



**XIV CORSO TRIENNALE S.I.A.V. di AGOPUNTURA VETERINARIA**

**CANNABIS TERAPEUTICA IN MTC: AGOPUNTURA E  
SISTEMA ENDOCANNABINOIDE**  
**Medical cannabis in mtc: acupuncture and the  
endocannabinoid system**

**Dr. Serena Ribolzi**

**RELATORE: Dr. Eliana Amorosi**  
**CORRELATORE: Dr. Francesca Parisi**

## ABSTRACT

There is archaeological evidence dating back to about 12 000 years ago, after the last glacial period, which links the migration of nomadic peoples and trade with the spread of cannabis seeds to all continents. China is considered one of the world oldest epicenters of hemp cultivation and references on the medical use of this plant can be found throughout classical Chinese literature, including many famous works of philosophy, poetry, agriculture, and medicine. In several texts including Shen Nong Ben Cao Jing, (1st and 2nd century BC) some of the properties of cannabis are described: acrid and balanced taste, benefits the five viscera and descends blood and cold Qi, excessive consumption shows ghosts and frantically running; prolonged consumption frees the light spirit and lightens the body. It can break up accumulations, relieve the impediment and disperse the pus. Acupuncture is now used in the Western world to treat multiple medical conditions and there are many studies that seek to understand the interactions between it and the cellular and molecular world. Together with these, an emerging role of the endocannabinoid system in the regulation of a variety of physiological / pathological conditions has been identified. The overlap between the biological and therapeutic effects induced by the activation of the endocannabinoid system and by acupuncture has led to the assumption that the former may be a primary mediator and a regulatory factor of the beneficial effects of the latter.



麻蕒麻子



麻蕒音蕒味辛平有毒主五勞七傷利五藏下血寒氣  
 破積止痺散膿多食令見鬼狂走久服通神明輕身  
 一名麻勃此麻花上勃勃者七月七日採良○麻  
 子味甘平無毒主補中益氣中風汗出逐水利小便  
 皮青血黃且求七葉者良長養可為木藥之良

Illustrazione della pianta della canapa e relativa descrizione dei suoi impieghi come medicinale nell'erbario cinese Chêng-lei pên-ts'ao del X secolo

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>6</b>
1.1. STORIA DELLA CANAPA	6
1.2. LA CANAPA NELL'ANTICA CINA	11
<b>2. LA CANAPA .....</b>	<b>15</b>
2.1. LA PIANTA: ASPETTI BOTANICI	15
2.2. I FITOCANNABINOIDI E COSTITUENTI NON CANNABINOIDI	18
<b>3. FARMACOLOGIA DEI CANNABINOIDI.....</b>	<b>19</b>
3.1. IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	19
3.2. FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA	21
3.3. PREPARAZIONI FARMACOLOGICHE	22
3.4. NORMATIVA	23
3.5. ASPETTI TERAPEUTICI IN MEDICINA VETERINARIA	25
<b>4. AGOPUNTURA E CANNABIS.....</b>	<b>30</b>
4.1. AGOPUNTURA E SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	30
4.2. ALCUNI STUDI IN MEDICINA UMANA SULL'INTERAZIONE TRA AGOPUNTURA E SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	31
4.3. AGOPUNTURA E SISTEMA ENDOCANNABINOIDE IN MEDICINA VETERINARIA	33
<b>6. DISCUSSIONE.....</b>	<b>41</b>
<b>7. CONCLUSIONI .....</b>	<b>44</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>45</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1. STORIA DELLA CANAPA

Il primo ritrovamento archeologico a testimonianza dell'utilizzo della canapa, risalente al Neolitico, è stato scoperto in una grotta in Romania. E' invece un frammento di stoffa il più antico manufatto scoperto e datato 8000 a.C. (Firenzuoli, Epifani, & Loiacono, 2015).

Ci sono testimonianze archeologiche risalenti a circa 12 000 anni fa, dopo l'ultimo periodo glaciale, che collegano la migrazione dei popoli nomadi e gli scambi commerciali con la diffusione in tutti i continenti dei semi di cannabis. Questo esempio di simbiosi reciprocamente vantaggiosa, ha permesso ad esseri umani e a questa pianta la reciproca propagazione sul pianeta. L'utilizzo di parole etimologicamente correlate tra loro nei diversi idiomi europei ed asiatici, è motivo per considerare il centro di diffusione della canapa proprio l'Eurasia. Ad esempio la parola canapa in inglese "*hemp*" e in tedesco "*hanf*" sono etimologicamente affini alla parola greca "*κάνναβις*", al latino "*cannabis*", all'italiano "*canpa*", al russo "*konoplja*". Anche lingue non indoeuropee hanno parole simili come "*qunnab*" in arabo, "*kendir*" in turco e "*kanap'is*" in georgiano, una lingua caucasica.

Il legame tra cannabis e esseri umani è descritto già anticamente in alcuni miti dell'India dove questa pianta era descritta come ingrediente divino. *Shiva* era descritto come un dio che presumibilmente prediligeva la cannabis, come agente di ispirazione mistica. Per migliaia di anni nella medicina ayurvedica, la cannabis con il nome di "*Vijaya*" è stata utilizzata per ridurre il dolore, la nausea, l'ansia, per migliorare l'appetito e il sonno, rilassare i muscoli e produrre una sensazione di euforia. Il lungo viaggio della canapa attraverso i continenti, ha raggiunto la massima diffusione globale quando ha raggiunto l'Africa e infine l'America (Crocq, 2020). A partire dal XVI s.d.C. in Inghilterra e, dal XVIII s.d.C. in tutto il continente, la coltivazione della canapa diventò stabile e fiorente. Per secoli la fibra di canapa è stata materia prima per la produzione della carta; nelle repubbliche marinare si utilizzava per la produzione di corde e vele per le navi da guerra. Non mancavano gli utilizzi per prodotti di artigianato ad uso domestico come l'olio dalla spremitura dei semi e il loro uso anche come mangime per il bestiame. Essi erano alcuni degli usi di questa pianta poco esigente che prosperava nei terreni di tutto il continente (Firenzuoli, Epifani, & Loiacono, 2015). Già Plinio il Vecchio nella *Naturalis Historia* descriveva le proprietà terapeutiche della canapa, già coltivata dai Celti nel centro Europa ancor prima dell'espansione dell'Impero Romano. Il suo utilizzo rimase lecito fino al 1484,

quando la bolla papale *Summis desiderantes affectibus* del papa Innocenzo VII, la vietò ufficialmente ai fedeli. L'impiego della canapa come stupefacente era anticamente usata dagli Indù di India e Nepal, dagli Hashashin in Siria (da cui deriva il termine "*Hashish*"), dagli Sciti e dai Traci che appresero e diffusero le proprietà curative e psicoattive di questa pianta. In epoca più recente, L'Italia grazie alle repubbliche marinare, divenne la principale produttrice di canapa per uso navale; città come Bologna e Ferrara furono seconde a livello mondiale per la sua coltivazione, rendendo l'Italia primo fornitore della gloriosa marina britannica. Con la colonizzazione dell'India prima e la rivoluzione industriale poi, l'incremento della produzione di tessuti come juta e cotone e l'uso di imbarcazioni a vapore causarono un progressivo disuso della canapa. Dopo la prima guerra mondiale, l'uso di sostanze sintetiche andò a sostituire le fibre di canapa per il cordame e la polpa di cellulosa diventò l'elemento dominante nella produzione della carta. Negli anni Trenta del secolo scorso Figura 1 e 2, ci fu una rivalutazione di questa pianta, la cui produzione ecosostenibile era in grado di fornire materie prime per diversi settori dell'industria.



Figura 1 coltivazione della canapa nell'Italia anni 30



Figura 2 coltivazione della canapa in Italia, anni 30

Con l'olio estratto dai semi veniva prodotto carburante per auto che stimolò Henry Ford a costruire un prototipo di automobile la "*hemp Body Car*" Figura 3 realizzata con la

carrozzeria in parte in fibra di canapa e con un motore che funzionava ad etanolo di canapa.



Figura 3 Hemp Body Car di Ford del 1937

Sempre negli anni Trenta un medico irlandese di nome William Brooke O'Shaughnessy, si ritrovò in India a studiare gli utilizzi terapeutici di questa pianta e ne rimase così affascinato da redigere il primo manuale medico europeo dedicato ai cannabinoidi. Nello stesso periodo lo psichiatra Jacques Moreau trovò così incoraggianti i risultati ottenuti dall'utilizzo della cannabis per alcuni suoi pazienti, da sentire la necessità di portare un saggio alla comunità scientifica europea di allora. Dalla prima conferenza mondiale sulla cannabis svoltasi in Ohio nel 1860 fino alla seconda metà del XIX sec., furono oltre cento gli articoli scientifici sul tema pubblicati nel mondo (Gracis, 2019). Da allora, la cannabis entrò nella farmacopea ufficiale di tutti gli Stati, con una costante importazione di infiorescenze dall'India verso i porti dell'Occidente. Nell' *Enciclopedia analitica di medicina pratica* del 1924, i cannabinoidi erano consigliati per diverse patologie quali: insonnia, melanconia, delirium tremens, tubercolosi polmonare, morbo di Parkinson, ulcera gastrica, neuropatie, infiammazione cronica etc. Figura 4.



Figura 4 Farmaci a base di cannabis del '900

Nonostante per millenni la canapa sia stata una pianta fondamentale per lo sviluppo umano, verso la fine degli anni Trenta cominciò il declino della canapa sino al proibizionismo per mano dapprima di William Randolph Hearst, magnate dell'editoria e conquistatore di terreni con importanti interessi a favorire l'uso della cellulosa e di Lammont Du Pont che convertì la fabbrica di famiglia nell'impero della chimica. I derivati del petrolio (Nylon, Licra, Naflon) divennero i principali ingredienti per la produzione di oggetti di uso comune come calze, imballaggi, cordame etc. Se a questi signori se ne aggiunge un terzo, Andrew Mellon petroliere e un quarto Rockefeller principale finanziatore delle industrie farmaceutiche, è presumibile pensare che la coltivazione e tutti i prodotti derivati dalla canapa furono progressivamente osteggiati, demonizzati e infine proibiti. Le politiche degli Stati Uniti influenzarono il resto del mondo e quella che per secoli fu una pianta straordinaria divenne una sostanza pericolosa e proibita (Gracis, 2019) Figura 5.

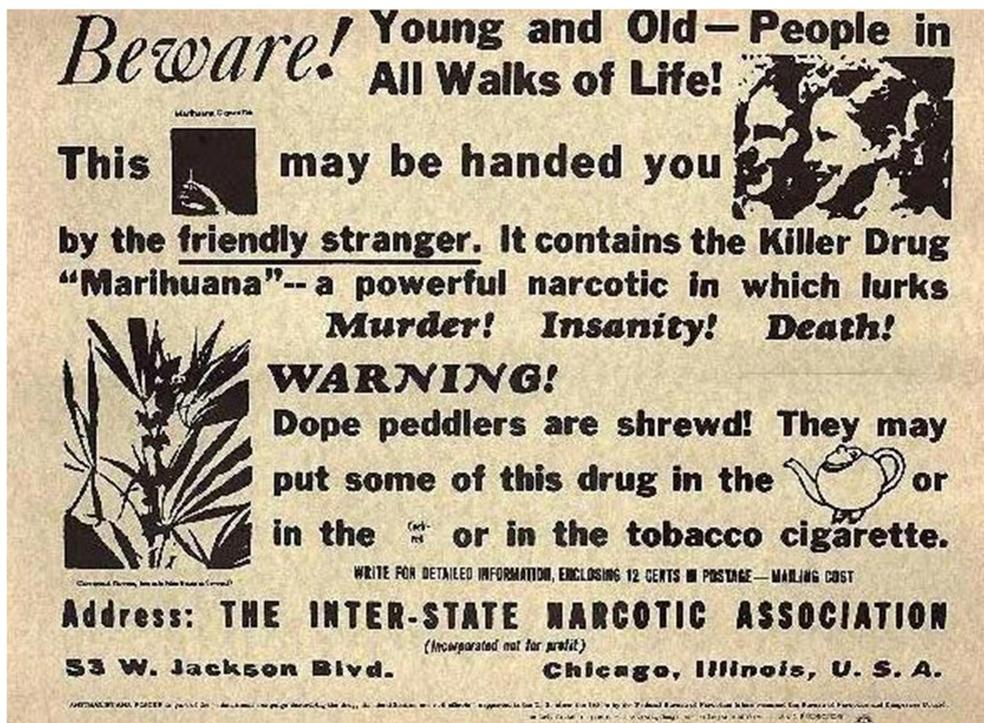


Figura 5 Propaganda proibizionista negli Stati Uniti

Fu grazie al medico israeliano Raphael Mechoulam che nel 1963 identificò l'esatta struttura del *CBD* (cannabidiolo) che ripresero floridi gli studi sulle proprietà farmacologiche di questa pianta che oggi è al centro di una nuova rivalutazione in ambito medico e non solo  
Figura 6.

