che non rispondono ai trattamenti convenzionali (come patologie che implicano spasticità associata a dolore, dolore cronico con particolare riferimento al dolore neurogeno, alcune forme di epilessia, nausea, vomito e anoressia conseguenti a HIV e problemi oncologici e al loro trattamento, ansia e insonnia)¹. In medicina veterinaria, la considerazione dei derivati della *Cannabis* per scopi terapeutici è emersa alcuni anni fa. Le possibili applicazioni includono la gestione del dolore (con particolare riferimento a quello osteoarticolare, neuropatico e oncologico), patologie neurologiche (in particolare epilessia e stati ansiosi), problemi gastrointestinali, malattie dermatologiche e problematiche oncologiche². Con la crescente consapevolezza del potenziale terapeutico dei derivati della *Cannabis* in medicina veterinaria e la legalizzazione dell'uso dei cannabinoidi in alcuni Stati, veterinari e proprietari di animali domestici stanno sempre più esplorando i prodotti a base di cannabinoidi per i loro animali da compagnia^{3,4}.

La presente revisione narrativa si propone di riassumere, dopo una breve introduzione sul sistema endocannabinoide e sulla *Cannabis* e i suoi principi attivi, i risultati degli studi finora condotti circa presenza di recettori, efficacia e tollerabilità dei derivati della *Cannabis* nel cane e nel gatto, con specifico riferimento al loro ruolo terapeutico nel controllo del dolore.

IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Il sistema endocannabinoide (SEC) è una rete di segnalazione sofisticata e intricata coinvolta in diversi processi biologici, sia nei tessuti neurali che in quelli non neurali. È stato descritto come un sistema che mantiene l'equilibrio omeostatico in risposta a fattori ambientali e condizioni di stress metabolico⁵.

Il SEC può essere definito concettualmente come un network comprendente recettori cannabinoidi, ligandi (endocannabinoidi), enzimi responsabili della sintesi e del catabolismo degli endocannabinoidi e geni che codificano per queste proteine^{6,7}.

I recettori cannabinoidi sono molteplici e principalmente rappresentati da: recettori accoppiati a proteine G (*G protein-coupled receptors* - GPCRs) quali CB1, CB2, GPR55,

GPR119 e GPR18, che sono proteine transmembrana con un legame extracellulare; recettori *Transient Receptor Potential Vanilloid* (TRPV) 1, 2, 3, 4, anch'essi localizzati a livello di membrana plasmatica ma dotati di siti di legame intracellulari; recettori *Peroxisome Proliferator-Activated* (PPARs), situati all'interno della cellula, attraverso i quali i cannabinoidi possono regolare l'espressione genica⁸. Il recettore CB1 è stato descritto anche a livello di membrana mitocondriale⁹. La capacità di interagire con vari recettori attivando differenti vie di segnalazione intracellulare (Figura 1) è considerata la base dei diversi effetti, a volte opposti, dei vari cannabinoidi⁹.

Tra i principali endocannabinoidi si ricordano l'anandamide (AEA), il 2-Arachidonoilglicerolo (2-AG) e il paracannabinoide palmitoiletanolamide².

Denominato anche «endocannabinoide», questo sistema svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento delle funzioni omeostatiche dell'organismo, esibendo effetti antiossidanti, ipotensivi, immunosoppressivi, antinfiammatori e antidolorifici^{10,11}. La distribuzione dei recettori dei cannabinoidi nel cervello suggerisce un suo coinvolgimento fisiologico nel controllo del movimento, del sonno, dell'appetito, nell'inibizione dell'apprendimento e della memoria, nella regolazione dello stato emotivo e nella neuroprotezione; inoltre, il SEC influenza la funzione vasomotoria, la fertilità e persino la proliferazione delle cellule tumorali¹¹.

L'endocannabinoide è l'insieme di recettori, ligandi (endocannabinoidi), enzimi di sintesi e di degradazione e geni che codificano per queste proteine.

Sistema endocannabinoide e dolore

Sicuramente, una delle principali attività del sistema endocannabinoide risiede nella modulazione inibitoria del dolore, grazie agli effetti antinocicettivi ed antiiperalgici che tale sistema esplica a livello periferico, spinale e soprasspinale¹. Perifericamente, gli endocannabinoidi molto verosimilmente interagiscono con i recettori CB1 posti sulle fibre afferenti primarie riducendone la depolarizzazione, e con i recettori CB2 localizzati sui mastociti inibendone la degranolazione. A livello spinale, interagendo con i recettori cannabinoidi presenti a livello di neuroni, mastociti e glia, gli endocannabinoidi determinano riduzione del rilascio di glutammato, del *firing* dei neuroni di proiezione, della degranolazione mastocitaria e dell'attivazione gliale. Inoltre, a questo livello sembra che gli endocannabinoidi possano modulare l'attività del sistema spinale noradrenergico ed oppioide. Infine, le azioni soprasspinali degli endocannabinoidi si traducono, attraverso l'interazione con i recettori CB1 a livello di so-

stanza grigia periacquiduttale, midollo rostroventrale, alcune aree del talamo, amigdala e nucleo A5 noradrenergico, nell'attivazione del controllo inibitorio discendente (oppioidergico e noradrenergico) del dolore ¹.

La Cannabis

La Canapa, o *Cannabis*, è un genere di piante angiosperme a ciclo annuale appartenente alla famiglia delle *Cannabaceae*, caratterizzata dalla presenza di tricomi, escrescenze di natura ghiandolare responsabili della secrezione di una caratteristica sostanza resinosa contenente i metaboliti della pianta. Tali metaboliti possono variare per rapporto e concentrazioni in base alla linea genetica considerata e concorrono a formare il cosiddetto *fitocomplesso*, ovvero l'insieme dei principi attivi di una pianta ¹. È proprio la naturale combinazione di questi diversi principi attivi che globalmente conferisce alla pianta le specifiche proprietà terapeutiche per cui viene utilizzata: i principi attivi presi singolarmente, infatti, possono rivelarsi meno efficaci o con effetti diversi da quelli della pianta nel suo complesso. Nel caso della *Cannabis*, il fitocomplesso è costituito da più di 800 molecole, alcune delle quali sono rappresentate da fitocannabinoidi, terpeni e terpenoidi, flavonoidi e clorofille. Se assunto da solo, un qualsiasi composto farmacologicamente attivo contenuto nelle

piante di *Cannabis* potrà determinare un particolare tipo di effetto. Se assunti contemporaneamente, invece, ciascun composto agirà come parte integrante di un sistema più grande e complesso, in cui i vari effetti si bilanceranno a vicenda. Questi composti, insieme, possono dunque offrire potenzialità che vanno ben oltre le loro singole proprietà, e questa sinergia data dalle varie componenti prende il nome di *"effetto entourage"* ¹. Le proporzioni relative di ciascun componente della *Cannabis* sono responsabili degli effetti farmacologici e dei possibili eventi avversi associati ad una particolare varietà di pianta ¹.

La pianta di Cannabis contiene il fitocomplesso, ovvero l'insieme di fitocannabinoidi, terpeni e terpenoidi, flavonoidi, clorofille tanto altro.

I fitocannabinoidi rappresentano sicuramente i principi attivi più studiati. La loro percentuale varia notevolmente a seconda della varietà genetica di *Cannabis*, della parte della pianta considerata (si ritrovano essenzialmente nelle infiorescenze e nelle foglie apicali) e delle differenti condizioni di coltivazione. Le diverse varietà genetiche possono contenere percentuali anche molto variabili di cannabinoidi, in particolare di 9-tetraidro-

