

Review

Il dolore cronico nel cane e nel gatto. C'è spazio per un intervento dietetico a base di micro-palmitoiletanolamide?

Giorgia della Rocca ^{1*} e Davide Gamba ^{2,3} 

¹ Dipartimento di Medicina Veterinaria, Centro di Ricerca sul Dolore Animale (CeRiDA), Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia; giorgia.dellarocca@unipg.it

² Unità Operativa di anestesia, Centro Veterinario Gregorio VII, Roma, Italia; davidegamba@mac.com

³ DG Vet Pain Therapy, Bergamo (Italia)

* Corrispondenza: giorgia.dellarocca@unipg.it

Riassunto semplice: Nella pratica clinica degli animali da compagnia ci si confronta sempre più con il dolore cronico. L'aver recentemente riconosciuto che l'incapacità di verbalizzare non nega la possibilità di provare dolore fa sì che i veterinari siano chiamati a giocare una parte attiva nell'individuare, valutare e gestire il dolore animale. Al fine di controllare il dolore con successo, limitando nel contempo lo sviluppo di effetti collaterali e di tolleranza (cioè la possibile riduzione dell'effetto col protrarsi del trattamento), oggi si preferisce ricorrere alla combinazione di diversi strumenti terapeutici (come ad esempio analgesici, agopuntura, fisioterapia ed interventi nutrizionali). In quest'ottica, il simil-endocannabinoide palmitoiletanolamide rappresenta una promettente opzione, dal momento che è naturalmente presente in fonti alimentari e in tessuti animali, agisce sui meccanismi del dolore cronico (cioè l'iperreattività delle cellule immunitarie) ed è attualmente utilizzata in mangimi complementari per cani e gatti, in forme micronizzate ed altamente assimilabili (micro-palmitoiletanolamide). Nel presente articolo, verrà rassegnato il ruolo delle cellule immunitarie non neuronali nel dolore cronico. Inoltre, verrà discussa la funzione della palmitoiletanolamide endogena nel controllo del dolore, attraverso la modulazione delle cellule non neuronali. Infine, verranno presentati gli effetti antalgici derivanti dalla supplementazione alimentare con micro-palmitoiletanolamide. La mole di dati che vengono discussi potrebbe risultare utile al medico veterinario nel processo di scelta "evidence-based" in base al quale decidere in merito alla gestione del dolore cronico del cane e del gatto.

Riassunto: Gestire il dolore cronico è una sfida integrale della professione veterinaria nel settore dei piccoli animali. Per il dolore maladattativo, in genere si adotta un approccio basato su più farmaci, tra cui gli oppioidi, gli antinfiammatori non steroidei, gli anticonvulsivanti, gli antidepressivi ed altri. Al fine di limitare lo sviluppo di effetti collaterali e di tolleranza, tali farmaci sono spesso combinati con misure non farmacologiche, come l'agopuntura o interventi di tipo nutrizionale. È sempre più chiaro che le cellule non neuronali, come i mastociti e la microglia, giocano un ruolo attivo nella patogenesi del dolore cronico. È per questo che tali cellule sono oggi considerate nuovi possibili target per la gestione del dolore maladattativo. La palmitoiletanolamide è un composto simil-endocannabinoide presente in svariate fonti alimentari e considerato un analgesico endogeno. Il suo effetto antalgico è mediato dal controllo recettoriale delle cellule non neuronali. Sono sempre più numerose le evidenze in favore dell'effetto anti-iperalgesico della palmitoiletanolamide, soprattutto quando somministrata in forme micronizzate o co-micronizzate (la cosiddetta micro-palmitoiletanolamide), che garantiscono una maggiore biodisponibilità. Nella presente review, verrà discusso il ruolo delle cellule non neuronali nelle vie del dolore e saranno rassegnati i dati derivanti dal gran numero di studi sugli effetti della palmitoiletanolamide nel dolore cronico di natura infiammatoria e neuropatica.

Parole chiave: N-aciletanolamine; palmitoiletanolamide; dolore cronico; animali da compagnia; micronizzazione; endocannabinoidi; microglia; mastociti.



Traduzione di: della Rocca G.; Gamba, D. Chronic pain in dogs and cats: is there place for dietary intervention with palmitoylethanolamide? *Animals* **2021**, *11*, 952. <https://doi.org/10.3390/ani11040952>

Academic Editors: Rosalia Crupi and Enrico Gugliandolo

Ricevuto: 3 marzo 2021

Accettato: 23 marzo 2021

Pubblicato: 29 marzo 2021

Nota dell'Editore: MDPI rimane neutrale rispetto alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.



Copyright: © 2021 Autori.