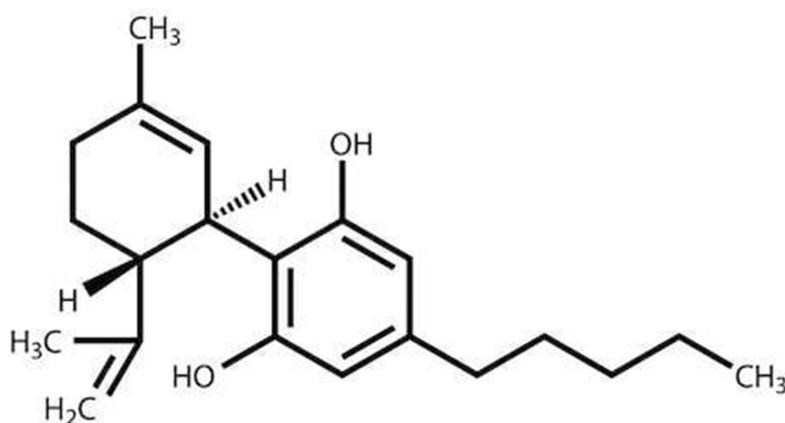


Figura 6 Struttura chimica del CBD

## 1.2. LA CANAPA NELL'ANTICA CINA

la Cina è considerata uno degli epicentri più antichi del mondo della coltivazione della canapa, che si traduce in un germoplasma diversificato con varietà regionali geneticamente distinte di canapa ricche di fibre che si adattano alle condizioni ambientali locali in tutto il paese. La cannabis sativa è stata coltivata in Cina per millenni per essere utilizzata come fibra, cibo e medicina Figura 7.



Figura 7 Antica Cina, 4000 anni fa Shagong scoprì le proprietà curative della pianta di cannabis.

I riferimenti alla cannabis si trovano in tutta la letteratura cinese classica, comprese molte famose opere di filosofia, poesia, agricoltura e medicina. I biotipi di cannabis ricchi di fibre erano ampiamente utilizzati per l'abbigliamento e la produzione di carta, corde e reti da pesca. L'importanza della canapa nell'antica cultura cinese può essere vista dalla sua presenza nella letteratura classica del periodo degli Stati Combattenti (475–221 a.C.), comprese le opere filosofiche di *Confucio*, *Mencio*, *Xunzi*, *Zhuangzi* e *Mozi*. L'antico dizionario *Shuowen* (*Shuo Wen Jie Zi*) contiene diversi caratteri cinesi che illustrano la conoscenza della natura dioica della cannabis tra il I e il II secolo d.C (E. Joseph Brand, 2017). La Cina vanta una lunga tradizione nella coltivazione della canapa. Uno dei primi ritrovamenti risale a 2500 anni a.C, un deposito di semi portati alla luce nelle tombe di Yanghai, nel distretto di Turpan nello Xinjiang, in Cina. Confrontando le caratteristiche morfologiche e anatomiche dei resti vegetali rinvenuti nella tomba con gli esemplari di

piante moderne, è stato confermato che i resti sono di cannabis (Hong-En Jiang, 2006)

Figura 8.

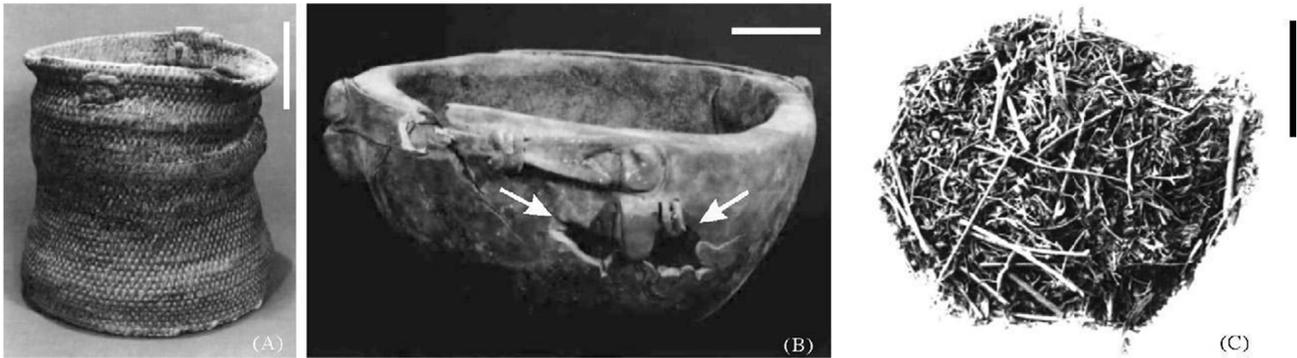


Figura 8 Cesto (sinistra) e scodella di legno (centro) contenenti resti di canapa (destra) in una tomba di Yanghai, Cina, 2500 a.C. (da Jiang et al., 2006, fig. 2, p. 415)

In un'umida regione della Cina in un cimitero di Laoguanshan, nella città di Tianhui comune di Chengdu, sono state scavate quattro tombe, i cui resti grazie all'elevato grado di umidità sono stati ben conservati. In una di queste, sono stati ritrovati dei fogli di bambù con citati alcuni libri di medicina: *Maishu-shangjing* (*Libro sui meridiani-la parte superiore*), *Maishu-xiajing* (*Libro sui meridiani-inferiori*), *Zhi liushi bing heji tang fa* (*Formule di miscele e decotti per sessanta malattie*), *Cishu* (*Principi dell'agopuntura*) e *Ni shun wuse mai zang yan jingshen* (*Normalità e anomalia delle cinque carnagioni e dei meridiani e zang-organi per esaminare lo spirito*). La presenza inoltre di mortaio e pestello, ha fatto supporre i ricercatori che la tomba fosse di un medico guaritore. In questa stessa tomba sono stati trovati dei resti di canapa Figura 9.



Figura 9 Resti di cannabis rinvenuti in una tomba di 2500 anni fa.

Per la prima volta , questo studio porta alla luce le prove dell'utilizzo della cannabis come cura di malattie antiche, documentato sui foglietti di bambù della tomba del medico; rivela inoltre che i resti di cannabis rinvenuti nel cimitero di Laoguanshan rappresentano probabilmente la prima prova fisica dell'uso medico della cannabis nel trattamento di metrorragia, lombalgia grave e artralgia. Questa ricerca arricchisce le prove archeologiche dell'uso medico secolare della cannabis e contribuisce a una comprensione completa della storia della cannabis come medicinale (Bai, 2021) . La canapa nell'antica Cina non era solo un'erba medica ma i suoi semi erano alla base dell'alimentazione insieme al miglio ed altri cereali. Nel bacino Turpan dello Xinjiang in Cina, un team di archeologi ha trovato ben conservati sia mummie sia resti di piante e cibo tra cui la cannabis sativa (Tao Chen1, 2012). Nel 2737 a.C. l'imperatore *Shen Nung* sperimentava tecniche agricole di coltivazione per la formulazione di preparati medici riportate nel libro *Shen Nung Ben Ts'ao* dove sono catalogati più di trecento elementi naturali tra cui la canapa Figura 10.



Figura 10 Il più antico testo di medicina del mondo, il *Pen-ts'ao Ching*, divenne molto diffuso in Cina durante la tarda dinastia Han, nel II secolo d.C., ma fu compilato a partire da testi più antichi. In questo antico libro si parla dell'imperatore Shen-Nung, il padre della medicina cinese, che visse almeno intorno al 2000 a.C., che **riconobbe i benefici della cannabis** per oltre 100 disturbi. Il *Pen-ts'ao Ching* rappresenta la prima testimonianza della cannabis come farmaco medicinale.

Tutte le parti della pianta sono state accuratamente esaminate e studiate: vi è descritto la preparazione di un decotto con i fiori per i dolori reumatici, costipazione, disturbi ginecologici, vomito, diarrea; una preparazione oleosa invece era ritenuta curativa per patologie della pelle, ulcere, ferite. Le infiorescenze erano utilizzate anche per la preparazione di anestetici tant'è che ancora oggi, in cinese la parola anestesia (麻醉) è composta dal simbolo "cannabis" (麻) e "intossicazione" (醉) (Gracis, 2019). Ci sono altri importanti riferimenti all'uso della canapa come cura, ad esempio nel volume Shih-Ching risalente al IX secolo non solo è descritto in dettaglio l'uso terapeutico ma anche il suo utilizzo nei riti religiosi. Di fatto nell'antichità la cura del corpo era strettamente connessa con la cura dello spirito, la malattia era considerata la conseguenza di un flusso negativo di potenze sovranaturali. La cannabis era in grado di portare l'individuo in uno stato di trance estatica che lo metteva in contatto con la sfera spirituale e la figura del medico era quella di mediatore (La canapa nella medicina cinese, una pianta dalle radici millenarie, 2022) Figura 11.



Figura 11 Shen Nung – La canapa nella medicina cinese

A partire dal I e II secolo d.C, in diversi testi tra cui *Shen Nong Ben Cao Jing*, con delle note di medici famosi (*Ming Yi, Bie Lu*) si trovano descritte molte delle affermazioni sulla cannabis che furono ripetute nei testi di secoli successivi. Ad esempio :“ sapore acre ed equilibrato; avvantaggia i cinque visceri e discende il sangue e il freddo Qi” (interpretata dall'autore *Yang Huating* come *vivifica* il sangue); “il consumo eccessivo fa vedere

fantasmi e correre freneticamente"; "il consumo prolungato libera lo spirito leggero e alleggerisce il corpo". " E' in grado di rompere gli accumuli, alleviare l'impedimento e disperdere il pus". Ad esempio, nella *Great Encyclopedia of Chinese Medicinals* si afferma che il *mafen* (nome antico del fiore di cannabis) "dissipa il vento, allevia il dolore e calma la tetania, tratta la gotta, l'insonnia e tosse". Nell' *Illustrated Classic of Materia Medica* ( *Tu Jing Ben Cao* ) del 1070 d.C è descritta una preparazione di cannabis per il trattamento del "vento tossico che invade il midollo", un forte dolore che inibisce il movimento. Nella ricetta originale, il metodo di preparazione specifica che i semi di cannabis vengono messi a bagno in acqua, quindi il sedimento viene raccolto dal fondo dell'acqua, saltato in padella, riposto in un recipiente d'argento e macinato in una polvere bianca finissima; questo viene poi bollito con alcol e assunto internamente a stomaco vuoto. Una varietà di fonti storiche descrivono gli effetti mentali della cannabis e le applicazioni per il trattamento di malattie mentali come "l'astinenza da vento". Nel testo *Reaching the Source of Materia Medica* ( *Ben Jing Feng Yuan* ) risalente alla dinastia *Qing*, è descritto l'utilizzo del fiore di cannabis per trattare "120 tipi di vento maligno", il prurito e per "espellere tutto il vento maligno nel sangue"; era anche indicato per trattare la mancanza di flusso mestruale (E. Joseph Brand, 2017) . Secondo gli autori queste citazioni potrebbero aver ispirato le azioni elencate per *mafen* nei testi del ventesimo secolo, come "dissipare il vento" e curare la mania (una categoria tradizionale di malattie mentali nella medicina cinese). Negli ultimi anni, i cannabinoidi come il CBD e il  $\Delta 9$ -THC hanno attirato una maggiore attenzione nel contesto della farmacologia moderna e della cultura popolare occidentale. Data la lunga storia della coltivazione della canapa in Cina come fibra alimentare e il suo ricco corpus di letteratura medica in parte ancora da scoprire e tradurre, rende la documentazione storica cinese particolarmente preziosa.