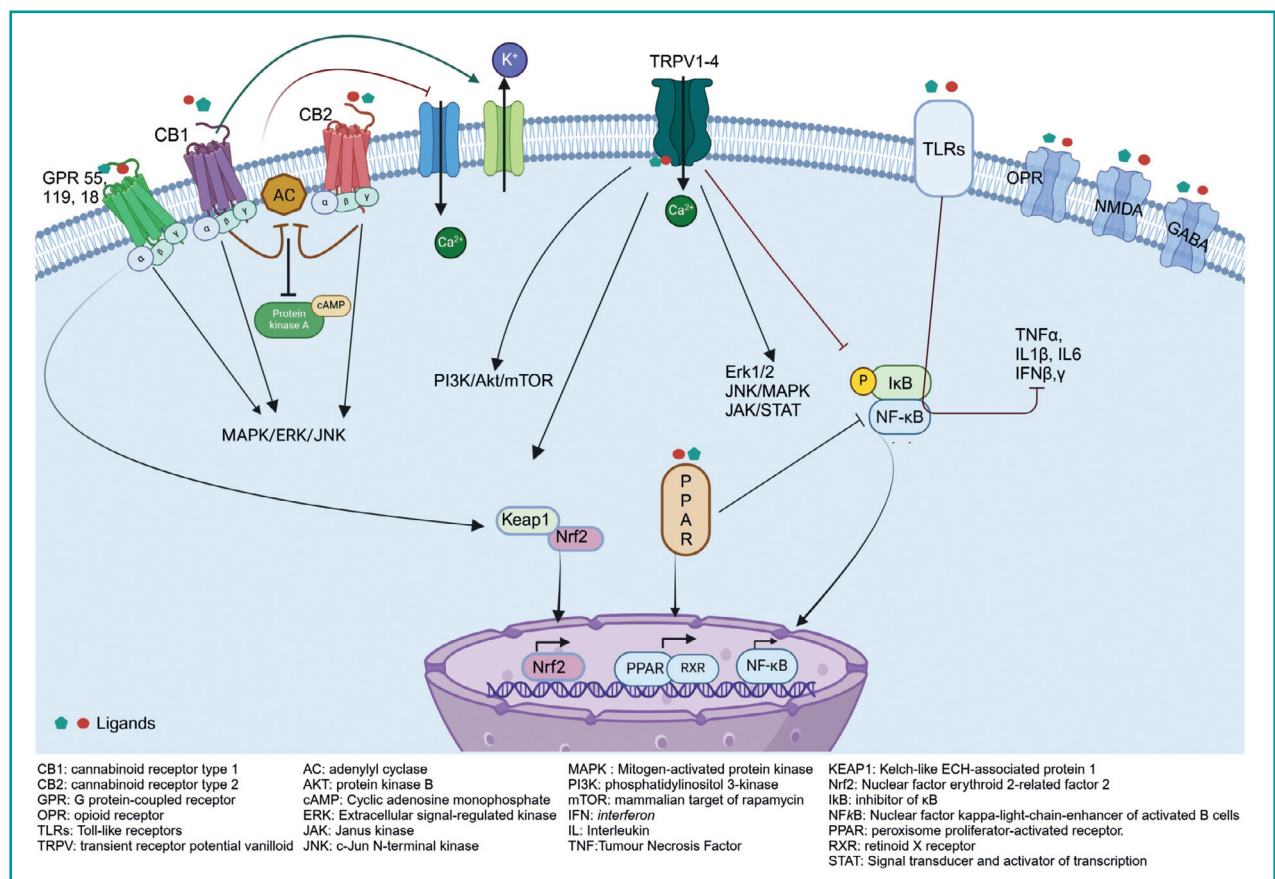


Figura 1 - Rappresentazione schematica dei recettori cannabinoidi e delle vie di trasduzione del segnale².

cannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD), che possono andare da meno dello 0,5% a più del 20%¹.

Il THC è il componente psicoattivo/stupefacente della pianta di *Cannabis*. Il CBD rappresenta invece il composto dotato di minori proprietà psicoattive e di nulla attività stupefacente. Inoltre, anche altri composti attivi sono stati estratti da diverse specie di *Cannabis*, tra cui cannabigerolo (CBG), cannabigerovarina (CBGV), cannabicromene (CBC), cannabielsoina (CBE), cannabicicolo (CBL), cannabinolo (CBN), (CBC), cannabinodiolo (CBND), cannabitriolo (CBT), cannabidivarina (CBDV), tetraidrocannabivarina (THCV), così come i loro analoghi (come 8-THC e 10-THC, tra gli altri), i loro derivati acidi (THCA, CBDA, CBGA, CBGVA, CBCA, CBDVA, ecc.) e altri cannabinoidi minori, terpeni (es. mircene, limonene, cariofillene, humulene, ecc.) e flavonoidi (es. cannaflavina, quercetina, campferolo, ecc.)².

Sebbene strutturalmente molto simili, CBD e THC pre-

sentano meccanismi d'azione diversi: il THC è un agonista parziale dei recettori CB1 e CB2 con interazione diretta; il CBD ha un'affinità più bassa per entrambi i recettori ed esercita una modulazione allosterica negativa indiretta dei recettori CB, il che spiegherebbe il suo effetto psicoattivo trascurabile; esso inoltre interagisce anche con altri recettori e sistemi oltre ai recettori cannabinoidi¹².

In tabella 1 è riportata una sintesi dei meccanismi d'azione e degli effetti noti dei principali cannabinoidi¹³.

STUDI SCIENTIFICI SU PRESENZA DI RECETTORI, EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEI DERIVATI DELLA CANNABIS NEL CANE E NEL GATTO

Sulla base delle numerose evidenze empiriche relative agli effetti terapeutici dei derivati della Cannabis negli ani-

Tabella 1 - Sintesi dei meccanismi d'azione noti e degli effetti dei principali fitocannabinoidi³.

Frequenti	Possibili
Fitocannabinoidi THC	Principali meccanismi d'azione ed effetti Agisce come agonista parziale sia sui recettori CB1 che CB2. Interagisce anche con i recettori TRPV1, PPAR γ e GPR55, ampliando ulteriormente il suo potenziale terapeutico. Il THC modula la percezione del dolore attraverso l'attivazione di CB1 nel sistema nervoso centrale e nei tessuti periferici e fornisce effetti antinfiammatori tramite l'attivazione di CB2. Queste proprietà combinate rendono il THC efficace nella gestione del dolore infiammatorio e neuropatico.
THCA	È il precursore acido non psicoattivo del. Non si lega ai recettori CB1 o CB2, ma agisce tramite l'inibizione della lipossigenasi e della COX e dunque influisce sul processo infiammatorio. THCA può anche interagire con i recettori TRPV e PPAR. Le potenziali applicazioni in terapia del dolore del THCA includono il suo utilizzo come antinfiammatorio.
CBD	Si lega ai CB1 esercitando azione allosterica negativa; uno degli effetti più interessanti di questo meccanismo è la riduzione degli effetti psicoattivi del THC. Si lega debolmente al CB2 e sembra agire come un agonista inverso, il che porta ad alcuni dei suoi effetti antinfiammatori. La moltitudine di interazioni recettoriali gli è valsa la definizione di molecola «promiscua»; attraverso le sue numerose azioni in più siti, è stato dimostrato che il CBD ha anche efficacia nel gestire condizioni infiammatorie croniche come l'osteoartrite.
CBDA	Precursore acido del CBD, se ne distingue per la modalità di azione in quanto inibisce la COX-2 e quindi ha effetti antinfiammatori. Le sue potenziali applicazioni terapeutiche sono in fase di studio.
CBG	Precursore della maggior parte dei fitocannabinoidi, interagisce con il sistema endocannabinoide come agonista parziale dei recettori CB1 e CB2, con effetti anche sui canali TRP e PPAR γ , suggerendo tra le altre, applicazioni nel dolore e nell'infiammazione.
CANNABICROMENE (CBC)	Presenta interazione minima con i recettori CB1 e CB2, ma attivando i canali TRP determina effetti antinfiammatori e antinocicettivi. Sembra possa agire in sinergia con il THC per ridurre l'infiammazione e inibire la degradazione dell'anandamide e quindi agendo positivamente anche sul controllo del dolore.
CANNABINOL (CBN)	Si lega debolmente ai recettori CB1 e CB2 ed è meglio conosciuto per le sue proprietà sedative; tuttavia, mostra anche effetti neuroprotettivi e antinfiammatori, tra gli altri.
CANNABIDIVARINA (CBDV) E TERAIDROCANNABIDIVARINA(THCV)	CBDV interagisce con i canali TRP, mostrando proprietà anticonvulsivanti. THCV interagisce con i recettori CB1 in modo dose-dipendente, agendo come un antagonista a basse dosi e come un agonista a dosi più elevate, e mostra attività di agonista parziale al CB2. Può sopprimere l'appetito, migliorare la sensibilità all'insulina e modulare il metabolismo energetico.

mali da compagnia, con particolare attenzione a quelli analgesici, e nella prospettiva di un loro possibile impiego clinico in medicina veterinaria supportato da dati scientifici, negli ultimi quindici anni sono stati avviati diversi studi nelle specie canina e felina. Tali ricerche hanno avuto l'obiettivo di dimostrare la presenza dei recettori cannabinoidi, nonché di valutarne l'efficacia e la tollerabilità in queste specie.

Localizzazione dei recettori cannabinoidi nel cane e nel gatto

Diversi studi¹⁴⁻³⁴ si sono concentrati sull'identificazione e la localizzazione dei recettori dei cannabinoidi in varie specie animali, nell'ottica di gettare le basi per un potenziale ruolo terapeutico dei derivati della *Cannabis* in medicina veterinaria. La Tabella 2 sintetizza la localizzazione dei recettori dei cannabinoidi nei diversi tessuti e cellule di cani e gatti. La presenza di recettori in aree del corpo deputate al controllo del dolore suggerisce un loro coinvolgimento fisiologico nella modulazione di stati algici.

Efficacia e tollerabilità dei derivati della cannabis nei cani e nei gatti

Di seguito vengono riportati gli studi volti a valutare l'efficacia e la tollerabilità dei derivati della *Cannabis* nella gestione del dolore nel cane e nel gatto.

Cane

L'efficacia e la sicurezza dei derivati della *Cannabis* (essenzialmente CBD) nel trattamento del dolore cronico sono state testate in tredici studi, mentre cinque studi hanno riguardato l'uso del CBD in condizioni dolorose acute.

Dai risultati di tre studi clinici randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco con disegno crossover, condotti per valutare gli effetti terapeutici di diverse formulazioni di *Cannabis* contenenti principalmente CBD in cani affetti da dolore cronico da osteoartrite (OA), emerge un quadro complessivamente favorevole: in particolare, il CBD si è dimostrato in grado di ridurre significativamente il dolore e di aumentare l'attività locomotoria, contribuendo così ad un miglioramento della qualità della vita degli animali trattati³⁵⁻³⁷. Tuttavia, in un altro studio clinico crossover in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto sempre su pazienti con dolore da OA, non sono state notate differenze tra i gruppi per nessuna delle misure di *outcome* registrate³⁸. Questa discrepanza potrebbe essere ascrivibile alle differenze nelle formulazioni e nelle vie di somministrazione utilizzate nei vari studi citati, che potrebbero aver influenzato i risultati ottenuti, non consentendone il confronto.

Oltre agli studi di cui sopra, due studi pilota^{39,40}, uno studio osservazionale non in cieco⁴¹ e due casi clinici^{42,43},

Tabella 2 - Localizzazione dei recettori dei cannabinoidi nel cane e nel gatto.