Il presente articolo è distribuito nei termini della Licenza Internazionale "Creative Commons Attribution 4.0" (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduzione

La definizione di dolore approvata dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a (o simile a quella associata a) un danno tissutale effettivo o potenziale" [1]. Rispetto alla precedente definizione (1979), la modifica principale consiste nell'aver riconosciuto che per provare dolore non è necessario saperlo esprimere verbalmente. "La descrizione verbale - spiega la IASP - è solo uno dei numerosi modi per esprimere il dolore; l'incapacità di comunicare non nega la possibilità che un essere umano o un animale provi dolore" [1].

Da un punto di vista veterinario, questo rappresenta il riconoscimento ufficiale del dolore animale e mette i veterinari in una "posizione algologica", assegnando loro un ruolo proattivo nel riconoscere, valutare e gestire il dolore animale. In effetti, molti sono stati gli sforzi compiuti in questa direzione negli ultimi decenni: numerosi gruppi europei e statunitensi si stanno impegnando a sviluppare protocolli sempre più adatti a rilevare [2-7], misurare [8-14] e trattare [7,15-18] il dolore animale. Esempi in tal senso sono rappresentati dalla crescente disponibilità di scale per il dolore acuto e cronico, validate sia nel cane che nel gatto [19-26], nonché dalla pubblicazione di linee guida per la gestione del dolore [27,28].

Dal punto di vista terapeutico, uno degli aspetti più nuovi e clinicamente rilevanti è l'approccio multimodale: l'uso combinato di differenti trattamenti antalgici, come farmaci analgesici, agopuntura, fisioterapia e interventi dietetici [29-33]. Negli animali domestici affetti da dolore cronico (in particolare da artrosi), questi ultimi interventi si sono finora limitati a misure come la restrizione calorica e l'integrazione con acidi grassi omega-3 [34,35].

Sono sempre più numerose le evidenze a favore degli effetti benefici delle N-aciletanolamine (NAE) nel dolore cronico. Le NAE sono sostanze presenti in numerose fonti alimentari, di origine sia vegetale [36-38] che animale [39], ed è stato dimostrato che l'assunzione (cronica o subcronica) di diete ricche di grassi (analogamente a quanto accade per diete carenti di acidi grassi essenziali) influenza profondamente i livelli endogeni di NAE [40-45]. Una delle NAE più studiate è il mediatore "simil-endocannabinoide" palmitoiletanolamide (PEA). I livelli di PEA nelle fonti alimentari e il suo ruolo pro-omeostatico sono stati oggetto di una recente review [46].

È interessante notare che la funzione protettiva della PEA è stata suggerita per la prima volta nel cane, quando si è scoperto che i livelli di PEA aumentano nel miocardio di cane in risposta a un danno ischemico [47] e che il cervello di cane possiede le vie biosintetiche e degradative per la PEA [48,49].

Da allora, una crescente mole di letteratura ha sottolineato sempre più l'importanza di integrare la dieta con micro-PEA (la forma più biodisponibile di PEA) al fine di ridurre il dolore [50-53].

Il presente articolo riporta le conoscenze oggi disponibili sul coinvolgimento delle cellule immunitarie nel dolore cronico e rassegna i dati che supportano il ruolo della PEA endogena nel controllo del dolore, nonché gli studi sperimentali e clinici sugli effetti antalgici della PEA in varie formulazioni.

Dato che in Europa sono oggi disponibili mangimi complementari per cani e gatti a base di micro-PEA, la presente rassegna si prefigge di fornire le evidenze scientifiche necessarie a compiere una scelta consapevole in merito alla gestione del dolore cronico del cane e del gatto.

2. Classificazione del Dolore

Il dolore include almeno due dimensioni: la componente fisica e quella emozionale. Dal punto di vista fisico, sebbene il dolore sia spesso concepito come un'entità sensoriale omogenea, esistono diversi tipi di dolore: dolore transitorio, infiammatorio, neuropatico e funzionale (Figura 1) [54].

Il dolore transitorio si sviluppa quando un insulto potenzialmente dannoso insiste su un tessuto superficiale o profondo (cutaneo, mucoso o muscolo-scheletrico/viscerale) per un tempo così breve da non provocare danno (danno potenziale). Questo tipo di dolore si sviluppa rapidamente e ha natura transitoria, scomparendo con la fine dello stimolo dannoso o da lì a poco. Il dolore transitorio agisce come segnale d'allarme, in grado di

attivare un rapido riflesso di retrazione che protegge i tessuti dallo stimolo nocivo (dolore adattativo). Si sviluppa grazie all'attivazione del sistema nocicettivo e ai successivi eventi di trasduzione, trasmissione, modulazione e integrazione (dolore nocicettivo).