## **2. LA CANAPA**

### **2.1. LA PIANTA: ASPETTI BOTANICI**

La differenziazione della canapa in diverse specie risulta essere molto complessa, questo perché la pianta presenta una grande varietà di caratteri e tutte le popolazioni possono fecondarsi tra loro. Rimane criterio più utilizzato quello di differenziarla in gruppi per area

di provenienza. I biotipi riconosciuti sono due di *canapa sativa* e quattro di *canapa indica* (Karl W. Hillig, 2004) Figura 12.



Figura 12 Principali differenze tra canapa Sativa e Indica

La canapa è una pianta a ciclo annuale con un'altezza variabile tra 1,5 e i 5 metri. Si caratterizza per un fusto eretto o ramificato con escrescenze resinose, angolate a volte cave. Le foglie sono palmate e composte da cinque a tredici foglioline lanceolate a margine dentato. I fiori maschili sono organizzati in infiorescenze a pannocchia mentre l'infiorescenza femminile è molto più compatta e si presenta come una falsa spiga grossa, dritta e a ciuffo. Non è possibile scoprire il sesso della pianta prima della fioritura anche se le più moderne applicazioni genetiche in combinazione con l'impiego di marker molecolari associati al sesso maschile, permettono di discriminarne precocemente il sesso Figura 13.



Figura 13 Differenza tra pianta maschile e femminile

In fase riproduttiva, sebbene comunemente si parli di seme, in realtà il prodotto della fecondazione risulta essere un frutto, dall'aspetto di una piccola noce. Nelle coltivazioni di canapa terapeutica, la pianta femminile è quella prediletta per la sua capacità di produrre un alto contenuto di cannabinoidi. Infatti, completato il processo di maturazione, il fiore si ricopre di tricomi ghiandolari dove si concentrano cannabinoidi e terpeni. L'accumulo di queste sostanze è variabile ad ogni fioritura, per questo nelle coltivazioni standardizzate vengono utilizzati sempre lo stesso numero di giorni per la coltivazione, la stessa varietà clonale, le medesime tecniche di coltura per garantire un prodotto sempre uguale nelle sue caratteristiche farmaceutiche (Fabio Firenzuoli, 2015). Si parla comunemente di canapa sativa ed indica ma il contenuto di metaboliti secondari permette un'ulteriore distinzione in due sottogruppi: il chemiotipo CBD (con l'enzima CBDA-sintetasi), destinato a usi agroindustriali e terapeutici e il chemiotipo THC (con l'enzima THCA-sintetasi) riservato alla produzione di droga e farmaci. Esiste poi un ibrido, F1 che ha la contemporanea presenza di entrambi i cannabinoidi. I preparati psicoattivi (hashish e marijuana) sono costituiti dalla resina delle infiorescenze femminili del tipo THCA-sintetasi, il tipo di canapa coltivata dalla metà del secolo scorso, nonostante il proibizionismo degli anni Venti. Nello stesso periodo storico in Francia, Polonia e Russia vennero selezionate le varietà attualmente in uso agroindustriale e farmaceutico del genotipo CBDA-sintetasi, con un contenuto pressoché irrisorio di THC (Fabio Firenzuoli, 2015).

## 2.2. I FITOCANNABINOIDI E COSTITUENTI NON CANNABINOIDI

Con il termine *cannabinoidi* si fa riferimento ad un gruppo di ventuno composti terpenofenolici contenuti nella *Cannabis sativa*. Essi sono idrocarburi aromatici con natura lipofila. Le diverse varietà genetiche di cannabis possono contenere percentuali molto diverse di cannabinoidi, in particolare THC e CBD (da < 0,5 % a >20%). I principali fitocannabinoidi sono: CBG, CBC, CBF, THC Figura 14. Nelle infiorescenze crude tali sostanze si trovano nella forma acida (THCA e CBDA) e quando vengono sottoposte a determinate temperature, si attivano a THC e CBD (Rocca, 2019). Tra i costituenti non cannabinoidi vi sono i terpeni, responsabili del profumo, del colore e del sapore caratteristico di ogni pianta. Sono idrocarburi organici aromatici, nella cannabis se ne contano più di centoquaranta e hanno una vasta gamma di attività biologiche con funzione di modulazione (potenziamento o mitigazione) degli effetti dei fitocannabinoidi.

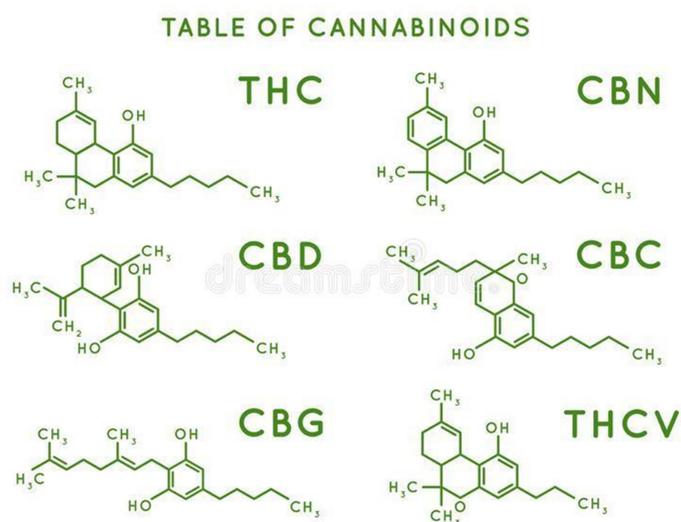


Figura 14 Formula chimica dei principali fitocannabinoidi

Negli ultimi anni sono state loro riconosciute proprietà antimicrobica, antifungina, antivirale, antiparassitaria, analgesica, antinfiammatoria, antitumorale che si manifestano soprattutto nell'interazione con i cannabinoidi. A prova di tale affermazione, diversi studi hanno valutato la differenza dell'efficacia terapeutica nell'utilizzo della cannabis con o senza terpeni (Rocca, 2019). Un'altra categoria interessante di composti polifenolici aromatici sono i flavonoidi, definiti la più vasta gamma di metaboliti secondari delle piante. Nella cannabis ne sono stati individuati ventitré comuni a molte piante (*quercitina*, *luteolina* etc.) mentre uno, *cannaflavina* è peculiare di questa pianta e ha proprietà



postsinaptico a formare eterodimeri con altri recettori accoppiati alle proteine G. In minima parte i recettori CB1 sono stati identificati anche nel sistema nervoso periferico; inoltre sono stati riscoperti in tessuti periferici quali polmoni, cuore, milza, muscolatura liscia e scheletrica, ghiandole surrenali, tessuto adiposo, cute, ossa, apparato riproduttivo, urinari, cardiocircolatorio e gastrointestinale. Molto diversa è invece la localizzazione dei recettori CB2, confinata alle cellule del sistema immunitario (monociti, macrofagi, cellule B e T) e ai tessuti di competenza immunitaria quali tonsille, milza, timo, mastociti e cheratinociti. Questi recettori si possono colocalizzare con i recettori GABA, NMDA, CCK, dopaminergici D1 e D2, serotoninergici ed oppioidi. La loro espressione in un organismo è influenzata da condizioni patologiche, manipolazioni genetiche, trattamenti farmacologici.

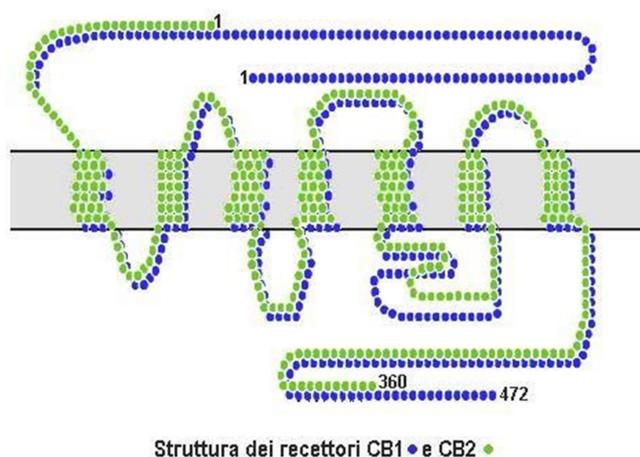


Figura 16 Struttura dei recettori CB1 E CB2

Con l'identificazione dei recettori CB1 e CB2 sono seguite le scoperte dei loro ligandi, composti endogeni (endocannabinoidi) derivati da acidi grassi polinsaturi. Il primo ad essere identificato è stato AEA (anandamide) il quale agisce come agonista parziale dei recettori CB1 e CB2. Successivamente fu scoperto il 2-AG (2-arachidonoglicerolo) agonista pieno dei recettori. Molti a seguire ne furono identificati con affinità più o meno variabile per i recettori CB1 e CB2. Oltre a queste sostanze, sono state identificate anche endocannabinoidi simili, per i quali non è ancora chiaro la loro appartenenza al sistema endocannabinoide e la loro capacità di interazione con i recettori. Tra questi, la PEA (palmitoiletanolamide) che possiede una debole affinità per i recettori cannabinoidi ma condivide con gli endocannabinoidi le vie di sintesi e del catabolismo. Il suo ruolo importante definito "*entourage*", si esplica nella sua capacità di inibire l'enzima responsabile della degradazione degli endocannabinoidi, in questo modo aumenta sia livelli

endogeni di AEA sia l'azione di quest'ultimo con i recettori CB1 e CB2 (Rocca, 2019). Anche la PEA è stata quantificata in diversi tessuti biologici (muscolo, tessuto adiposo, sistema nervoso centrale, tratto gastroenterico, cute, occhio, fegato, cuore, midollo spinale, neuroni). Queste sostanze non vengono conservate in vescicole secretorie come avviene per altri neurotrasmettitori, ma vengono prodotte su richiesta dell'organismo a seguito di stimoli fisiologici o patologici che inducono una forte depolarizzazione cellulare. Questo meccanismo rende gli endocannabinoidi simili ad altri derivati bioattivi derivanti dall'acido arachidonico. Una volta liberati, essi agiscono in modo autocrino (sulla stessa cellula che li ha liberati) o paracrino (sulle cellule vicine) legandosi ai recettori. Nel sistema nervoso centrale possono anche comportarsi da messaggeri retrogradi, rilasciati nel versante postsinaptico, sono in grado di inibire i recettori CB1 delle terminazioni presinaptiche bloccando la liberazione di alcuni neurotrasmettitori (GABA, acetilcolina, noradrenalina). In questo modo il sistema endocannabinoide gioca un ruolo di modulatore per evitare eccessi dannosi dell'attività nervosa. Nonostante i numerosi studi condotti sull'attività farmacologica sia dei fitocannabinoidi sia degli endocannabinoidi, il ruolo fisiologico del sistema endocannabinoide non risulta ancora completamente chiarito.

### 3.2. FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

Le caratteristiche farmacocinetiche dei cannabinoidi sono state valutate sulla base di piccoli studi di farmacologia clinica. Il CBD ha caratteristiche di lipofilia simili al THC con un'emivita di 9 ore. La biodisponibilità può variare dal 13 al 19% mentre per il THC la biodisponibilità dopo somministrazione orale varia tra il 5 e il 20%. Il picco di concentrazione di THC dopo assunzione orale, viene raggiunto in 1-3 ore con la comparsa di effetti dopo 0,5-2 ore che persistono per lungo tempo. Essendo liposolubili i cannabinoidi una volta assunti, si accumulano soprattutto nei tessuti adiposi e nella milza. Da qui poi vengono lentamente rilasciati raggiungendo altri distretti, compreso il cervello che viene raggiunto da meno dell'1% del THC assunto per via orale. Il metabolismo dei cannabinoidi avviene nel fegato e i metaboliti prodotti possono avere una emivita variabile di diversi giorni. Vengono poi escreti per il 65% dall'intestino dove una parte subisce il fenomeno del riassorbimento che prolunga la loro azione farmacologica. Una piccola parte (25%) viene escreta con le urine. L'azione dei cannabinoidi si esplica sui recettori CB1 e CB2 del sistema endocannabinoide, tra essi il CBD è quello di maggior interesse

farmaceutico. Esso infatti è in grado di ridurre l'azione psicotropa del THC, agendo come agonista inverso e pur non avendo affinità diretta con i recettori, è in grado di aumentare l'attività del cannabinoide endogeno *anandamide* (Fabio Firenzuoli, 2015). Gli effetti psicoattivi del THC sono dose-soglia dipendente la quale è sempre individuale nel paziente sottoposto a trattamento farmacologico. Nell'uomo sintomi come disturbo dell'attenzione, alterazione della memoria a breve termine, alterazione del controllo motorio si possono manifestare con un consumo superiore a 20mg di THC. Tra gli effetti importanti da considerare sono la tachicardia transitoria dose-dipendente, l'azione anticolinergica sulla ghiandole salivari con conseguente secchezza delle fauci, dilatazione dei vasi sanguigni con ipotensione ortostatica. Altri sintomi possono essere vertigini, nausea e vomito. La maggior parte degli studi clinici chiariscono che i derivati della cannabis a scopo terapeutico producono effetti indesiderati lievi e transitori.