Localizzazione	Tipo di recettore	Rif.
Cane		
SNC	CB1	14-18
SNP	CB1, CB2, TRPV1, GPR55, PARR α	
Cellule immunitarie	CB1, CB2	16, 19
Pelle	CB1, CB2, GPR55, TRPV1, TRPA1, PPAR	20-23
Tratto gastroenterico	CB1, CB2, GPR55, PPAR α	24
Articolazioni dell'anca e del ginocchio	CB1, CB2, GPR55	25
Mastocitoma	CB1, CB2	26
Ghiandole salivari	CB1	27
Embrione	CB1	28
Gatto		
Pelle	CB1, CB2; PPAR	29
Mucosa orale	CB1, CB2, GPR55, TRPA1	30
Tratto gastroenterico	CB1, CB2, GPR55, TRPA1	31.
Cellule muscolari lisce arteriose	CB1	32
Ovario e ovidutto	CB1	33
Membrana sinoviale femoro-patellare	CB1	34

SNC: sistema nervoso centrale; SNP: sistema nervoso periferico; CB1: cannabinoid receptor type 1; CB2: cannabinoid receptor type 2; GPR55 and GPR3: G protein-coupled receptor 55 and 3; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor; TRPV1: transient receptor potential vanilloid 1; TRPA1: transient receptors potential ankyrin 1.

tutti condotti in cani con dolore da OA, hanno riportato gli effetti terapeutici positivi della somministrazione di CBD sul dolore e sulla locomozione. Più recentemente è stato pubblicato uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, su cani di proprietà con dolore cronico (la cui origine non è stata specificata) trattati con olio di canapa: i risultati ottenuti hanno mostrato una diminuzione dei punteggi del dolore e dei livelli plasmatici di citochine proinfiammatorie⁴⁴. Un altro studio prospettico in doppio cieco, crossover, controllato con placebo ha valutato l'efficacia del CBD con o senza FANS in cani con problemi di mobilità, indicando un effetto positivo del CBD sul dolore e sulla funzione locomotoria⁴⁵. In un altro studio randomizzato, controllato con placebo e doppio cieco, la supplementazione di CBD in associazione a olio di krill ha migliorato la condizione di OA del ginocchio⁴⁶. Di recentissima pubblicazione è uno studio volto a verificare l'efficacia di una combinazione di CBD e CBG entrambi al 15%, con livelli di THC inferiori allo 0,2%, mircene allo 0,3% ed estratto alcolico di artiglio del diavolo, vs placebo, sul dolore cronico di cani affetti da OA grave. Dai risultati si evince un miglioramento del dolore attestato dalla riduzione dei punteggi di dolore, nonché dello stato ossidativo e infiammatorio; inoltre è stato osservato un miglioramento della zoppia, del disagio durante la manipolazione e la palpazione, del range di movimento e del gonfiore articolare⁴⁷.

Informazioni più dettagliate sugli studi di efficacia, con riferimento anche alla tollerabilità, dei derivati della *Cannabis* in cani affetti da dolore persistente sono riportate in Tabella 3.

Numerosi studi hanno confermato l'efficacia e la sicurezza dei derivati della Cannabis (essenzialmente CBD) nel trattamento del dolore cronico nel cane.

Per quanto riguarda gli studi sull'efficacia dei derivati della *Cannabis* nel dolore acuto, i risultati che emergono dagli studi pubblicati sono contrastanti, sicuramente a ragione delle diverse condizioni patologiche che sono state oggetto della ricerca. Due studi randomizzati, controllati con placebo e in doppio cieco hanno valutato l'efficacia sul dolore post-operatorio acuto dopo intervento di osteotomia di livellamento del piatto tibiale (TPLO) rispettivamente di un olio di canapa ricco di CBD/CBDA⁴⁸ e di un estratto di *Cannabis* contenente CBD e THC in rapporto di 20:1⁴⁹. In entrambi i casi non si sono rilevate differenze statisticamente significative tra il gruppo trattato e il placebo circa analgesia e funzione motoria. Altri due studi randomizzati e controllati con placebo

hanno analizzato, utilizzando due differenti *outcome*, gli effetti sulla risposta nocicettiva di un trattamento con CBD da solo o associato a meloxicam in cani sottoposti ad intervento di ovarioisterectomia. In entrambi i casi è stato osservato che la monoterapia con CBD fornisce un effetto analgesico simile al meloxicam da solo o alla combinazione meloxicam/CBD^{50,51}.

Recentemente è stata anche dimostrata una riduzione del 23% della dose di propofol necessaria per l'induzione in cani trattati con un estratto di *Cannabis* a prevalente concentrazione di CBD rispetto a un gruppo placebo, indicando che i fitocannabinoidi potrebbero rappresentare un'opzione aggiuntiva in anestesia⁵².

Informazioni più dettagliate sugli studi di efficacia, con riferimento anche alla tollerabilità, dei derivati della *Cannabis* in cani affetti da dolore acuto sono riportate in Tabella 4.

Gatto

Ad oggi, il numero di pubblicazioni riguardanti l'uso dei derivati della *Cannabis* nei gatti è ancora piuttosto limitato. Tuttavia, l'interesse crescente per l'impiego della *Cannabis* anche in questa specie sta dando nuovi input alla ricerca.

Relativamente all'efficacia, è del 2020 una delle prime segnalazioni di trattamento di un caso di sarcoma oculare in un gatto; la terapia con olio di *Cannabis* ha indotto una rapida risoluzione dei sintomi correlati alla patologia oncologica, con riduzione dell'infiammazione nell'area tumorale, diminuzione del dolore e ritorno alle abitudini precedenti all'insorgenza della patologia⁵³. Altre informazioni derivano da uno studio controllato con placebo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del CBD per la gestione del dolore nella gengivostomatite cronica felina (*Feline Chronic Gengivostomatitis* - FCGS)⁵⁴, e da un caso clinico su un gatto con dolore da OA⁵⁵. Nel primo studio, il CBD è stato somministrato per via orale nell'ambito di un trattamento multimodale (che includeva butorfanolo e meloxicam) in gatti con FCGS sottoposti a estrazioni dentali parziali o totali. L'intervento è stato positivamente associato a un miglioramento del punteggio dello *Stomatitis Disease Activity Index* (SDAI) e a un netto sollievo dal dolore orale dopo l'intervento chirurgico, utilizzando la *Composite Orofacial Pain Scale - Canine/Feline* (COPS-C/F)⁵⁴. Nel caso clinico di un gatto affetto da OA e trattato con un prodotto *full spectrum*¹, il dolore valutato con il *Feline Musculoskeletal Pain Index* (FMPI) è diminuito di 8 punti, da 13 il giorno 0 (prima del trattamento) a 5 punti il giorno 30⁵⁵.

¹ *Full spectrum*: indica che nella formulazione è rappresentata tutta la gamma di principi attivi (cannabinoidi - incluso il THC -, terpeni, flavonoidi, ecc.), caratteristici della varietà di *Cannabis* utilizzata.

Piuttosto recente è la segnalazione dell'utilizzo della *Cannabis* in un protocollo di terapia palliativa in un gatto con neoplasia avanzata caratterizzata da una neoformazione mediastinica. All'esame fisico, il gatto presentava inoltre anomalie scheletriche significative, nanismo, grave opacità corneale e artrite severa con quasi assente flessibilità articolare. In questo paziente è stata utilizzata una formulazione caratterizzata da un rapporto di 4:1 di CBD e THC, che conteneva anche cannabinoidi minori insieme al 2% di β -cariofillene e 1% ciascuno di α -pinene e linalolo. Tale formulazione *full spectrum* è stata ben tollerata in questo studio e ha favorito la risoluzione dei segni clinici correlati al cancro per 6 mesi, e una attenuazione del dolore relativo all'osteoartrosi e alle anomalie scheletriche⁵⁶.

Gli studi sui derivati della Cannabis nella specie felina sono ancora limitati, ma comunque attestano per una loro efficacia nel controllo del dolore.

Infine, al momento risulta disponibile un unico studio circa l'efficacia analgesica (e sedativa) del CBD in corso di dolore acuto derivante da intervento di ovarioisterectomia: il CBD ha aumentato la sedazione preoperatoria e ridotto il fabbisogno analgesico intraoperatorio, tuttavia con minime evidenze di benefici analgesici postoperatori rispetto al placebo⁵⁷.

Informazioni più dettagliate sugli studi di efficacia, con riferimento anche alla tollerabilità, dei derivati della *Cannabis* in gatti affetti da dolore persistente e acuto sono riportate in Tabella 5.

FORMULAZIONI A BASE DI DERIVATI DELLA CANNABIS

Stante la normativa vigente, per gli animali di interesse veterinario ad oggi è possibile prescrivere formulazioni galeniche a base di solo CBD o di estratti oleosi o resine ottenuti da infiorescenze di diverse varietà genetiche di *Cannabis medica*².

Nello specifico, è possibile prescrivere:

- Olio di CBD puro di grado farmaceutico (contiene solo CBD, quindi non si sfrutta l'effetto *entourage* dato dal fitocomplesso);
- Capsule di CBD puro di grado farmaceutico (con-

tengono solo CBD, quindi non si sfrutta l'effetto *entourage* dato dal fitocomplesso);

- Oleoliti ottenuti per estrazione da infiorescenze di *Cannabis medica (Full spectrum)*;
- Resina ottenuta per estrazione da infiorescenze di *Cannabis medica (Full Spectrum)* (sfruttata meno frequentemente per l'elevata concentrazione di fitocannabinoidi che la rende poco maneggevole per i pazienti veterinari);
- Estratti industriali di *Cannabis medica*, soluzioni oleose già titolate in THC e/o CBD e pronte all'uso previa riconfezionamento ed eventualmente diluizione.