### 3.3. PREPARAZIONI FARMACOLOGICHE

La formulazione di preparati a base di cannabis viene allestita secondo preparazione galenica magistrale da un farmacista Figura 17.



Figura 17 Farmacia San Carlo di Ferrara, con laboratorio specializzato in preparazioni galeniche con diverse infiorescenze di cannabis

Le preparazioni possono essere preparate con CBD puro, cioè estratto dalla pianta di cannabis ed isolato dagli altri componenti della pianta; esso si presenta in cristalli o polvere. Oppure possono essere preparate con infiorescenze essiccate della pianta appartenente ad una delle varietà genetiche disponibili e selezionate dagli enti autorizzati

alla commercializzazione a scopo farmaceutico. Attualmente si possono prescrivere le varietà dette *FM1* e *FM2* (sativa) provenienti dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, oppure le infiorescenze provenienti dall'Olanda: *Bedica (indica)*, *Bediol*, *Bedrocan*, *Bedrolite (sativa)*. Il CBD puro può essere utilizzato per produrre capsule, creme, resine e oli. Le infiorescenze subiscono dei processi di estrazione dei principi attivi, il fitocomplesso utilizzato per preparazioni oleose, resine, cartine, capsule decarbossilate gastroresistenti, gel transdermici, colliri sterili, supposte e ovuli vaginali. In medicina veterinaria le formulazioni di pratico utilizzo sono quelle oleose, gel, capsule. Nei preparati galenici il contenuto di fitocannabinoidi non è mai lo stesso perché dipende dal metodo estrattivo anche se preparato sempre dallo stesso laboratorio farmaceutico. Ne consegue che ogni preparazione viene titolata prima di essere consegnata al paziente che deve conservare il prodotto in frigorifero, al riparo dalla luce perché i preparati oleosi vanno incontro da subito ad un processo di degradazione. Si stima una perdita iniziale del 15-20% della titolazione dei vari principi attivi (Rocca, 2019). È opportuno chiarire la differenza tra olio di semi di canapa che pur avendo un ottimo valore nutrizionale, non contiene fitocomplessi a scopo terapeutico (CBD e THC), dall'olio di CBD costituito da olio di semi di canapa arricchito con CBD proveniente dalle parti della pianta ricche di fitocannabinoidi (fiori e foglie apicali). Diverso ancora è l'olio galenico di CBD, preparato dietro prescrizione medica, derivante dalla solubilizzazione di cristalli di CBD o per estrazione da infiorescenze selezionate.

### 3.4. NORMATIVA

Secondo la normativa vigente, le prescrizioni magistrali sono regolamentate dall'articolo 5 del Decreto legge 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 08 aprile 1998, n. 94. Come riportato nel sito del governo (<https://www.salute.gov.it>) fino al 2016 per la realizzazione delle preparazioni magistrali con prodotti vegetali a base di cannabis venivano importati in Italia solo i prodotti commercializzati dall'Office of Medicinal cannabis (organismo olandese per la cannabis) del Ministero olandese della Salute, welfare e sport, secondo la procedura per l'importazione prevista dal DM 11/2/97. Poi, il nostro Paese ha avviato una produzione nazionale di cannabis per uso medico presso lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM), grazie alla collaborazione tra il Ministero della salute e il Ministero della difesa. Nel decreto n° 183 dell' 8 agosto 2006 si chiarisce

che:” l'Ufficio Centrale Stupefacenti del Ministero della salute può autorizzare l'importazione di medicinali a base di delta-9-tetraidrocannabinolo o trans-delta-9-tetraidrocannabinolo per la somministrazione, a scopo terapeutico, in mancanza di alternative terapeutiche, a pazienti che necessitano di tali medicinali”. Inoltre con il decreto ministeriale del 23 gennaio 2013 i medicinali a base di cannabis sono inseriti nella Tabella II, Sezione B delle sostanze stupefacenti e psicotrope. Relativamente alla medicina veterinaria l'Articolo 10 del decreto legislativo 193/2006, comma 1 sancisce l'uso in deroga per animali non destinati alla produzione di alimenti di un medicinale preparato estemporaneamente da un farmacista a seguito di una prescrizione veterinaria. Il medico veterinario può quindi prescrivere con ricetta semplice non ripetibile una formulazione a base di cannabis Figura 18.

 **AMBULATORIO**  
**PRESCRIZIONE**

<b>PROPRIETARIO</b>	<b>COGNOME</b>	<b>NOME</b>
	<b>INDIRIZZO</b>	
<b>NOME ANIMALE</b>		
<b>SPECIE</b>		

**TIPO DI INFLUORESCENZA**

PRODOTTO	PRINCIPI ATTIVI	SPECIE
BEDROCAN	22% THC - <1% CBD	salva
BEDDOL		salva
BEDICA	14% THC - <1% CBD	indica
BEDROLI	1% THC - 9% CBD	salva
FM1	500%-20% THC - <1% CBD	salva
FM2	7.5-8% THC - 8-12% CBD	salva
CANNABIS AURORA	17-26% THC - <1% CBD	salva
CANNABIS AURORA	5-8% THC - 6-12% CBD	indica
CANNABIS AURORA	<1% THC - 8-10% CBD	ibrido

**PREPARATO Da ALLESTIRE**

5 GRAMMI IN 50 ML DI OLIO EVO PH
5 GRAMMI IN 50 ML DI OLIO MCT
<b>ALTRO:</b>

n° flaconi 2 da ml 25  
SOTTOLINEA DELLA PRESCRIZIONE:  
Specialità medicinale corrispondente non in commercio  
Ricetta non ripetibile  
Prescrizione esclusa secondo l'articolo 10 DL 193/2006 (uso in deroga)

Figura 18 Esempio di ricetta su carta semplice intestata non ripetibile

Dal 27 settembre 2022, in Italia è stata resa obbligatoria la ricetta elettronica veterinaria (REV) galenica per tutti i farmaci veterinari, inclusi i farmaci stupefacenti industriali e galenici (ad esclusione di quelli inseriti in sez. A, come morfina iniettabile o ketamina). Quindi, anche per prodotti a base di cannabis, l'unica modalità di prescrizione consentita è tramite REV.

### 3.5. ASPETTI TERAPEUTICI IN MEDICINA VETERINARIA

Ci sono molti studi preclinici sull'efficacia dei cannabinoidi di sintesi nel trattamento del dolore neuropatico ma sempre più numerosi sono anche gli studi sull'efficacia del fitocomplesso. E' stato dimostrato che THC deprime l'allodinia meccanica e termica nei roditori e che il CBD ha un effetto analgesico massimo che è solo la metà di quello osservato con il THC ma non produce effetti collaterali e la sua efficacia migliora con il trattamento cronico. E' stato anche dimostrato il loro ruolo sinergico nel trattamento del dolore neuropatico da chemioterapia nei topi (Rocca, 2019). Grazie alle scoperte del dottor Mechoulam nei primi anni Ottanta sugli effetti della cannabis nella cura dell'epilessia refrattaria a tutti i farmaci in commercio, questa pianta ha assunto un ruolo sempre più rilevante nell'ambito della ricerca, stimolando uno studio in continua evoluzione sull'applicazione terapeutica del CBD e del THC per diverse patologie. Il fermento in ambito medico si è esteso anche al mondo animale, in nuove prospettive di approccio curativo per il medico veterinario. In un recente studio del 2021 è stato valutato il grado di sicurezza e di tollerabilità del cannabidiolo (CBD) e del tetraidrocannabinolo (THC) somministrati per via orale in 20 gatti sani (Justyna E Kulpa, 2021). In questo studio si è verificato come dosi massime di 30,5 mg/kg di CBD (olio di CBD) e 41,5 mg/kg di THC (olio di THC) oppure una combinazione di 13,0:8,4 mg/kg di CBD:THC (olio di CBD/THC) sono state ben tollerate dai pazienti con eventi avversi lievi e transitori (letargia, ipotermia, atassia). Questi risultati danno una informazione importante per i medici veterinari riguardo il profilo di sicurezza dei cannabinoidi per un loro potenziale uso terapeutico nei gatti. Uno studio simile è stato realizzato anche nel cane, dove si è dimostrato che dosi crescenti fino a dieci volte di olio a prevalenza di CBD (62mg/kg), olio a prevalenza THC (49mg/kg) e olio con un rapporto CBD/THC di 1,5/1 (12mg/kg CBD + 8mg/kg THC) si sono dimostrate sicure con eventi avversi lievi e transitori soprattutto nell'utilizzo di olio a base di CBD. Alcuni soggetti non hanno raggiunto la decima dose di olio di THC o misto CBD/THC per manifestazione di atassia (Dana Vaughn, 2020). Un'indagine preliminare condotta nel 2020 ha provato ad indagare l'uso del CBD in un approccio multimodale nel trattamento del dolore osteoarticolare in 24 cani. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: uno trattato con anti-infiammatori steroidei (prednisone) e/o non steroidei (firocoxib) con l'aggiunta del CBD (2mg/kg ogni 12 ore) e un gruppo senza l'uso del CBD ma solo dei farmaci. Il trattamento di ciascun gruppo è durato 12 settimane e lo studio è

durato 12 mesi al termine del quale, i ricercatori hanno concluso che è stata ottenuta una significativa riduzione della percezione del dolore e un significativo aumento della qualità della vita nei cani affetti da OA spontanea che hanno ricevuto olio di CBD in aggiunta al trattamento analgesico farmacologico. Considerando la complessa neurobiologia del dolore cronico, è ragionevole ritenere che la terapia farmacologica multimodale che include la cannabis sia vantaggiosa per il trattamento dell'osteoartrosi e che esso possa ridurre le dosi di analgesici e quindi i loro effetti avversi (Federica Alessandra Brioschi, 2020). Uno studio sui gatti, più precisamente sulla stomatite cronica, è stato realizzato allo scopo di ricercare dei recettori per i cannabinoidi nella mucosa orale per considerare l'uso del CBD come terapia alternativa. Lo studio ha coinvolto 16 gatti, 8 sani e 8 affetti da stomatite cronica ai quali è stato prelevato un campione di mucosa per la ricerca dei recettori attraverso l'immunofluorescenza. Nei gatti sani i recettori sono abbondantemente espressi sulla mucosa orale, nei gatti affetti da infiammazione cronica i recettori sono sovraespressi dando al sistema endocannabinoide il ruolo di regolatore dell'omeostasi e del controllo della risposta infiammatoria Figura 19. Secondo i ricercatori quindi una terapia a base di fitocannabinoidi potrebbe essere un approccio valido a questa patologia cronica (Polidoro, et al., 2020).