Per quanto riguarda le formulazioni a base di solo CBD, queste vengono allestite estemporaneamente (dietro presentazione di ricetta medica) presso laboratori galenici di farmacie autorizzate, e prevedono una semplice diluizione in olio (di cocco o di oliva) di CBD puro di grado farmaceutico, che può essere naturale (estratto dalla *Cannabis* - considerato stupefacente o non stupefacente a seconda della promulgazione di svariati decreti di legge, ordinanze, sentenze del TAR che si sono avvicinati negli anni) o sintetico (creato in laboratorio - non stupefacente).

Anche gli oleoliti e le resine vengono allestiti estemporaneamente in farmacia a partire da infiorescenze essiccate di *Cannabis* che vengono sottoposte a determinati procedimenti estrattivi. In Italia tali infiorescenze vengono per la maggior parte importate (prevalentemente da Olanda e Spagna), e una quota minoritaria viene prodotta presso l'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze. Le diverse varietà di *Cannabis* prescrivibili ad uso medicinale si distinguono tra loro principalmente per la percentuale di THC e CBD; differenti sono anche i titoli in cannabinoidi minori e terpeni (profilo terpenico). In virtù della presenza di THC, tali formulazioni sono annoverate come stupefacenti.

Ad oggi le varietà disponibili nel nostro Paese sono le seguenti:

- Bedrocan (THC 22%, CBD < 1%) Prov. Olanda
- Bediol (THC 6.3%, CBD 8%) Prov. Olanda
- Bedica (THC 14%, CBD < 1%) Prov. Olanda
- Bedrobinol (THC 13.5 %, CBD 1%) Prov. Olanda
- Bedrolite (THC <1%, CBD 7.5%) Prov. Olanda
- Linneo (THC 17-26%, CBD < 1%) Prov. Spagna
- FM2 (THC 7.5-8%, CBD 8-12%) Prov. Italia
- FM1 (THC 13 - 20%, CBD < 1%) Prov. Italia

Trattandosi di un ambito in continua evoluzione, alle varietà citate potranno aggiungersene delle altre, con ulteriori diversi rapporti CBD:THC.

La sempre maggiore richiesta prescrittiva sia in ambito

² *Cannabis medica*: si tratta di un tipo di *Cannabis* che viene prodotta esclusivamente per uso medico; deriva dalle infiorescenze femminili di diverse varietà genetiche (cultivar) di *Cannabis sativa*, e la sua produzione segue norme ben precise (GACP e GMP), che garantiscono qualità e controllo, evitando che la pianta venga in contatto con muffe, batteri, metalli pesanti o altri agenti inquinanti. Ogni varietà genetica contiene concentrazioni diverse di THC e CBD.

Tabella 3 - Sintesi degli studi di efficacia e tollerabilità della Cannabis in cani affetti da dolore persistente.

Disegno dello studio, formulazione, dose, durata del trattamento e n. dei cani reclutati	Efficacia	Tollerabilità	Rif.
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, crossover per valutare l'efficacia analgesica di un olio di canapa a predominanza di CBD (mix uguale di CBD e CBDA, 2 mg/kg per via orale due volte al giorno per quattro settimane) sul sollievo dal dolore correlato all'OA in 16 cani.	Il CBD ha prodotto una significativa diminuzione dei punteggi del dolore misurati con il CBPI e un aumento dei livelli di attività misurati con la scala di attività Hudson alle settimane 2 e 4 durante il trattamento con CBD rispetto al basale (settimana 0) e al placebo.	I proprietari non hanno segnalato effetti collaterali; tuttavia, le analisi biochimico-cliniche hanno mostrato un aumento dell'attività della fosfatasi alcalina (ALP) durante il trattamento con CBD in 9 dei 16 cani trattati.	35
Studio randomizzato controllato con placebo per valutare l'efficacia di una formulazione di olio di CBD puro nell'alleviare il dolore correlato all'OA in 9 cani. Il CBD è stato somministrato per OTM (2 mg/kg di CBD due volte al giorno per 12 settimane), all'interno di un regime farmacologico analgesico multimodale.	La somministrazione OTM di CBD ha migliorato i punteggi del dolore riportati dal proprietario e la qualità della vita dei cani trattati, come misurato con il CBPI.	Ptialismo minimo, sonnolenza e atassia lieve sono stati registrati rispettivamente in 2 e 3 cani nel gruppo trattato con CBD. Non sono stati osservati cambiamenti rilevanti nella conta delle cellule del sangue e nell'analisi biochimica del siero.	36
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco per valutare il potenziale analgesico di diverse dosi e formulazioni di olio di CBD derivato dalla canapa sul dolore correlato all'OA in 20 cani. I cani hanno ricevuto 20 o 50 mg/die di CBD nudo, o 20 mg/die di CBD liposomiale, o placebo, per via orale, per quattro settimane.	Il CBD ha aumentato significativamente la mobilità e ridotto i punteggi del dolore misurati con HCPI in modo dose-dipendente, con il CBD liposomiale che è risultato efficace quanto la dose più elevata di CBD non liposomiale nel migliorare i risultati clinici.	Non sono stati riportati cambiamenti rilevanti nella conta ematica cellulare e nel profilo biochimico dopo i trattamenti.	37
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, crossover per valutare l'efficacia di un olio di canapa a predominanza di CBD (2.5 mg/kg di CBD per via orale due volte al giorno per sei settimane) sul dolore correlato all'OA in 23 cani.	Non sono state osservate differenze tra i gruppi in nessun momento per nessuno degli <i>outcome</i> (analisi obiettiva dell'andatura, conteggio dell'attività e punteggi del dolore misurati con LOAD e CBPI).	Sono stati registrati vomito in 1/24 cani e lieve aumento degli enzimi epatici in 14/24.	38
Studio clinico pilota per valutare l'efficacia terapeutica di una singola iniezione sottocutanea di CBD liposomiale (5 mg/kg) sul dolore da OA in 6 cani. I cani sono stati monitorati per sei settimane dopo il trattamento.	I cani trattati hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto al placebo dei punteggi CBPI, della qualità della vita e dell'attività.	Il principale effetto avverso è stato un lieve gonfiore locale per diversi giorni in 5/6 cani.	39
Studio clinico pilota per valutare l'efficacia di un integratore alimentare contenente CBD, <i>Boswellia serrata</i> e <i>Cucumis melo</i> sul dolore correlato all'OA in 8 cani. La quantità giornaliera di CBD era di circa 2,4 mg/15 kg di peso corporeo per 30 giorni.	Alla fine dello studio è stata registrata una riduzione significativa dei punteggi del dolore misurati con l'HCPI.	Non sono stati osservati effetti avversi.	40
Studio osservazionale non in cieco per valutare l'efficacia di un prodotto a base di olio di canapa a spettro completo a predominanza di CBD (0,3-4,12 mg/kg di CBD per via orale due volte al giorno per 90 giorni) come terapia aggiuntiva (i cani erano sottoposti a terapia analgesica multimodale - agopuntura, laser, nutraceutici, glicosaminoglicano polisolfato e/o gabapentin) sul dolore correlato all'OA in 32 cani.	Trenta cani su 32 hanno mostrato sollievo dal dolore (misurato su una scala da 0 a 10, dove 0 rappresenta nessun dolore e 10 il peggior dolore possibile) e 21/23 cani hanno potuto ridurre o interrompere il gabapentin.	Un aumento dell'attività dell'ALP è stato l'unico effetto avverso rilevato.	41

Tabella 3 - *continua*

Caso clinico di un cane con OA cronica trattato con un olio di canapa purificato con CBD (1 mg/kg per via orale due volte al giorno per 30 giorni).	Il trattamento con CBD ha prodotto analgesia con conseguente miglioramento della mobilità e della qualità della vita del cane.	N.R.	42
Caso clinico di un cane trattato per via sottocutanea con una formulazione di cannabidiolo liposomiale (5 mg/kg) per la gestione del dolore come cura compassionevole. Il cane era cachettico, presentava atrofia muscolare generale, soffriva di artrosi bilaterale dell'anca e del gomito e di forti dolori cervicali e aveva una sospetta neoplasia testicolare e nonostante un trattamento analgesico multimodale era peggiorato rapidamente, con aumento del dolore e diminuzione della funzionalità.	Dopo l'iniezione di CBD, il cane ha mostrato un miglioramento dei punteggi del dolore valutato con il CBPI e con la iVAS, e un aumento dei punteggi di attività fino a 3 settimane dopo l'iniezione.	N.R.	43
Studio in doppio cieco controllato con placebo per valutare l'efficacia di un olio di canapa (contenente 15 mg/ml di cannabinoidi totali - 2 mg di fitocannabinoidi/kg per via orale due volte al giorno per 8 settimane e placebo per le 8 settimane precedenti o successive, a seconda dell'assegnazione del gruppo di cani) in 40 cani con dolore.	L'intervento è stato positivamente associato a una diminuzione dei punteggi del dolore (basati sul CBPI), a una maggiore capacità di salire e scendere le scale e a un miglioramento dell'attività quotidiana. Sono state osservate anche diminuzioni dei livelli plasmatici delle citochine proinfiammatorie TNF- α , IL-6 e IL-8.	Durante lo studio non sono stati riportati effetti avversi importanti attribuibili all'intervento. L'incidenza di vomito o diarrea è stata rara ed equamente distribuita tra il gruppo trattato e il gruppo placebo. Le analisi del sangue non hanno mostrato cambiamenti significativi nella maggior parte dei parametri testati.	44
Studio prospettico, in doppio cieco, crossover, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la tollerabilità del CBD (5 mg/kg per via orale ogni 12 ore per 45 giorni) usato insieme a FANS in 42 cani con disabilità motorie.	Rispetto al basale, i cani che hanno ricevuto CBD hanno mostrato punteggi migliori alla valutazione ortopedica soggettiva e all'accelerometro. Rispetto al placebo, i cani che hanno ricevuto CBD hanno mostrato miglioramento dei punteggi misurati con CBPI, CSOM e valutazione ortopedica soggettiva, ma non con misure di <i>outcome</i> oggettive (accelerometria).	Aumento di ALP e ALT quando il CBD è stato somministrato in concomitanza con i FANS rispetto alla somministrazione di CBD da solo.	45
Studio randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco per valutare l'efficacia di una supplementazione di CBD (2 mg/kg per via orale ogni 12 ore per 8 settimane) in associazione a olio di krill in 30 cani con OA del ginocchio.	I punteggi del CBPI dei gruppi trattati con olio di krill e CBD + olio di krill sono migliorati gradualmente e significativamente dopo due settimane di trattamento. Il gruppo CBD + olio di krill ha ottenuto punteggi del CBPI migliori rispetto ai gruppi placebo e olio di krill. Tuttavia, non si è riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nei punteggi tra i gruppi trattati con olio di krill e CBD + olio di krill.	N.R.	46
Studio controllato con placebo per valutare l'efficacia di un integratore alimentare (Pain Relief™) contenente CBD 15% e CBG 15% (1.75 mg/kg di entrambi per via orale ogni 12 ore per 30 giorni) in 30 cani con dolore da OA.	I punteggi dell'HCPI sono risultati significativamente diminuiti nel gruppo trattato rispetto al placebo. Nel gruppo trattato si è inoltre evidenziata una riduzione dei metaboliti reattivi dell'ossigeno e dei livelli di interleuchina 6, e un aumento dei livelli di interleuchina 10.	Non sono stati osservati effetti avversi.	47
<small>CBPI: Canine Brief Pain Inventory; CSOM, Client Specific Outcome Measures; HCPI: Helsinki Chronic Pain Index; iVAS: scala analogica visiva interattiva; LOAD: Liverpool Osteoarthritis in Dogs; OTM: via orale transmucosale N.R. non riportato</small>			

Tabella 4 - Sintesi degli studi di efficacia e tollerabilità della Cannabis in cani affetti da dolore acuto.

Disegno dello studio, formulazione, dose, durata del trattamento e n. dei cani reclutati	Efficacia	Tollerabilità	Rif.
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo e in cieco per valutare l'efficacia analgesica di un prodotto a base di CBD/CBDA (2-2,5 mg/kg per via orale ogni 12 ore per 4 settimane) dopo intervento di TPLO in 44 cani.	Non sono state osservate differenze significative tra il gruppo placebo e quello trattato ad alcun momento sperimentale per nessuno degli <i>outcome</i> utilizzati (punteggio del dolore con HCPI, grado di zoppia, grado di carico, o guarigione radiografica dell'osteotomia).	Nel gruppo di trattamento è stato identificato un aumento statisticamente significativo di ALP.	48
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, per valutare l'efficacia di un prodotto a base di CBD e THC 20:1 (2 mg CBD e 0.1 mg THC/kg e 5 mg CBD e 0.25 mg THC/kg per via orale la mattina dopo la chirurgia) nel ridurre il dolore e migliorare il movimento dopo intervento di TPLO in 44 cani.	Non ci sono state differenze significative nelle misure di <i>outcome</i> (GCPs-SF, CBPI, ROM articolare, PVF) tra i gruppi di trattamento.	Non sono stati segnalati eventi avversi gravi; in sette casi sono stati osservati lievi effetti gastrointestinali (vomito o diarrea).	49
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in cieco per valutare l'efficacia analgesica di un estratto a base di CBD (2 mg/kg per via orale prima della chirurgia e post-chirurgia ogni 12 ore per 48 ore) da solo o in combinazione con meloxicam in 60 cani sottoposti a ovarioisterectomia.	Le variabili pupillometriche erano significativamente più elevate nel gruppo controllo rispetto agli altri gruppi. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nel GCPs-SF tra G_{Melox} , G_{CBD} e $G_{Melox/CBD}$ durante il periodo postoperatorio, indicando che la monoterapia con CBD fornisce un effetto analgesico simile al meloxicam da solo o in combinazione con CBD. Tuttavia, i punteggi erano statisticamente diversi rispetto al gruppo controllo, dove tutti gli animali in questo gruppo hanno ricevuto rescue analgesia a 2 ore dall'intervento chirurgico.	N.R.	50
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in cieco per valutare l'efficacia analgesica di un estratto a base di CBD (2 mg/kg per via orale prima della chirurgia e post-chirurgia ogni 12 ore per 48 ore) da solo o in combinazione con meloxicam in 64 cani sottoposti a ovarioisterectomia.	È stata osservata una risposta nocicettiva termica facciale significativamente più alta nei gruppi trattati rispetto al controllo, e una frequenza cardiaca e respiratoria più bassa nei gruppi trattati rispetto al controllo, indicando che il CBD, somministrato da solo o in combinazione con meloxicam, ha dimostrato un'efficacia analgesica comparabile.	N.R.	51
Studio pilota randomizzato, controllato con placebo per valutare l'impatto dell'impiego di un estratto <i>full spectrum</i> di CBD (rapporto CBD:THC di circa 21:1; 2 e 6 mg/kg di fitocannabinoidi totali per via transmucosale orale, 75 minuti prima dell'induzione con propofol) sul dosaggio del propofol in 37 cani.	Il dosaggio di 6 mg/kg di fitocannabinoidi totali è stato in grado di ridurre la dose di propofol necessaria per l'induzione del 23% rispetto al gruppo di controllo.	L'estratto <i>full spectrum</i> non ha prodotto una sedazione significativa all'interno o tra i gruppi, mentre sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella frequenza cardiaca e nella pressione arteriosa sistolica.	52

CBPI: Canine Brief Pain Inventory; GCPs-SF: short form of the Glasgow Composite Pain Scale; PVF: Peak Vertical Force; ROM: Range of Motion
N.R. non riportato

umano che veterinario ha comportato numerosi problemi di reperibilità, soprattutto di alcune varietà. Talvolta, pertanto, capita che una o più varietà risultino mancanti. Per cercare di ovviare a questo problema, dal 2023 sono entrati in commercio estratti industriali di *Cannabis* medi-

ca. Si tratta di soluzioni oleose già titolate in THC e/o CBD che vengono destinate alla commercializzazione esclusivamente da parte delle farmacie (dietro prescrizione medica stupefacente) sotto forma di intermedi di lavorazione, previa riconfezionamento e diluizione se ne-

Tabella 5 - Sintesi degli studi di efficacia e tollerabilità della Cannabis in gatti affetti da dolore persistente e acuto.

Disegno dello studio, formulazione, dose, durata del trattamento e n. dei gatti reclutati	Efficacia	Tollerabilità	Rif.
Caso clinico di un gatto affetto da miosarcoma all'occhio destro, trattato con olio di cannabis contenente il 15-18% di THC e l'1-3% di CBD (0,35 mg due volte al giorno per via orale ogni 12 ore).	Rapida risoluzione dei sintomi correlati alla patologia oncologica, con riduzione dell'infiammazione nell'area tumorale, diminuzione del dolore e ritorno alle abitudini precedenti alla patologia	Nessuna variazione riguardo esami ematologici e glicemia.	53
Studio controllato con placebo per valutare l'efficacia di una formulazione orale di CBD come trattamento aggiuntivo per la gestione del dolore in 22 gatti con FCGS sottoposti a estrazioni dentali parziali o totali. Il CBD (4 mg/gatto due volte al giorno a partire da due ore prima delle estrazioni dentali e per i successivi 15 giorni) è stato somministrato nell'ambito di un trattamento multimodale (che includeva butorfanolo e meloxicam).	Significativo miglioramento del punteggio SDAI nei gatti trattati con CBD (2,6 punti in meno rispetto al gruppo placebo alla fine del trattamento di 15 giorni). Entrambi i gruppi hanno mostrato un marcato sollievo dal dolore, misurato con la COPS-C/F, dopo la chirurgia. Il gruppo trattato con CBD ha ottenuto una media di 3 punti in meno sulla scala rispetto al gruppo placebo, sebbene questa differenza non fosse statisticamente significativa.	I medici hanno riportato salivazione, leccamento e scuotimento della testa dopo la somministrazione di CBD in 5 gatti, mentre i proprietari hanno riportato diarrea (1 gatto) e vomito (2 gatti). Un aumento non significativo di AST e albumina è stato registrato nel gruppo CBD rispetto al placebo.	54
Caso clinico di un gatto con dolore cronico da OA trattato con olio di cannabis <i>full spectrum</i> (1,8% di CBD e 0,8% di THC) a 0,5 mg/kg (basato sul CBD) per via orale due volte al giorno per i primi due giorni. A causa dell'insorgenza di sedazione, la dose è stata ridotta a 0,25 mg/kg due volte al giorno per le successive quattro settimane.	Diminuzione dei punteggi del dolore misurati con il FMPI, da 13 il giorno 0 (prima del trattamento) a 5 punti il giorno 30.	Aumento di ALT di circa 3,2 volte con il trattamento di 30 giorni.	55
Caso clinico di un gatto con evidenza radiografica di massa neoplastica occupante la maggior parte del torace craniale e medio, e affetto da nanismo, anomalie scheletriche significative e artrite severa, trattato con una formulazione <i>full spectrum</i> contenente CBD e THC nel rapporto di 4:1, cannabinoidi minori, 1 2% di beta-carofillene e 1% di alfa-pinene e linalolo. La dose iniziale di cannabinoidi era di 2 mg/kg di CBD, 0,42 mg/kg di THC, 0,4 mg/kg di THCA, 0,23 mg/kg di CBG, 0,06 mg/kg di CBN, e <0,1 mg di CBGA e altri cannabinoidi minori. La dose iniziale è stata implementata nei mesi successivi titolando ad effetto.	Risoluzione dei segni clinici correlati al cancro per 6 mesi, con i primi risultati dopo 5-7 gg. Dopo un mese di somministrazione, il proprietario ha riportato un miglioramento dell'energia del gatto rispetto a quella di gran parte della sua vita: era in grado di correre su e giù per le scale con gli altri animali della casa e non mostrava segni clinici associati al tumore toracico.	Non sono stati segnalati effetti avversi, ad eccezione della polifagia. All'esame emocromocitometrico e biochimicoclinico effettuato dopo cinque mesi di non sono emerse modificazioni di rilievo.	56
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in cieco per valutare l'efficacia analgesica del CBD (2 mg/kg 60 min prima della premedicazione) in 22 gatti sottoposti ad ovarioisterectomia.	Punteggi di sedazione più elevati sono stati registrati nel gruppo CBD a 15 minuti dalla premedicazione. Intraoperatoriamente, un numero maggiore di gatti ha richiesto fentanil nel gruppo placebo rispetto al gruppo CBD. I punteggi del dolore, misurati mediante CMPS - Feline e UNESP-Botucatu MCPS, non differivano tra i gruppi, tranne che a 0,5 ore post-estubazione, quando sono stati rilevati punteggi inferiori nel gruppo CBD.	Intraoperatoriamente, è stata rilevata ipotensione transitoria in 2/10 gatti del gruppo placebo. Non sono stati registrati altri effetti avversi durante il periodo di osservazione.	57