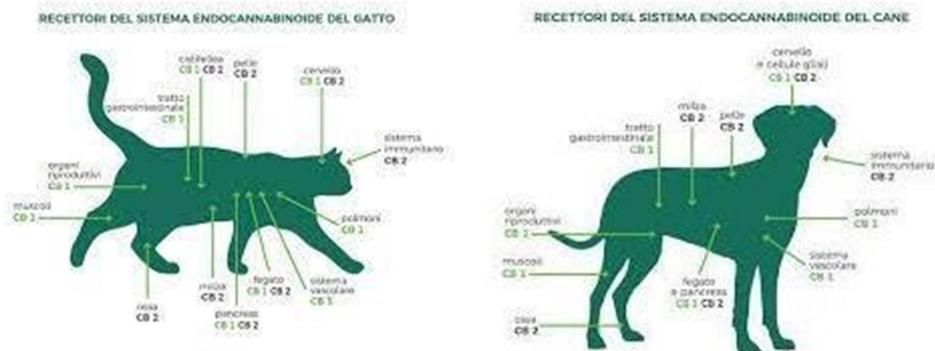


Figura 19 Distribuzione dei recettori CB1 e CB2 nel gatto e nel cane

In un case study recente, un gatto anziano femmina di 15 anni con artrosi della colonna e difficoltà di deambulazione è stato trattato inizialmente con olio full spectrum con 5% di CBD per un anno e mezzo. Nonostante i miglioramenti iniziali, con il progredire della patologia il medico curante ha preferito introdurre l'uso della cannabis medica della varietà *Bediol* (THC 6,3% e CBD 8%) a cui è seguito un miglioramento della deambulazione e una riduzione del dolore (Battaglia, 2022). Interessante anche il caso di una cavalla di 4 anni

con allodinia nella zona del garrese e della spalla non responsiva ai farmaci tradizionali (desametasone, gabapentin, magnesio/vitamina E). La cavalla è stata quindi trattata con cannabidiolo cristallino puro (250 mg per bocca due volte al giorno), che ha risolto i segni clinici dopo 2 giorni (Ellis & Contino, 2019). L'osteoartrosi è probabilmente la patologia che più frequentemente causa dolore nel cane e nel gatto. Si stima che possa colpire i cani a tutte le età mentre nei gatti è riscontrabile nel 90 per cento dei soggetti con più di 12 anni. Sebbene inizialmente si pensasse che l'artrosi fosse conseguenza di processi degenerativi, oggi è più plausibile pensare che sia un'inflammazione di bassa entità della membrana sinoviale a svolgere un ruolo centrale nel determinare i sintomi di questa patologia. Attualmente non esistono terapie in grado di interrompere la progressione dell'osteoartrosi, l'approccio medico è spesso multimodale allo scopo di ridurre i sintomi dolorosi, migliorare la motilità e la funzionalità articolare. E' stato dimostrato che i recettori per i cannabinoidi sono espressi nei sinoviociti, condrociti, cellule ossee e cellule infiammatorie suggerendo un ruolo immunomodulatore e autoprotettivo da parte del sistema endocannabinoide nelle patologie articolari (Rocca, 2019). Un'altra patologia frequente a carattere cronico negli animali da compagnia è l'epilessia. Con questo termine s'intende un gruppo di condizioni eterogenee che causano crisi convulsive ricorrenti croniche le cui cause possono essere molteplici (epilessia strutturale) e talvolta sconosciute (epilessia idiopatica). Una crisi epilettica è un'eccessiva attività elettrica sincrona e autolimitante di un gruppo di neuroni dell'encefalo che se non curata diventa frequente dando origine a ripetute convulsioni epilettiche con perdita di cellule neuronali, neuroinflammation persistente, disturbi della funzione della barriera ematoencefalica, disturbi dei recettori per i neurotrasmettitori. Per questo motivo l'approccio terapeutico è volto alla riduzione della frequenza delle crisi scongiurando il problema della tollerabilità che spesso si instaura nel lungo termine con l'insorgenza di effetti collaterali gravi e invalidanti (poliuria, polidipsia, sedazione, atassia, irrequietezza,). Purtroppo in alcuni soggetti si può instaurare la refrattarietà al trattamento e in questi soggetti i farmaci attualmente disponibili per la gestione dell'epilessia risultano inefficaci. La necessità di nuovi approcci terapeutici ha spinto Mechoulam prima e altri dopo di lui a studiare il ruolo del sistema endocannabinoide quale modulatore delle attività svolte da aree cerebrali direttamente e indirettamente coinvolte nei pazienti con epilessia. Si è visto che il CBD possiede effetti anticonvulsivanti significativi principalmente nei modelli animali con episodi

acuti di convulsioni, mentre esistono dati limitati nei modelli con epilessia cronica (Antonio Leo, 2016). I meccanismi molecolari alla base dell'azione antiepilettica degli endocannabinoidi sono ancora in parte sconosciuti ma sono diversi gli studi condotti su modelli animali (ratti) nei quali è stato dimostrato che il CBD in corso di epilessia acuta fosse in grado di prevenire le crisi toniche ma non quelle cloniche; il fitocannabinoide sarebbe quindi in grado di ridurre la diffusione delle convulsioni influenzando solo parzialmente l'insorgenza della crisi. Non mancano anche esperienze empiriche sull'uso della cannabis in uno studio preliminare che ha visto la partecipazione di 22 cani affetti da epilessia idiopatica multiresistente ai trattamenti farmacologici convenzionali. In base alla reperibilità, del tipo di crisi e del giudizio del veterinario, i soggetti sono stati trattati con diversi tipi di cannabis (*Bediol*, *FM2*, olio di CBD). Dei 18 pazienti che hanno portato a termine il trattamento, 3 hanno avuto una completa remissione delle crisi per 6 mesi (1 soggetto) e per 2 anni (2 soggetti). 5 di loro sono passati da crisi a grappolo a crisi singole, mentre per 9 di loro la situazione è rimasta invariata e per un soggetto le crisi sono addirittura peggiorate. Considerando che i dati non univoci possono essere causati dalla complessità e dalle differenze che la patologia può avere in ciascun soggetto, dal diverso approccio terapeutico a base di cannabis, rimane il dato interessante che la metà dei soggetti abbia tratto beneficio dall'uso dei fitocannabinoidi aprendo la strada a possibili altri studi di approfondimento (studio preliminare svolto da Daniele Corlazzoli presso la Clinica veterinaria Roma Sud) (Rocca, 2019). Un altro settore di applicazione interessante dei cannabinoidi sono la gestione della nausea e del vomito, è stato dimostrato infatti il ruolo del CB1 nella modulazione dell'emesi. In modelli animali (toporagno) in cui l'emesi è stata indotta da radiazioni è stato dimostrato che THC e cannabinoidi di sintesi somministrati per via intraperitoneale con effetto agonista dei recettori CB1 hanno inibito il vomito. Anche il CBD è stato dimostrato essere in grado di ridurre l'emesi. Uno studio condotto sui ratti ha dimostrato come il THC avesse capacità di inibire la nausea a seguito del trattamento con ciclofosfamide, un chemioterapico usato anche in umana nei pazienti oncologici (Limebeer, 1999). Il sistema endocannabinoide non solo è coinvolto nella modulazione del senso di nausea, ma incide anche in modo significativo sull'appetito, promuovendo il consumo di cibo, con un'azione mirata alla fase "appetitiva" dell'alimentazione, ovvero la fase della ricerca del cibo. Studi su animali da laboratorio hanno fatto emergere come anche la fase consumatoria sia influenzata dai cannabinoidi

che aumentano la palatabilità dei cibi più gratificanti (dolci e grassi) a discapito dei più insipidi. Pare assodato che l'utilizzo dei cannabinoidi trovi ampio impiego nella medicina palliativa per il trattamento del dolore, della nausea, per stimolare l'appetito, ma numerosi studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che la cannabis è anche in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali, stimolarne l'autofagia e l'apoptosi, è in grado di inibire l'angiogenesi e lo sviluppo di metastasi. Molti studi hanno valutato gli effetti dei cannabinoidi sullo sviluppo del cancro in modelli animali, in particolare tumori cerebrali, della mammella, del tratto digerente, della prostata, dei polmoni della tiroide, della cute. Questi studi hanno dimostrato riduzione della massa tumorale, riduzione delle metastasi e allungamento della vita degli animali trattati. Un caso interessante riguarda un gatto di 7 anni, affetto da sarcoma sviluppatosi lungo i muscoli dell'occhio destro che gli causava forte dolore. La diagnosi istologica è stata fatta dopo un primo intervento di rimozione del globo oculare. Secondariamente la massa è tornata a crescere raggiungendo le dimensioni di una pallina da ping-pong. Il soggetto è stato quindi sottoposto al trattamento con un olio di cannabis contenente THC (15-18%) e CBD (1-3%) per bocca due volte al giorno e uno spray formulato con estratto di olio di cannabis diluito con soluzione fisiologica nel rapporto di 1: 5 ad azione locale due volte al giorno. Sono stati valutati parametri come il dolore e le dimensioni del tumore. Secondo i risultati dello studio, l'olio di cannabis può aiutare rapidamente a ridurre i sintomi dolorosi dovuti alla crescita del sarcoma e ne ha anche ridotto le dimensioni (Buranakarn, 2020). Tra le molteplici funzioni fisiologiche modulate dal sistema endocannabinoide rientra anche il comportamento emotivo. Il cannabidiolo è stato studiato in una vasta gamma di modelli animali per lo studio dell'ansia generalizzata, indotta da stress, di disordini da panico e di comportamenti compulsivi. In questi studi il CBD ha manifestato effetti ansiolitici, anticomulsivi e panicolitici, con riduzione della paura condizionata, aumento dell'estinzione della paura e blocco degli eventi ansiogeni a lungo termine. Uno studio sull'aggressività dei cani di un rifugio ha sperimentato l'utilizzo di olio extra vergine di oliva titolato al 5% di CBD per un periodo di 45 giorni. I cani trattati rispetto ai cani del gruppo di controllo, hanno manifestato una riduzione dei comportamenti aggressivi ma alcuni comportamenti indicativi di stress come attività di spostamento e stereotipie, non sono diminuiti. Nonostante i risultati non fossero particolarmente significativi, i ricercatori suggeriscono che vale la pena fare più ricerche

per indagare ulteriormente sull'effetto del CBD sul comportamento del cane (Sara Corsetti, 2021).

## **4. AGOPUNTURA E CANNABIS**

### **4.1. AGOPUNTURA E SISTEMA ENDOCANNABINOIDE**

L'agopuntura viene oggi utilizzata nel mondo occidentale per trattare molteplici condizioni mediche e sono molti gli studi che cercano di comprendere le interazioni tra essa e il mondo cellulare e molecolare. Unitamente a questi, è stato identificato un ruolo emergente del sistema endocannabinoide nella regolazione di una varietà di condizioni fisiologiche/patologiche. La sovrapposizione tra gli effetti biologici e terapeutici indotti dall'attivazione del sistema endocannabinoide e dall'agopuntura ha fatto presupporre che il primo possa essere un mediatore primario e un fattore regolatorio degli effetti benefici della seconda. L'agopuntura è una pratica importante della medicina tradizionale cinese di comprovata efficacia terapeutica per il trattamento di una varietà di condizioni come dolore e danno da ischemia-riperfusion cerebrale/cardiaca, dolore cronico e ictus. Alla pratica tradizionale è stata affiancata elettroagopuntura (EA) che utilizza uno stimolo elettrico con parametri standard, ritenuta sicura e affidabile. Sebbene la ricerca abbia iniziato a chiarire i meccanismi alla base dell'azione dell'agopuntura, questi meccanismi devono ancora essere in parte chiariti. E' noto che i segnali che hanno origine nei punti terapeutici attivano i nervi periferici e l'input viene trasmesso al midollo spinale e al cervello producendo una serie di effetti neurologici a livello periferico, spinale, soprasspinale promuovendo funzioni di neuroprotezione e analgesia. Sebbene oggi il sistema oppioide endogeno è il più noto per essere coinvolto nella regolazione di queste vie centrali e periferiche, un numero crescente di ricercatori ha voluto esplorare il ruolo di altri sistemi endogeni per comprendere meglio i meccanismi scientifici di base dell'agopuntura (Hu, Bai, Xiong, & Wang, 2017). Nel 2009, Wang e colleghi hanno scoperto per la prima volta che l'EA (elettroagopuntura) conferiva neuroprotezione contro l'ischemia cerebrale stimolando la mobilitazione di endocannabinoidi nel cervello e attivando i recettori CB1 (LinChen, 2009). In questo studio è stato indotto un dolore infiammatorio con iperalgesia termica e allodinia nell'arto posteriore dei ratti, trattato poi con EA a 2-100 Hz nei punti GB30 (*Huantiao*) e GB34 (*yanglingquan*). Questo trattamento

ha ridotto significativamente l'iperalgia termica e l'allodinia meccanica e l'elettroagopuntura (EA) ha aumentato significativamente il livello di anandamide nel tessuto cutaneo infiammato. Questo studio mostra che l'elettroagopuntura aumenta il livello di anandamide nei tessuti infiammatori della pelle e che i recettori CB2 contribuiscono all'effetto analgesico dell'elettroagopuntura in un modello di dolore infiammatorio. Queste scoperte interessanti hanno indicato un potenziale collegamento tra EA e il sistema endocannabinoide, sia centrale che periferico e hanno suggerito che questo sistema endogeno potrebbe svolgere un ruolo chiave negli effetti terapeutici di EA. In un altro studio del 2016, si è indagato il ruolo dei recettori CB1 come mediatori degli effetti antinfiammatori dell'EA nella cura dell'emicrania indotta nei ratti attraverso la stimolazione del trigemino. La terapia con EA è stata applicata nei punti GB20 (*Fengchi*) e TH5 (*Waiguan*) per 5 giorni prima dello stimolo del ganglio del trigemino, con una frequenza di 2-15 Hz per 30 minuti. I risultati hanno dimostrato che il pretrattamento con EA sovraregola l'espressione del recettore CB1 con un effetto antinfiammatorio benefico dell'EA nell'emicrania e supportano l'idea che la terapia EA può essere offerta come un'efficace opzione di trattamento complementare per l'emicrania (Hui Zhang, 2016). Un altro studio sui ratti del 2018, ha indagato gli effetti del trattamento del punto ST36 (*zusanli*) con l'EA per 7 giorni, prima di indurre una condizione di endotossemia da LPS (lipopolisaccaride della parete cellulare di batteri gram-negativi che attiva la cascata infiammatoria). In questi soggetti, oltre alla liberazione di citochine, è aumentata l'espressione del recettore CB2 dei cannabinoidi (Tao Chen, 2018).