FCGS: *Feline Chronic Gingivostomatitis*; SDAI: *Stomatitis Disease Activity Index*; COPS-C/F: *Composite Orofacial Pain Scale - Canine/Feline*; FMPI: *Feline Musculoskeletal Pain Index*; CMPS - Feline: *Glasgow feline composite-measure pain scale*; UNESP-Botucatu MCPS: *UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale*

cessario.

I vantaggi offerti da queste nuove formulazioni riguardano fondamentalmente la costante disponibilità, la rapidità e facilità di approvvigionamento potenzialmente presso qualsiasi farmacia e la standardizzazione del titolo di THC e CBD. Tuttavia, offrono un fitocomplesso meno “ricco” di componenti e la terapia è meno personalizzabile.

Ad oggi, a conoscenza degli autori, gli estratti industriali disponibili sono:

Estratti Tilray/FL Group: Prov. Portogallo

- Estratto Vegetale di *Cannabis* Standardizzato in THC 25 mg/mL;
- Estratto Vegetale di *Cannabis* Standardizzato in THC 10 mg/mL e CBD 10 mg/mL;
- Estratto Vegetale di *Cannabis* Standardizzato in THC 5 mg/mL e CBD 20 mg/mL.
- Prossimamente disponibile: Estratto Vegetale di *Cannabis* Standardizzato in CBD 10 mg/mL

Estratti Farmalabor: Prov. Spagna

- Estratto di *Cannabis* 15% THC (THC 150 mg/mL, CBD < 1%),
- Estratto di *Cannabis* 5% CBD (THC < 0.5%, CBD 50mg/ml),
- Estratto di *Cannabis* 2.5% THC (THC 25 mg/mL, CBD < 1%),
- Estratto di *Cannabis* 2% THC (THC 20 mg/mL, CBD < 1%),
- Estratto di *Cannabis* 1% THC (THC 10 mg/mL, CBD < 1%),
- Estratto di *Cannabis* 1% THC e 1% CBD (THC 10 mg/ml, CBD 10 mg/ml).

Estratto Avextra/Fagron: Prov. Germania

- Estratto di *Cannabis* 1% THC e 1% CBD (THC 10 mg/ml, CBD 10 mg/ml)

Estratti Materia Medica: Prov. Portogallo

- Estratto di *Cannabis* 2.5% THC e 2.5% CBD (THC 25 mg/ml, CBD 25 mg/ml)
- Prossimamente disponibile: un prodotto a prevalenza di CBD e uno a prevalenza di THC a completare l'offerta.

Le formulazioni prescrivibili a base di derivati della Cannabis comprendono olio e capsule di CBD puro, oleoliti e resine di Cannabis (ottenuti per estrazione da infiorescenze) ed estratti industriali titolati.

Nella scelta del prodotto da prescrivere, il rapporto tra i vari fitocannabinoidi e il profilo terpenico deve esse-

re scelto in base alla patologia da trattare, in quanto esso è in grado di influenzare gli effetti delle varie formulazioni.

Per quanto attiene al profilo terpenico, oltre a ricordare che i terpeni sono responsabili del c.d. effetto *entourage*, va sottolineato anche il loro ruolo nell'analgesia. Ad esempio, è noto che il β -mircene ha effetto analgesico in quanto stimola il rilascio di oppioidi endogeni; inoltre ha funzione antiossidante e anticancerogena. Il β -cariofillene ha effetti antinfiammatori, analgesici, antiossidanti e neuroprotettivi, tra gli altri. L' α -pinene ha anche effetti antinfiammatori, così come l'humulene. È dunque importante richiedere, oltre alle analisi relative alla titolazione dei fitocannabinoidi del prodotto prescelto, anche quelle relative al profilo terpenico per orientare la scelta della varietà di *Cannabis* (o della combinazione tra più varietà) più adatta al paziente ¹³.

Nel caso dell'impiego della *Cannabis* a scopo analgesico, il tipo e l'intensità del dolore rappresentano ulteriori elementi fondamentali nella scelta; ad esempio, prodotti con solo CBD o prevalenza di CBD a fronte di THC ridottissimo trovano spazio nei casi di dolore lieve, prodotti bilanciati (1:1) in THC e CBD sono indicati in corso di dolore da moderato a grave, mentre prodotti a prevalente contenuto in THC sono da considerarsi utili in corso di dolore severo (es. da cancro o di origine neurogenica) ¹³.

VIA DI SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

La via di somministrazione più utilizzata nei piccoli animali è la via orale, sebbene alcuni studi abbiano valutato anche altre vie di somministrazione quali quella transcutanea ⁵⁸, intranasale ⁵⁹, e transmucosale orale ⁶⁰, che hanno però evidenziato in tutti i casi una biodisponibilità uguale o inferiore rispetto all'orale.

Il dosaggio della *Cannabis* richiede un approccio personalizzato che deve tenere in considerazione non solo l'intensità e il tipo di dolore, ma anche il prodotto o infiorescenza che si utilizza, soprattutto in relazione alla presenza di THC. In particolare, nei pazienti che non hanno mai assunto derivati della *Cannabis* è opportuno utilizzare un approccio “*start low, go slow and stay low*”: partendo da dosi molto basse (*start slow*), si aumenta gradualmente ogni 3-10 giorni monitorando la risposta del paziente (*go slow*), e ci si attesta sulla minima dose efficace (*stay low*). In questo modo è possibile ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali legati al THC, evitare fenomeni di tolleranza indotti dall'esposizione prolungata a dosi elevate di THC e trovare la dose efficace per il paziente. Il CBD ha dimostrato un'ampia finestra terapeutica, con dosi efficaci orali fino a 2 mg/kg BID; tuttavia, numerose segnalazioni indicano risultati positivi anche con dosaggi decisamente inferiori; il THC in-

Medicinale							
Prescrizione valida fino al 12-01-2026							
Quantitativo	Descrizione						
1	BEDIOL 1,5 G+ BEDICA 3,5 G + CBG 400 MG+ CBD 350 MG + 0,5 ML D-LIMONENE+ 0,5 SS- CARIOFFILENE IN 50 ML DI OLIO DI OLIVA IN FLACONI DA 25 ML. FAI ESTRATTO OLEOSO CON SONIFICATORE AD ULTRASUONI.						
Posologia		Durata	Tipo	Specie			
9 GGT MATT E SERA		Malattia Cronica	Stupefacente Galenico Tab. Med. Sez. B	CANE			
Capi							
Diagnosi	N° Capi	Animale	Specie	Sottocategoria	Sesso	Deroga	Somministrazione
Malattie Oncologiche	1		CANE			ALTRO	
Note: Dolore oncologico non rispondente alle terapie convenzionali. Formulazione magistrale non disponibile in commercio. Notificato obbligo identificazione tramite Microchip							

Figura 2 - Esempio di prescrizione di oleolito di Cannabis in cane di taglia medio-grande.

Medicinale							
Prescrizione valida fino al 12-01-2026							
Quantitativo	Descrizione						
1	ESTRATTO DI CANNABIS 5% CBD FARMALABOR 6ML, DILUITO Q.B A 50 ML CON LABRAFAC LIPOPHILE WL1349 (OLIO MCT)						
Posologia		Durata	Tipo	Specie			
0,05 ml la sera per 5 giorni nella mucosa orale lontano dal pasto, poi 0,05 ml mattina e sera. Dall'undicesimo giorno, 0,1 ml la sera per 5 GG poi mattina e sera. Titolare secondo questo schema fino a 0,3 ml. Matt e sera e poi rivalutare		Malattia Cronica	Stupefacente Galenico Tab. Med. Sez. B	CANE			
Capi							
Diagnosi	N° Capi	Animale	Specie	Sottocategoria	Sesso	Deroga	Somministrazione
Patologie locomotorie	1		CANE			ALTRO	
Note: Dolore da OA non rispondente a trattamenti convenzionali. Formulazione magistrale non disponibile in commercio. Notificato obbligo identificazione tramite Microchip							

Figura 3 - Esempio di prescrizione di estratto titolato in cane di taglia piccola (3 kg).

Medicinale							
Prescrizione valida fino al 13-01-2026							
Quantitativo	Descrizione						
1	CBD 2,5% IN OLIO MCT, DI TALE FAI 10 ML						
Posologia		Durata	Tipo	Specie			
1 gtt la sera per 5 gg poi ogni 12 ore. Aggiungere una goccia ogni 5 gg fino a 5 gtt mattina e sera		Malattia Cronica	Stupefacente Galenico Tab. Med. Sez. B	GATTO			
Capi							
Diagnosi	N° Capi	Animale	Specie	Sottocategoria	Sesso	Deroga	Somministrazione
Altro (specificare nel campo note)	1		GATTO			ALTRO	
Note: Dolore con componente neuropatica da patologia odontostomatologica refrattario a terapia convenzionale. Formulazione magistrale non disponibile in commercio							

Figura 4 - Esempio di prescrizione di olio di CBD puro in gatto (entro 5 kg).

vece deve essere considerato dose-limitante quando si utilizzano prodotti *full spectrum*¹³.

In uno studio sui topi è stata evidenziata, in seguito a trattamento con un prodotto a base di CBD isolato, una curva dose-risposta bifasica, che non si manifesta con i prodotti ad ampio spettro. Tale risposta comporta un aumento dell'efficacia in relazione all'aumento della dose solo fino ad un certo punto, dopodiché la risposta terapeutica diminuisce all'aumentare della dose e parallelamente aumentano gli effetti collaterali. Anche in questo caso la titolazione ad effetto deve essere fatta con gradualità¹³.

Per il dosaggio della *Cannabis* deve sempre utilizzare l'approccio "start low, go slow and stay low".

PRESCRIZIONE DELLA CANNABIS MEDICA

Tutti i Medici Veterinari iscritti all'Albo possono prescrivere *Cannabis* ad uso medico. Allo stato attuale, la prescrizione è possibile esclusivamente per animali d'affezione (PET ed Equidi non DPA) tramite ricetta elettronica veterinaria galenica (REVG).

Per quanto riguarda il settore veterinario, *"le modalità di prescrizione dei medicinali a base di CBD (e THC n.d.r.) ottenuti da estratti di Cannabis per uso veterinario devono corrispondere a quelle previste per i medicinali a base di sostanze stupefacenti o psicotrope inclusi nella Tabella dei medicinali sezione B, vale a dire su prescrizione veterinaria con ricetta non ripetibile, nel rispetto delle disposizioni impartite dalla Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari in materia di dematerializzazione della prescrizione veterinaria contenenti stupefacenti e sostanze psicotrope". ... "in considerazione dell'assenza di tali medicinali veterinari autorizzati, il medico veterinario deve rispettare, inoltre, le disposizioni di cui agli articoli 112, 113, 114 e 115 del reg. (Ue) 2019/6, relative all'impiego di medicinali non previsto dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per trattare l'animale con un medicinale per uso umano o con preparazioni magistrali, conformemente ai termini di una prescrizione veterinaria. Le citate preparazioni magistrali devono essere allestite in farmacia su prescrizione veterinaria non ripetibile"*⁶¹.

Esempi di prescrizione di estratti ottenuti da infiorescenze, estratti titolati e olio di CBD puro sono mostrati rispettivamente nelle figure 2-4.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Il CBD è un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4. Il THC è metabolizzato dagli isoenzimi CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Pertanto, sebbene gli studi in questo senso sia-

no decisamente scarsi, si ritiene che i livelli sierici dei fitocannabinoidi possano aumentare o diminuire in presenza di inibitori o induttori enzimatici, e che la *Cannabis* a sua volta possa interferire con il metabolismo dei farmaci metabolizzati attraverso gli enzimi citati¹³.

Clinicamente, le interazioni farmacologiche di rilievo si sono dimostrate scarse; pertanto, tendenzialmente, non c'è alcun farmaco che, in caso di necessità, non possa essere usato in associazione alla *Cannabis*¹.

Una possibile controindicazione di cui i medici dovrebbero essere a conoscenza quando usano la *Cannabis* è per i pazienti con gravi malattie epatiche o cardiache o in gravidanza/allattamento. Inoltre, cautela nell'uso di *Cannabis* è raccomandata in concomitanza con l'immunoterapia, a causa delle evidenze di una potenziale riduzione dell'efficacia di quest'ultima¹³.

CONCLUSIONI

Da quanto finora esposto, si evince che, grazie alla disponibilità di un certo numero di evidenze scientifiche (e quindi di prove a supporto) circa un ruolo benefico dei derivati della *Cannabis* nel trattamento del dolore nel cane e nel gatto, la loro introduzione nei protocolli terapeutici antalgici, soprattutto nell'ambito di regimi multimodali, possa senz'altro essere presa in considerazione.

Tuttavia, vale la pena riportare le conclusioni di due lavori volti a valutare il rischio di *bias* riguardo ai risultati ottenuti in alcuni degli studi pubblicati (e qui riportati) sull'efficacia della *Cannabis* per il trattamento del dolore. Il primo studio (una revisione sistematica di studi clinici randomizzati) ha valutato quattro studi³⁵⁻³⁸ che soddisfacevano i criteri di inclusione, e ha rilevato che tutti presentavano un certo rischio di *bias* dovuto ad uno o più dei seguenti elementi: processo di randomizzazione, deviazione dagli interventi previsti, dati mancanti sugli *outcome*, misurazione dell'*outcome* e selezione dei risultati riportati⁶². Il secondo studio (una revisione sistematica e una meta-analisi degli studi clinici pubblicati) ha esaminato i risultati ottenuti da cinque studi^{35-38,41}, individuando anche in questo caso vari tipi di *bias* (di selezione, di performance, di rilevazione, di abbandono, di segnalazione)⁶³. Nel complesso, entrambe le revisioni sistematiche indicano che i risultati degli studi valutati, nonostante siano randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, dovrebbero essere interpretati con cautela. In entrambi i casi gli autori hanno concluso che le prove sono ancora incerte per confermare l'efficacia clinica antalgica del trattamento con CBD.

Va inoltre puntualizzato il fatto che una buona parte dei lavori pubblicati e citati nella presente review sono studi osservazionali e/o pilota (senza randomizzazione o controllo placebo e non condotti in cieco) o case reports, con ovvie ripercussioni sulla interpretabilità dei risulta-

ti. Peraltro, i vari studi riportati presentano ulteriori limitazioni, come ad esempio le piccole dimensioni del campione, la somministrazione concomitante di altri farmaci, valutazioni spesso semi-oggettive da parte di proprietari e veterinari, nonché, come già accennato in precedenza, la grande variabilità dei dosaggi, delle vie di somministrazione e del contenuto in fitocannabinoidi delle formulazioni utilizzate (tutti elementi che rendono difficile la comparazione dei risultati fra gli studi).

Relativamente a questo ultimo punto, è auspicabile che l'immissione sul mercato degli estratti industriali standardizzati possa rappresentare la soluzione per ottenere dati confrontabili. Sono comunque necessari ulteriori ricerche, che prevedano una maggiore attenzione al disegno dello studio e alla definizione e misurazione dei risultati, per confermare e rafforzare le prove relative ai benefici terapeutici del CBD (e dei derivati della *Cannabis* in generale) nel trattamento del dolore di cani e gatti.

PUNTI CHIAVE

- Stante il ruolo di modulazione del dolore del sistema endocannabinoide, i cannabinoidi esogeni rappresentano una valida opportunità per il trattamento del dolore.
- Numerosi studi attestano per efficacia e tollerabilità dei derivati della cannabis nel trattamento del dolore nel cane e nel gatto.
- L'impiego dei derivati della Cannabis nel trattamento del dolore va effettuato in scienza e coscienza, individuando le formulazioni e i dosaggi più appropriati per il soggetto da trattare.

Use of cannabis derivatives for pain management in dogs and cats: a narrative review

Summary

Following the discovery of the endocannabinoid system and based on empirical evidence observed in companion animals regarding the therapeutic effects resulting from the administration of exogenous cannabinoids (phytocannabinoids) in various pathological conditions, numerous studies have been initiated with the aim of identifying the expression and distribution of cannabinoid receptors in healthy and diseased organs and tissues of dogs and cats. At the same time, research has focused on defining the interactions between phytocannabinoids and these receptors, as well as on evaluating the efficacy and tolerability of formulations based on Cannabis derivatives, predominantly containing cannabidiol, in canine and feline species. This narrative review aims to provide an updated overview of the scientific literature published to date, with particular reference to the findings related to the use of Cannabis derivatives for the treatment of acute and chronic pain in dogs and cats. A deep knowledge of these issues is crucial for an evidence-based use of Cannabis derivatives for the management of painful conditions in both species.

BIBLIOGRAFIA

- della Rocca G. Sistema endocannabinoide e cannabis terapeutica: nuove prospettive in medicina umana e veterinaria. (Poletto Editore srl, Vermezzo (MI)), 2019.
- Di Salvo A, Chiaradia E, Sforza M. *et al.* Endocannabinoid system and phytocannabinoids in the main species of veterinary interest: a comparative review. *Veterinary Research Communications* 2024.
- Kogan L, Schoenfeld-Tacher R, Hellyer P *et al.* US Veterinarians' Knowledge, Experience, and Perception Regarding the Use of Cannabidiol for Canine Medical Conditions. *Frontiers in Veterinary Science* 5, 2019.
- Kogan L R, Hellyer P W, Silcox S *et al.* Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products. *Canadian Veterinary Journal* 60, 749-755, 2019.
- Lutz, B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 22, 207-222, 2020.
- Kibret BG, Canseco-Alba A, Onaivi ES *et al.* Crosstalk between the endocannabinoid and mid-brain dopaminergic systems: Implication in dopamine dysregulation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 17, 2023.
- Migliaro M, Ruiz-Contreras AE, Herrera-Solis A *et al.* Endocannabinoid system and aggression across animal species. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 153, 105375, 2023.
- Gómez-Cañas M, Rodríguez-Cueto C, Satta V, *et al.* Endocannabinoid-Binding Receptors as Drug Targets. In *Springer Protocols*, 67-94 doi:10.1007/978-1-0716-2728-0_6, 2023.
- Maccarrone M *et al.* Goods and Bads of the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target: Lessons Learned after 30 Years. *Pharmacological Reviews* 75, 885-958, 2023.
- Di Marzo V, Wang J. *The Endocannabinoidome: The World of Endocannabinoids and Related Mediators*, Academic Press, 2015.
- Fraguas-Sánchez AI, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *British Journal of Pharmacology*, vol. 175 2566-2580 Preprint at <https://doi.org/10.1111/bph.14331>, 2018.
- Corsato Alvarenga I, Panickar KS, Hess H, *et al.* Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. *The Annual Review of Animal Biosciences* 11, 227-246 2023.
- Richter G, Hazzah T. Cannabis and Veterinary Medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 55, 1137-1158, 2025.
- Pirone A *et al.* Immunohistochemical distribution of the cannabinoid receptor 1 and fatty acid amide hydrolase in the dog claustrum. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 74, 21-27, 2016.
- Freundt-Revilla J, Kegler K, Baumgärtner W *et al.* Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS One* 12, e0181064, 2017.
- Silver RJ. The Endocannabinoid System of Animals. *Animals* 9, 686, 2019.
- Kostic D *et al.* Hippocampal expression of the cannabinoid receptor type 1 in canine epilepsy. *Scientific Reports* 13, 3138, 2023.