#### 4.2. ALCUNI STUDI IN MEDICINA UMANA SULL'INTERAZIONE TRA AGOPUNTURA E SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Tra le patologie più studiate in medicina umana che richiedono un approccio terapeutico multimodale vi è il morbo di Parkinson. Si tratta di una condizione neurodegenerativa progressiva caratterizzata da bradicinesia, rigidità, tremore a riposo e instabilità posturale. A questi, si possono aggiungere sintomi non motori, inclusi dolore, affaticamento, insonnia, ansia e depressione. I farmaci oggi disponibili sono gli inibitori della acetilcolinesterasi e la memantina, un farmaco che appartiene alla classe degli aminoadamantani. Gli inibitori della acetilcolinesterasi (un enzima che distrugge il

neurotrasmettitore acetilcolina responsabile dell'invio di messaggi da una cellula nervosa all'altra) risultano efficaci nelle prime fasi della malattia e la memantina dovrebbe essere impiegata nelle forme moderatamente gravi o gravi. Purtroppo gli effetti benefici tendono a svanire nel tempo con il progredire della patologia, motivo per il quale gli studi sono volti ad arricchire l'uso di terapie complementari che spaziano da integratori, trattamenti manipolativi (chiropratica, massaggi), programmi basati sull'esercizio e pratiche mente-corpo. E' del 2020 un aggiornamento sugli studi clinici che hanno valutato l'efficacia dei trattamenti complementari per i pazienti con il Parkinson, concentrandosi in particolare su agopuntura, Tai Chi, Qi Gong, yoga e cannabis (Seeberger, 2020). Un'altra patologia importante, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), malattia neurodegenerativa progressiva dell'età adulta, è continuamente oggetto di studio, non avendo ad oggi terapie risolutive. Nel 2015 è stato redatto un lavoro riassuntivo delle terapie complementari disponibili, che includono integratori, l'utilizzo della cannabis terapeutica per il controllo dell'infiammazione e del dolore e l'agopuntura sia come trattamento sintomatico, sia come trattamento volto a rallentare la progressione della patologia (Richard S. Bedlack, 2015). In medicina umana l'agopuntura trova ampio utilizzo nel recupero di pazienti affetti da ischemia cerebrale. In uno studio del 2017 vengono riportati nel dettaglio gli effetti positivi del trattamento con l'agopuntura, la quale è in grado di attivare alcune regioni cerebrali importanti, modulare il flusso sanguigno cerebrale e le relative molecole dopo l'interruzione dell'afflusso di sangue. Tra le molecole più importanti coinvolte ci sono quelle che regolano le vie di segnalazione che portano a eccitazione, quelle coinvolte nello stress ossidativo, quelle dell'infiammazione, quelle che modulano la morte e la sopravvivenza dei neuroni. L'agopuntura promuove anche la neurogenesi, l'angiogenesi e la neuroplasticità dopo il danno ischemico inducendo una regolazione multilivello attraverso meccanismi complessi che includono anche la sovraregolazione del sistema endocannabinoide aumentando i recettori CB1 e CB2 (Wen Zhu, 2017). La neoplasia epatica rappresenta il sesto tumore più comune e la terza causa di mortalità per cancro al mondo. Il carcinoma epatocellulare (HCC) è il principale tumore del fegato, rappresentando oltre il 90% dei casi di tumore del fegato. In uno studio del 2016 si riportano i dati di letteratura riguardanti le sostanze derivate dal caffè come strumenti di prevenzione nelle popolazioni ad alto rischio, il possibile effetto preventivo o adiuvante di diverse combinazioni di erbe medicinali ed estratti di fitoterapia della medicina tradizionale cinese e il possibile impiego dei

cannabinoidi come farmaci antineoplastici (Stefano Gitto, 2016). Nella lunga ricerca bibliografica, sono svariati gli articoli di ricerca che mirano ad un confronto tra diversi approcci farmacologici e meno convenzionali come l'agopuntura, in un'ottica di cura multimodale. E' solo l'inizio di un lungo percorso di approfondimento sul sistema cannabinoide e di come questo possa essere influenzato dalla terapia cinese.

### 4.3. AGOPUNTURA E SISTEMA ENDOCANNABINOIDE IN MEDICINA VETERINARIA

L'uso dell'agopuntura veterinaria per alleviare il dolore degli animali da compagnia e non solo, è una pratica sempre più diffusa e la ricerca sulle basi scientifiche dei suoi effetti si sta espandendo rapidamente. L'agopuntura può essere utilizzata indipendentemente o come parte di un approccio multimodale equilibrato per il controllo del dolore acuto e cronico. Si ritiene che molti degli effetti locali dell'agopuntura siano mediati da oppioidi endogeni liberati grazie alla stimolazione dell'ago e che la stessa induca un aumento dei recettori CB2 dei cannabinoidi, che provoca la sovraregolazione degli oppioidi endogeni, l'inibizione della ciclossigenasi-2 e la produzione di prostaglandine. L'utilizzo dei cannabinoidi in medicina veterinaria invece è una terapia recente frutto del crescente interesse per questa pianta in medicina umana. Pochissimo si trova in letteratura sul suo utilizzo sperimentale come terapia efficace per diverse patologie per cui è già nota l'efficacia in medicina umana. Però è altresì vero che gli studi preliminari sul sistema endocannabinoide e delle sue molecole e di come questo sia influenzato dall'agopuntura e/o dall'elettroagopuntura, vengono realizzati su animali da laboratorio. Uno studio del 2012 sui ratti ha dimostrato che l'elettroagopuntura (EA) e i cannabinoidi hanno effetti antinfiammatori e antinocicettivi in corso di artrite. Ai ratti è stata inoculata nell'articolazione temporo-mandibolare una sostanza che causa artrite (zymosan). L'EA è eseguita 2 ore dopo o 1 ora prima della somministrazione di zymosan, nei punti LI4 (*Hegu*), LI11 (*Quchi*), ST36 (*zusanli*) e ST44 (*Neiting*). Nel gruppo non trattato con EA è stata somministrata morfina in associazione con molecole antagoniste dei recettori dei cannabinoidi. Da questo studio è emerso che l'EA ha inibito l'ipernocicezione indotta da zymosan e che l'utilizzo di antagonisti per i recettori cannabinoidi ha invertito significativamente

l'effetto anti nocicettivo dell'EA. Inoltre l'espressione genica dei recettori CB 1 e CB 2 si è dimostrata sovraregolata nel gruppo trattato con EA portando i ricercatori alla conclusione che l'EA ha prodotto effetti antinocicettivi e antinfiammatori mediati dall'attivazione dei recettori CB 1 e CB 2 (Delane Viana Gondim, 2012). Uno studio più recente del 2019, ha indagato l'influenza dell'elettroagopuntura (EA) nella dermatite allergica da contatto indotta in ratti da laboratorio. I ratti sono stati suddivisi in 6 gruppi da 8: un gruppo di controllo, un gruppo in cui la dermatite allergica da contatto è stata indotta dalla somministrazione di DNFB (un adiuvante) sulla cute del fianco per indurre risposta allergica, un gruppo trattato con EA bilaterale nel punto ST36 (*zusanli*) per una settimana prima di somministrare DNFB, un gruppo trattato per una settimana in un punto non di agopuntura con EA prima della somministrazione di DNFB, altri due gruppi trattati con EA in associazione ad inibitori per i recettori CB1 e CB2. Sono stati valutati il gonfiore dell'orecchio, i livelli sierici di IgE, la produzione locale di citochine e l'infiltrazione dei mastociti. Inoltre, i mastociti peritoneali di ratto sono stati isolati e coltivati per il rilevamento dell'espressione dei recettori CB2, l'attivazione della segnalazione della proteina chinasi e della degranolazione dei mastociti in presenza o assenza di antagonisti per i recettori CB2. Da questo studio è emerso che il trattamento con EA ha inibito il gonfiore dell'orecchio, ha soppresso la produzione di IgE e citochine, ha ridotto il numero di mastociti e limitato la loro degranolazione. Inoltre l'EA ha migliorato l'espressione dei recettori CB2 nei mastociti suggerendo che l'EA nel punto ST36 (*zusanli*) potrebbe essere una terapia efficace per il trattamento di malattie infiammatorie della pelle come la dermatite allergica da contatto (Zhigang Wang, 2019). Un altro studio sui ratti ha valutato invece gli effetti dell'EA applicata ai punti ST36 (*zusanli*) e BL60 (*Kunlun*) nel trattamento dell'iperalgia infiammatoria in corso di artrite. Il trattamento dei punti è avvenuto per 20 minuti a giorni alterni per 4 sessioni e al decimo giorno è stato somministrato l'adiuvante per indurre il dolore infiammatorio. In questo studio è emerso che l'EA ha portato a marcati miglioramenti nell'iperalgia e ad un aumento dei livelli di espressione dei recettori CB1 rispetto al gruppo di controllo. Inoltre l'uso di un antagonista del recettore CB1 ha prodotto una inibizione degli effetti dell'EA attenuando anche la stessa espressione dei recettori. La marcata attivazione dei recettori CB1 dopo ripetuti trattamenti con EA ha provocato il fenomeno concomitante della sovraregolazione dei livelli di espressione genica anche

dei recettori della dopamina D1 e D2 (Yin Shou, 2013). Ancora poco si conosce degli effetti dell' EA sul sistema nervoso centrale a livello cellulare e nei meccanismi di induzione dell'analgesia nel dolore infiammatorio e neuropatico. Per questo motivo uno studio del 2019 sui ratti, ha valutato come l'EA sia in grado in modo sincrono di inibire i neuroni GABA-ergici e attivare i neuroni glutammato-ergici a livello cerebrale, attraverso i recettori CB1 espressi nelle terminazioni nervose dei suddetti neuroni, promuovendo l'analgesia. Lo studio è stato incentrato sul trattamento della neuropatia del nervo sciatico, utilizzando l'elettroagopuntura sui punti GB30 (*Huantiao*) e GB34 (*Yanglingquan*), sul dolore da artrosi del ginocchio utilizzando i punti EX-LE4 (*Neixiyan*) e ST35 (*Dubi*). Questo studio fornisce nuove prove sperimentali che l'EA può regolare in modo bidirezionale i neuroni GABA-ergici e i neuroni glutammato-ergici tramite i recettori CB1 per produrre effetti analgesici (He Zhu, 2019). Un altro studio focalizzato sull' utilizzo dell'EA nell'alleviare il dolore viscerale nell'infiammazione del colon associata all'IBD, ha provato ad indagare il possibile coinvolgimento del recettore CB2 dei cannabinoidi, già noti per essere in grado di ridurre l'infiammazione. In questo studio ai topi è stata indotta farmacologicamente l'IBD, in alcuni di essi è stato anche inoculato un inibitore del recettore CB2 e hanno partecipato anche topi geneticamente privi del recettore CB2. L'EA è stata applicata sul punto BL25 (*Dachangshu*). I risultati di questo studio suggeriscono che l'EA riduce l'attivazione dei macrofagi e aumenta l'espressione del recettore CB2 nei tessuti del colon infiammati dei topi e il blocco dei recettori CB2 antagonizza gli effetti antinocicettivi e antinfiammatori dell'EA. Quindi gli effetti antinocicettivi e antinfiammatori dell'EA nell'IBD dipendono dai recettori CB2 che agiscono sull'inibizione dell'attivazione dei macrofagi e sull'inibizione dell'espressione di IL-1 $\beta$ . Lo studio si conclude affermando che l'EA attiva i recettori CB2 per ridurre il dolore viscerale associato all'IBD (Hong Zhang, 2022).