18. Chiocchetti R *et al.* Cellular Distribution of Canonical and Putative Cannabinoid Receptors in Canine Cervical Dorsal Root Ganglia. *Frontiers in Veterinary Science* 6, 313, 2019.
19. Brown C *et al.* Canine immune cells express high levels of CB1 and CB2 cannabinoid receptors and cannabinoid-mediated alteration of canine cytokine production is vehicle-dependent. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 265, 110667, 2023.
20. Campora L *et al.* Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research* 73, 988-995, 2012.
21. Chiocchetti R *et al.* Cannabinoid receptors in the inflammatory cells of canine atopic dermatitis. *Frontiers in Veterinary Science* 9, 987132, 2022.
22. Chiocchetti R *et al.* Distribution of Cannabinoid Receptors in Keratinocytes of Healthy Dogs and Dogs with Atopic Dermatitis. *Frontiers in Veterinary Science* 9, 915896, 2022.
23. Mercati F, Dall'Aglio C, Pascucci L *et al.* Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles. *Acta Histochemica* 114, 68-71, 2012.
24. Galiazzo G *et al.* Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPAR α in the canine gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology* 150, 187-205, 2018.
25. Zamith Cunha R *et al.* Endocannabinoid System Receptors at the Hip and Stifle Joints of Middle-Aged Dogs: A Novel Target for the Therapeutic Use of Cannabis sativa Extract in Canine Arthropathies. *Animals* 13, 2833, 2023.
26. Rinaldi V *et al.* Expression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 in canine cutaneous mast cell tumours. *Research in Veterinary Science* 152, 530-536, 2022.
27. Dall'Aglio C *et al.* Immunohistochemical localization of CB1 receptor in canine salivary glands. *Veterinary Research Communications* 34, 9-12, 2010.
28. Pirone A *et al.* Preferential epithelial expression of type-1 cannabinoid receptor (CB1R) in the developing canine embryo. *Springerplus* 4, 804, 2015.
29. Miragliotta V *et al.* Cannabinoid receptor types 1 and 2 and peroxisome proliferator-activated receptor- α : distribution in the skin of clinically healthy cats and cats with hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology* 29, 316, 2018.
30. Polidoro G *et al.* Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis. *J Feline Med Surg* 23, 679-691 (2021).
31. Stanzani, A. *et al.* Localization of cannabinoid and cannabinoid related receptors in the cat gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol* 153, 339-356 (2020).
32. Gebremedhin, D., Lange, A. R., Campbell, W. B., Hillard, C. J. & Harder, D. R. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 276, H2085-H2093, 1999.
33. Pirone A *et al.* Spatial distribution of cannabinoid receptor 1 and fatty acid amide hydrolase in the cat ovary and oviduct. *Acta Histochemica* 119, 417-422, 2017.
34. Ruel HLM, Monteiro BP, Blais E, *et al.* Immunohistochemical localization of cannabinoid receptor type I in the feline synovial membrane with and without degenerative lesions. in *In Proceedings of the AVA Spring Meeting*, 116, NAFPLIO, 2022.
35. Gamble L *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 5, 165, 2018.
36. Brioschi FA *et al.* Oral Transmucosal Cannabidiol Oil Formulation as Part of a Multimodal Analgesic Regimen: Effects on Pain Relief and Quality of Life Improvement in Dogs Affected by Spontaneous Osteoarthritis. *Animals* 10, 1505, 2020.
37. Verrico CD *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain* 161, 2191-2202, 2020.
38. Mejia S, Duerr FM, Griffenhagen G *et al.* Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 57, 81-90, 2021.
39. Shilo-Benjamini Y *et al.* Therapeutic efficacy and pharmacokinetics of liposomal-cannabidiol injection: a pilot clinical study in dogs with naturally-occurring osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science* 10, 2023.
40. Martello E *et al.* Effects on Pain and Mobility of a New Diet Supplement in Dogs with Osteoarthritis: A Pilot Study. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2019.
41. Kogan LR, Hellyer PW, Dowing R. The use of cannabidiol-rich hemp oil extract to treat canine osteoarthritis-related pain: A pilot study. *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association* 58, 35-42, 2020.
42. Coelho MPRC, Leme FdOP, Moreira FA *et al.* Current review of hemp-based medicines in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 44, 870-882, 2021.
43. Shilo-Benjamini Y *et al.* A Case Report of Subcutaneously Injected Liposomal Cannabidiol Formulation Used as a Compassion Therapy for Pain Management in a Dog. *Frontiers in Veterinary Science* 9, 892306, 2022.
44. Panda C *et al.* Efficacy and tolerability of full spectrum hemp oil in dogs living with pain in common household settings. *Frontiers in Veterinary Science* 11, 2024.
45. Talsma B *et al.* Evaluation of the effect of cannabidiol administration with and without nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs with mobility disorders: a prospective, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Frontiers in Veterinary Science* 11, 2024.
46. Soontornvipart K, Wongsirichatchai P, Phongphuwanan A, *et al.* Cannabidiol plus krill oil supplementation improves chronic stifle osteoarthritis in dogs: A double-blind randomized controlled trial. *The Veterinary Journal* 308, 106227, 2024.
47. Amato R *et al.* Effects of a Cannabinoid-Based Phytocomplex (Pain Relief™) on Chronic Pain in Osteoarthritic Dogs. *Animals* 15, 101, 2025.
48. Klatzkow S *et al.* Evaluation of the efficacy of a cannabidiol and cannabidiolic acid rich hemp extract for pain in dogs following a tibial plateau leveling osteotomy. *Frontiers in Veterinary Science* 9, 1036056 2023.
49. Lyons C *et al.* Efficacy of a 20:1 CBD:THC cannabis herbal extract for pain and inflammation in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *Frontiers in Veterinary Science* 12, 2025.
50. Casas-Alvarado A *et al.* Assessment of the nociceptive response to the use of cannabidiol alone and in combination with meloxicam through infrared pupillometry in female dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Frontiers in Veterinary Science* 11, 2024.
51. Casas-Alvarado A *et al.* Assessing Facial Thermal Nociceptive Response in Female Dogs After Elective Ovariohysterectomy Anesthetized with Isoflurane and Treated with Cannabidiol and Meloxicam Analgesia. *Animals* 15, 227 2025.
52. Hasckel Gewehr JL *et al.* Full spectrum cannabidiol-rich extract reduced propofol dosage required for anesthetic induction in dogs-a pilot study. *Frontiers in Veterinary Science* 11, 2024.
53. Buranakarn V. Sarcoma Cancer Treatment Using Extracted Cannabis Oil in Cat. *International Journal of Science and Innovative Technology*.
54. Coelho JC, Duarte N, Bento Da Silva A, *et al.* Placebo-Controlled Trial of Daily Oral Cannabidiol as Adjunctive Treatment for Cats with Chronic Gingivostomatitis. *Animals* 13, 2716, 2023.
55. Gutierrez E, Crosignani N, Garcia-Carnelli C *et al.* A case report of CBD and THC as analgesic therapy in a cat with chronic osteoarthritic pain. *Veterinary Medicine and Science* 9, 1021-1025, 2023.
56. Hazzah T. The Use of Medical Cannabis as Palliative Care in a Feline with Advanced Cancer. *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association* 74, 26-34, 2024.
57. Zanelli GR, Vieira GBM, Souza RVM *et al.* Perioperative Analgesic and Sedative Effects of Cannabidiol in Cats Undergoing Ovariohysterectomy. *Animals* 14, 2286, 2024.
58. Hannon MB *et al.* Serum cannabidiol, tetrahydrocannabinol (THC), and their native acid derivatives after transdermal application of a low-THC Cannabis sativa extract in beagles. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 43, 508-511, 2020.
59. Polidoro D *et al.* Pharmacokinetics of Cannabidiol Following Intranasal, Intrarectal, and Oral Administration in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 9, 899940, 2022.
60. Della Rocca G *et al.* Pharmacokinetics of cannabidiol following single oral and oral transmucosal administration in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 9, 1104152, 2023.
61. FarmaciaVirtuale.it.
62. Lima TdM, Santiago NR, Alves ECR, *et al.* Use of cannabis in the treatment of animals: a systematic review of randomized clinical trials. *Animal Health Research Reviews* 23, 25-38, 2022.
63. Patikorn C *et al.* Efficacy and safety of cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of animal intervention studies. *Frontiers in Veterinary Science* 10, 2023.