## 5. CASI CLINICI

### 5.1. CASO 1: TOGO, CANE MASCHIO INTERO PINSCHER 5 ANNI



Dolore improvviso con difficoltà deambulatoria, incapacità di seguire un percorso lineare senza barcollamenti.

Esami diagnostici eseguiti: TAC che ha evidenziato una estrusione discale T13-L1 il cui materiale degenerato crea leggera compressione midollare in posizione ventrale con lateralizzazione destra lungo il soma di T13.

SHEN: buono.

TIPOLOGIA: legno.

COMPORTEMENTO: irrequieto, in visita non sta mai fermo, cerca il proprietario, non si avvicina, diffidente, rifiuta il cibo proposto. Si lascia visitare sempre in braccio al proprietario, tremolante. Ama il caldo, il sole, paura dei botti, morde se viene spostato di peso, "geloso", paura delle scope (le aggredisce).

MORFOLOGIA: fulvo, presenza di peli bianchi sul mento, magro, asciutto con ossa prominenti, passi brevi, rapidi, andatura posteriori incerta (incrocia).

LINGUA: asciutta, sottile, leggermente pallida.

POLSI: profondo.

BACKSHU/MU: BL17 (*geshu*) vuoto, reattivo BL23 (*shenshu*).

8 REGOLE: esterno, freddo, vuoto, yang

TERAPIA: olio full spectrum con CBD 5%, somministrazione 2 gocce ogni 12 ore.

AGOPUNTURA SEDUTE (alcuni punti):

SI3 (*houxi*), BL60 (*kunlun*), KD3 (*taixi*), VG20 (*baihui*), BL40 (*weizhong*), ST36 (*zusanli*), GB34 (*yanglingquan*), GB39 (*xuanzhong*), SP6 (*sanyinjiao*), TOP TAIL, LR3 (*taichong*).

Dopo le prime 3 sedute, ha avuto un peggioramento dopo essere saltato dalla sedia. Proseguito con le sedute ma aggiungendo 2 gocce di olio full spectrum con CBD 5% anche a metà giornata per favorire la tranquillità e il recupero. Nelle sedute successive si è notato il progressivo miglioramento. Il passo è deciso e stabile, ha ripreso a giocare e non ha più manifestato dolore.

## 5.2.CASO 2: ACHILLE, MASCHIO SPINONE 14 ANNI CASTRATO



Grave artrosi lombosacrale, con rigidità diffusa arti posteriori e anteriori, difficoltà ad alzarsi e coricarsi.

SHEN: non buono, atteggiamento triste e dolorante.

TIPOLOGIA: metallo

COMPORAMENTO: non vuole farsi toccare braccia e mani, ha avuto un crollo improvviso con peggioramento della rigidità, braccia rigide e incapacità di sollevare il posteriore. Se aiutato con imbracatura riesce a fare i gradini. Gradisce il caldo, soprattutto borsa calda area spalle e dorso. Non ama freddo. Molto più tollerante rispetto a quando era giovane, con la cagnolina che vive con lui le lascia fare monta da dominanza, non la castiga se insiste per voler giocare. Se non vuole ringhia minacciando ma dalla proprietaria si fa fare tutto, è il suo riferimento. In seduta tiene la museruola, sulle braccia non accetta aghi, il resto del corpo si. Poi si rilassa, dopo diversi sospiri riesce anche ad addormentarsi. Il rilassamento è maggiore con uso della moxa regione delle spalle e dorso. Mangia crocchette agnello e patate, appetito buono e feci buone e regolari.

MORFOLOGIA: gambe lunghe, torace profondo, magro, atrofia muscolare, pelo bianco secco, rigidità quattro arti, incertezza movimento.

LINGUA: base ampia, sottile, solcata, colore normale

POLSI: profondo e piccolo

BACKSHU/MU: vuoto BL17 (*geshu*), vuoto BL23 (*shenshu*).

8 REGOLE: interno, freddo, vuoto, yin

TERAPIA: uso precedente di fans, poi negli ultimi due mesi olio full spectrum CBD 10% 4 gocce ogni 12 ore.

AGOPUNTURA SEDUTE (alcuni punti) trattamento con moxa ed EA:

SI3 (*houxi*), BL23 (*shenshu*), BL60 (*kunlun*), KD3 (*taixi*), KD1 (*yongquan*), VG4 (*mingmen*), ST36 (*zusanli*), VG20 (*bahui*), GB34 (*yanglingquan*), BL11 (*dazhu*), BL 17 (*geshu*), SP6 (*sanyinjiao*), LR3 (*taichong*).

Dopo le prime sedute, si presenta con sguardo più vivace e più rilassato. Ancora rigido ma la proprietaria riferisce piccolo miglioramento nello stare in stazione, più disposto a camminare, anche a fare le scale, riesce ad accucciarsi per fare i bisogni. Dopo 6 sedute, si è deciso di introdurre la Cannabis Terapeutica: Bedrolite 3g, Billy Buttons 2g, CBG 400mg, CBD 400mg e 0.5 ml β-cariofillene in 50 ml di olio di oliva. Tale preparato apporta 0,3 mg di THC per goccia. Si è cominciato con 0,05 mg di THC per kg di peso al dì, aumentando progressivamente il dosaggio a 0,1 mg per Kg di peso al giorno nell'arco di 10 giorni. La proprietaria ha riferito un atteggiamento più vigile, con una riduzione del sonno, una miglior facilità nel salire sul divano e assumere una posizione comoda. Infine Achille ha preso spontaneamente il suo *peluche* preferito che non considerava da mesi, per masticare e giocare.

### 5.3. CASO 3: RAJA METICCIO FEMMINA STERILIZZATA 9 ANNI



Paralisi laterale destra con sindrome vestibolare

SHEN: buono.

TIPOLOGIA: metallo.

COMPORTAMENTO: arti caldi, difficoltà a stare in stazione, mangia volentieri.ma deve essere imboccata; in terapia da 10 giorni con cortisone e karsivan. I primi sintomi sono stati debolezza degli arti posteriori con sospetto di ernia, senza risposta al cortisone c'è stato un aggravamento con lateralizzazione e sindrome vestibolare.

MORFOLOGIA: corpo asciutto, magro, leggera atrofia muscolare.

LINGUA: rossa, asciutta.

POLSI: superficiale, rapido.

BACKSHU/MU: reattività a livello di BL17 (*geshu*) e BL18 (*ganshu*).

8 REGOLE: interno, caldo, yang, vuoto.

TERAPIA: si è deciso di scalare progressivamente il cortisone, contemporaneamente con l'inizio delle sedute. E' stato aggiunto l'olio full spectrum con CBD al 5% 3 gocce mattino e sera. Il Karsivan è stato mantenuto per 15 giorni. Inoltre, a seguito della visita omeopatica, è stato aggiunto anche un rimedio omeopatico.

AGOPUNTURA SEDUTE (alcuni punti):

il percorso terapeutico è stato integrato con l'utilizzo dell'elettroagopuntura.

ST9 (*renying*), BL62 (*shenmai*), GB34 (*yanglingquan*), GB39 (*xuanzhong*), KD1 (*yongquan*), BL60 (*kunlun*), BL17 (*geshu*), BL18 (*ganshu*), ST36(*zusanli*), SI3 (*houxi*), VG14 (*dazhui*), EXTRA PUNTO BAHUI POSTERIORE, EXTRAPUNTO TOP TAIL, VG20 (*bahui*), LI10 (*shousanli*), LI15 (*jianyu*).

Dopo le prime 4 sedute, Raja riesce meglio a stare in stazione e a fare qualche passo, si nutre da sola, esce dalla sua cuccia. Lo sguardo è più sereno e rilassato, la testa meno ruotata. Dopo 7 sedute, Raja esce dalla cuccia, passeggia, corre, interagisce con gli altri cani, scodinzola, mangia volentieri e ha recuperato peso.

#### 5.4. CASO 4: MELINDA, CANE JACKRUSSEL FEMMINA STERILIZZATA 14 ANNI



Dolore e rigidità al collo, dolore alla schiena a causa dell'artrosi.

SHEN: buono

TIPOLOGIA: metallo/acqua

COMPORTEMENTO: ansiosa, cerca il contatto, difficili i viaggi in auto a causa dell' ansia e trema come la si toglie dall'ambiente domestico. Paura dei botti, gioca con i bimbi, le piace farsi fare coccole da tutti i componenti della famiglia. Sente se loro non stanno bene, non segue molto regole. L' appetito è buono, mangerebbe tutto il giorno, alimentazione casalinga con riso o patate, carote merluzzo. Ora che è anziana gioca poco con la pallina. Sin da giovane poco socievole sia con le persone che con gli altri cani. In area cani non interagisce, gioca solo con la sua pallina. In visita trema, cerca sostegno del proprietario, accetta gli aghi ma non riesce a rilassarsi. A causa del dolore non sale o scende le scale, non sale sul divano.

MORFOLOGIA: corpo muscoloso, pelo chiaro.

LINGUA: leggermente pallida, con fessurazione in punta.

POLSI: profondo.

BACKSHU/MU: vuoto BL15 (*xinshu*) e BL17(*geshu*), reattivo BL21 (*weishu*).

8 REGOLE: interno, freddo, vuoto, yin.

TERAPIA: da circa 2 anni prende l'olio full spectrum con CBD 5%

AGOPUNTURA SEDUTE (alcuni punti):

ST36 (*zusanli*), LI4 (*hegu*), BL60 (*kunlun*), KD3 (*taixi*), BL23 (*shenshu*), VG14 (*dazhui*), GB34 (*yanglingquan*), VG20 (*bahui*), GB41 (*zulinqi*), BL40 (*weizhong*), PC6 (*neiguan*), HT7 (*shenmen*), VC15 (*jiuwei*), BL14 (*jueyinshu*), BL62 (*shenmai*).

Dopo le prime sedute, netto miglioramento del dolore al collo, a casa la vedono più rilassata. Con il proseguire delle sedute, ha manifestato comportamento di gioco correndo per casa, saltando su e giù dal divano, comportamento che i proprietari non vedevano più da qualche anno.

## 6. DISCUSSIONE

Per quanto riguarda i casi riportati, è possibile esporre alcune considerazioni. Nel primo caso riportato (Togo) il percorso terapeutico con agopuntura è cominciato insieme alla somministrazione di olio con CBD 5%, mantenendo costante la somministrazione del rimedio omeopatico scelto dal medico curante omeopata. In questo paziente, i proprietari hanno riferito un piccolo miglioramento già dopo la prima seduta e progressivamente il paziente ha recuperato un buon equilibrio, ha cessato di manifestare dolore e fastidio sia nei movimenti attivi e passivi. Con l'allungarsi dell'intervallo tra una seduta e l'altra, il paziente è rimasto stabile ma è capitato avesse degli aggravamenti, soprattutto a seguito di salti improvvisi. In questo caso, l'uso del CBD al 5% è stato modulato per gestire il dolore acuto portando ad un miglioramento del cane prima di rivalutare il paziente nella seduta successiva di agopuntura. Verso la fine dei trattamenti, il paziente è rimasto stabile. L'olio di CBD al 5% viene mantenuto come terapia costante e modulata in caso di necessità, mentre si è deciso di mantenere una seduta di agopuntura periodica di prevenzione e sostegno del paziente. Nel secondo caso (Achille) il paziente era già in cura da molti mesi con olio al CBD 10%. Il progressivo aggravarsi della condizione artrosica e neurologica ha portato il cliente ad intraprendere un percorso terapeutico con l'agopuntura. Questo paziente anziano, ha manifestato dei segnali di miglioramento, con una migliore predisposizione ad alzarsi e camminare, una riduzione della rigidità e del

dolore. Le sedute di agopuntura iniziali hanno previsto anche l'utilizzo della moxa. Dopo una fase di miglioramento e di stabilità, il paziente ha manifestato nuovamente un peggioramento. Si è provato a modificare le sedute di agopuntura con l'introduzione dell'elettroagopuntura che ha dato dei benefici iniziali (miglior mobilità). Non avendo raggiunto a pieno l'obiettivo di togliere il dolore con riduzione della rigidità e favorire un miglior equilibrio, in accordo con il proprietario, è stata introdotta la cannabis terapeutica. Per questo soggetto è stato realizzato dalla farmacia San Carlo di Ferrara tramite ricetta galenica, un olio di oliva contenente 0,3 mg di THC per goccia, 0,4 mg di cbd per goccia e 0,3 mg di cbg per goccia. Sono state scelte due erbe : la *Bedrolite* e la *Billy Buttons* con l'aggiunta di 0.5 ml  *$\beta$ -cariofillene*, un terpene della cannabis con proprietà antinfiammatorie, analgesiche e neuroprotettore. La terapia prevede la somministrazione iniziale di 0,05 mg di thc per chilo di peso, suddiviso in due somministrazioni giornaliere. Dopo 4 giorni di terapia, il paziente ha manifestato una ridotta sonnolenza, riferita dal proprietario come positiva, in quanto il cane si dimostrava più attento, partecipe e rilassato, inoltre è riuscito in autonomia a salire sul divano trovando da solo una posizione comoda. Considerando un dosaggio iniziale minimo, la cannabis terapeutica è stata progressivamente aumentata. Il proprietario riferisce che dopo le sedute di elettroagopuntura, comunque il miglioramento è più marcato. Essendo un soggetto molto anziano e con una grave patologia artrosica, con il passare del tempo, ha manifestato un aggravamento concomitante l'instaurarsi di una infezione batterica gestita con antibiotici. L'agopuntura e l'aumento ulteriore della cannabis terapeutica ha aiutato il paziente a superare la condizione critica. E' possibile presupporre che i benefici dell'agopuntura e della terapia con olio contenente CBD, CBG e THC abbiano agito in sinergia. Considerando questi due casi di esperienza personale, quando non è possibile intervenire nell'immediato con l'agopuntura, la terapia con la cannabis può gestire il dolore acuto e permette una gestione a lungo termine nelle patologie dolorose e degenerative. Un'ipotesi sostenuta anche considerando il terzo caso (Raja) di un paziente portato in visita dopo 10 giorni dall'insorgenza di una paralisi spastica destra e sindrome vestibolare destra, in cura con cortisone e *Karsivan*. Non osservando particolari miglioramenti, il proprietario ha voluto provare con l'elettroagopuntura. Dopo 4 sedute, il paziente ha mostrato i primi miglioramenti, con riduzione della rotazione della testa e miglior equilibrio. Considerando la progressiva riduzione del cortisone, si è introdotto l'olio al CBD al 5% allo scopo di poter

gestire il danno neurologico e la riparazione dei tessuti danneggiati. A supporto terapeutico è stato anche introdotto un rimedio omeopatico di fondo. Questo soggetto ha progressivamente manifestato un miglioramento nonostante la sospensione dei medicinali allopatrici (cortisone e karsivan) raggiungendo un plateau soddisfacente. Rimane un leggero deficit propriocettivo e una leggera rotazione della testa ma il cane si alimenta da solo, corre e gioca con i suoi simili, ha recuperato un poco di peso e di massa muscolare. Le ultime sedute di elettroagopuntura non hanno apportato particolari miglioramenti ma hanno mantenuto stabile il paziente. L'utilizzo del CBD rimarrà costante e a vita ma sarà possibile modificare la terapia in funzione della patologia. L'agopuntura, rimarrà un appuntamento periodico valido nel mantenimento di una condizione ottimale per il paziente. Interessante è stata l'esperienza con l'ultimo soggetto (Melinda). Il proprietario di questo paziente già in cura da due anni con olio al CBD 5% per l'artrosi lombosacrale, ha deciso di intraprendere un percorso terapeutico con l'agopuntura in quanto, nonostante l'aumento delle gocce di CBD, il paziente continuava a manifestare rigidità, lamenti nei movimenti attivi e passivi e debolezza negli arti posteriori. Dopo le prime sedute, il miglioramento dal punto di vista del dolore e della motilità è stato evidente. Partendo dal presupposto che l'approccio terapeutico con l'agopuntura non è solo finalizzato alla sottrazione di un sintomo ma anche al riequilibrio energetico ed emotivo del soggetto, in questo paziente è stato notevole il cambiamento emotivo non correlato ad una diminuzione del dolore. Nella personale esperienza con questo paziente, sebbene il CBD fosse utilizzato da due anni per la gestione del dolore artrosico, il vero cambiamento si è visto con il susseguirsi delle sedute di agopuntura. Sebbene già dopo le prime sedute il dolore fosse scomparso (andatura decisa, nessun cedimento dei posteriori, assenza di tremori e lamenti improvvisi, tranquillità nel salire e scendere dal divano) verso la fine del percorso terapeutico la cagnolina ha manifestato comportamenti giocosi che la proprietaria riferisce non faceva più da anni. L'invito al gioco correndo per tutta casa e saltando su e giù dal divano, riduzione dei tremori in area cani e approccio più sereno con gli altri cani, sono manifestazioni di uno stato di benessere emotivo raggiunto probabilmente grazie all'agopuntura, considerando che la somministrazione dell'olio di CBD è rimasta invariata. Questi casi clinici sono un esempio di come sia possibile gestire l'approccio terapeutico con l'agopuntura e/o l'elettroagopuntura in sinergia con la somministrazione della cannabis terapeutica.

## **7. CONCLUSIONI**

Pare al momento sempre più chiaro che agopuntura e sistema endocannabinoide siano profondamente connessi tra loro e si influenzino a vicenda. Molti sono gli studi su modelli animali nei quali l'elettroagopuntura in determinati punti, scelti secondo la medicina tradizionale cinese per trattare nello specifico alcune patologie, abbia influenzato l'espressione dei recettori CB1 e/o CB2 dei cannabinoidi. L'agopuntura quindi agisce stimolando il sistema endocannabinoide il quale a sua volta modula la risposta antinfiammatoria e antidolorifica dell'organismo. Si potrebbe presupporre che i preparati a base di cannabinoidi estratti dalla pianta utilizzati come terapia per le molteplici patologie per cui è già nota la loro efficacia, potrebbero essere favoriti da una aumentata espressione dei recettori indotta dall'agopuntura. Questa considerazione seppur teorica crea un presupposto che apre alla ricerca e alla necessità di futura sperimentazione dell'uso sinergico di cannabinoidi e medicina tradizionale cinese come risposta al crescente bisogno di un approccio medico multimodale soprattutto nelle patologie croniche, non solo in medicina umana ma anche veterinaria.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- La canapa nella medicina cinese, una pianta dalle radici millenarie. (2022, aprile/giugno). *Be Leaf magazine*, p. 44-45.
- Antonio Leo, E. R. (2016). Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. *Pharmacological Research*, 85-92.
- Bai, Y. (2021). Archaeobotanical evidence of the use of medicinal cannabis in a secular. *Journal of Ethnopharmacology*.
- Battaglia, E. (2022). Cannabis e gatti: case study di un paziente anziano. *Be Leaf magazine*, 46-47.
- Buranakarn, V. (2020). Sarcoma Cancer Treatment using Extracted Cannabis Oil in Cat. *International Journal of Science and Innovative Technology*, 33-38.
- Crocq, M.-A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in clinical neuroscience*, 223-228.
- Dana Vaughn, J. K. (2020). Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. Dana Vaughn. *Frontiers in Veterinary Science*, Volume 7, articolo 51.
- Delane Viana Gondim, J. C. (2012). CB1 and CB2 contribute to antinociceptive and anti-inflammatory effects of electroacupuncture on experimental arthritis of the rat temporomandibular joint. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*.
- E. Joseph Brand, Z. Z. (2017). Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? *Frontiers in Pharmacology*.
- Ellis, K. L., & Contino, E. K. (2019). Treatment using cannabidiol in a horse with mechanical allodynia. *Equine Veterinary Education*, 79-82.
- Fabio Firenzuoli, F. E. (2015). *Cannabis Erba Medica*. Edra.
- Federica Alessandra Brioschi, F. D. (2020). 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*.
- Firenzuoli, F., Epifani, F., & Loiacono, I. (2015). *Cannabis. "Erba" medica*.
- Gracis, M. (2019). *Canapa una storia incredibile*.
- He Zhu, H.-C. X.-P.-X.-F.-Y.-Y.-Q. (2019). Inhibition of GABAergic Neurons and Excitation of Glutamatergic Neurons in the Ventrolateral Periaqueductal Gray Participate in Electroacupuncture Analgesia Mediated by Cannabinoid Receptor. *Sec. Perception Science*.
- Hong Zhang, W. H.-F.-Z.-M.-Q.-Y.-Y.-S.-H.-L.-L. (2022). Electroacupuncture Reduces Visceral Pain Via Cannabinoid CB2 Receptors in a Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Pharmacology*.
- Hong-En Jiang, X. L. (2006). A new insight into Cannabis sativa (Cannabaceae) utilization from. *Journal of Ethnopharmacology* 108, 414–422.
- Hu, B., Bai, F., Xiong, L., & Wang, Q. (2017). The endocannabinoid system, a novel and key participant in. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 340-357.
- Hui Zhang, S. H. (2016). Antagonism of cannabinoid receptor 1 attenuates the anti-inflammatory effects of electroacupuncture in a rodent model of migraine. *Acupuncture in Medicine*, 463–470.
- Justyna E Kulpa, L. J. (2021). Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1162-1175.
- Karl W. Hillig, P. G. (2004). A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *American Journal of botany*, 966-975.
- Limebeer, C. L. (1999). Delta-9-tetrahydrocannabinol interferes with the establishment and the expression of conditioned rejection reactions produced by cyclophosphamide. *Neuro report*, 3769-3772.
- LinChen, J. F.-h.-L. (2009). Endogenous Anandamide and Cannabinoid Receptor-2 Contribute to Electroacupuncture Analgesia in Rats. *The Journal of Pain*, 732-739.

- Polidoro, G., Galiazzo, G., Giancola, F., Papadimitriou, S., Kouki, M., Sabattini, S., et al. (2020). The present study described for the first time the expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.
- Richard S. Bedlack, M. P. (2015). Complementary and Alternative Therapies in ALS. *Neurologic Clinics*.
- Rocca, G. d. (2019). *Sistema endocannabinoide e cannabis terapeutica*. Poletto Editore.
- Sara Corsetti, S. B. (2021). Cannabis sativa L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. *Scientific Reports*.
- Seeberger, L. M. (2020). Complementary Therapies in Parkinson Disease: a Review of Acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, Yoga, and Cannabis. *Neurotherapeutics*.
- Stefano Gitto, R. V. (2016). Coffee, Traditional Chinese Medicine and cannabinoids as potential tools for prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Research*.
- Tao Chen, Y. X. (2018). Electro-acupuncture Pretreatment at Zusanli (ST36) Acupoint Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Rats by Inhibiting Ca<sup>2+</sup> Influx Associated with Cannabinoid CB2 Receptors. *Inflammation*.
- Tao Chen<sup>1</sup>, Z. Y. (2012). Archaeobotanical Study of Ancient Food and Cereal Remains at the Astana Cemeteries, Xinjiang, China. *Plos one*, volume 7.
- Wen Zhu, Y. Y.-R.-X.-Z. (2017). Mechanisms of Acupuncture Therapy for Cerebral Ischemia:an Evidence-Based Review of Clinical and Animal Studies on Cerebral Ischemia. *Neuroimmune Pharmacol*.
- Yin Shou, Y. Y.-S.-Q.-B.-M. (2013). Electroacupuncture Inhibition of Hyperalgesia in Rats with Adjuvant Arthritis: Involvement of Cannabinoid Receptor 1 and Dopamine Receptor Subtypes in Striatum. *Biological Values of Acupuncture and Chinese Herbal Medicine: Impact on the Life Science*.
- Zhigang Wang, M. L. (2019). Electroacupuncture inhibits mast cell degranulation via cannabinoid CB2 receptors in a rat model of allergic contact dermatitis. *Acupuncture in Medicine*, 348–355.

## **9. RINGRAZIAMENTI**

Ringrazio la collega e amica Anna Maria Ubbiali che ha sempre favorito con entusiasmo approcci nuovi alla Medicina Veterinaria mostrandomi il meraviglioso mondo della canapa; La ringrazio di aver favorito la conoscenza di un'altra collega speciale, Francesca Parisi che mi ha agganciato con la sua passione e portato nel meraviglioso mondo della Medicina Tradizionale Cinese.

*"Cerca di essere flessibile e rimarrai al centro. Cerca di curvarti e starai dritto. Cerca di essere vuoto e sarai riempito. Cerca di dare e sarai rinnovato".*

*Lao Tzu*