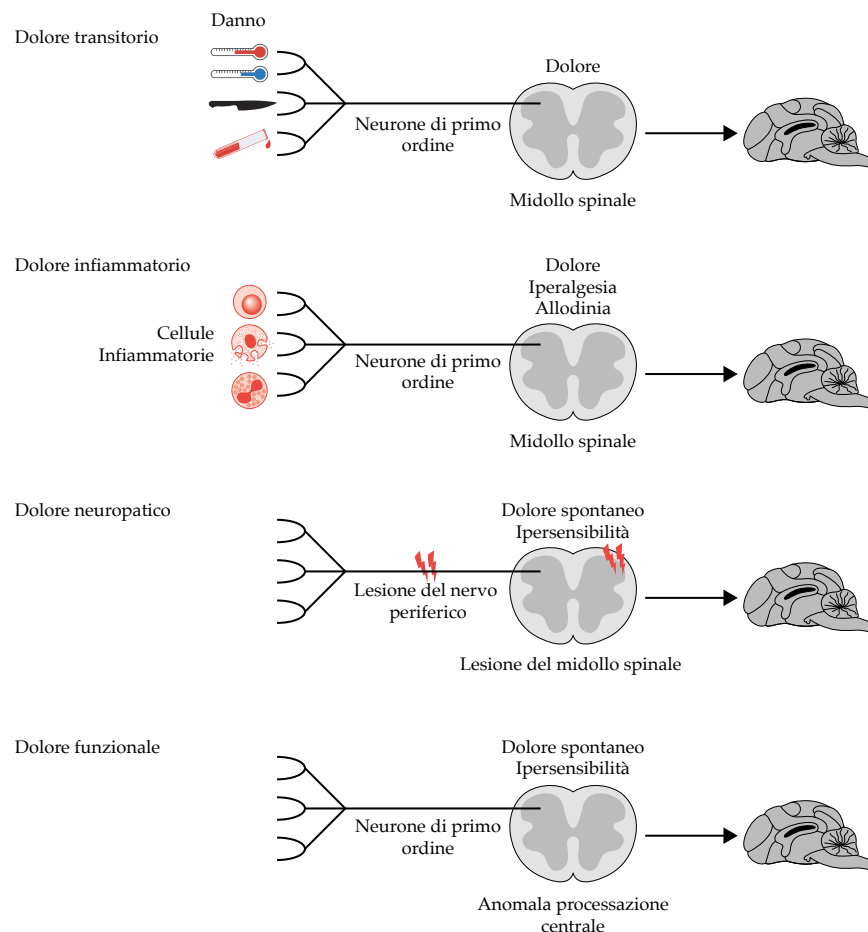


Figure 1. Rappresentazione schematica dei quattro differenti tipi di dolore, in base alla loro eziopatogenesi. Modificato da [29].

Il dolore infiammatorio deriva dall'infiammazione conseguente a un danno a carico di tessuti somatici o viscerali (danno effettivo). Può essere acuto o cronico, a seconda della patologia sottostante. Mentre il primo conserva un significato protettivo, in quanto limita il movimento e dunque l'ulteriore danno fino a completa riparazione (dolore adattativo), il secondo manca di qualsiasi scopo biologico (dolore maladattativo). Il dolore infiammatorio è il risultato dell'attivazione dei nocicettori da parte dei mediatori della zuppa infiammatoria, liberati dalle cellule immunitarie, prevalentemente mastociti. Ciò porta allo sviluppo dell'infiammazione neurogenica e dà luogo a successive modifiche neurochimiche, come il fenomeno del “wind-up” e la cosiddetta *Long Term Potentiation* (potenziamento a lungo termine). Ne derivano anche modifiche traslazionali e trascrizionali, come ad esempio, l'abbassamento della soglia di attivazione dei nocicettori e l'aumento dell'espressione di proteine funzionali coinvolte nelle vie del dolore. L'aumento della frequenza con cui vengono generati i potenziali d'azione da parte del primo neurone e del neurone di proiezione (rispettivamente, sensibilizzazione periferica e centrale) è la caratteristica principale del dolore infiammatorio e provoca iperalgesia primaria o secondaria (aumentata risposta a stimoli dolorosi all'interno o lontano dal sito di applicazione) nonché allodinia (risposta dolorosa a stimoli innocui).

Secondo la definizione della IASP, il dolore neuropatico è “il dolore generato come diretta conseguenza di una lesione o di una malattia del sistema nervoso somatosensoriale”. Esso deriva da un'anomala attivazione delle vie del dolore, conseguenza di una disfunzione/danno a carico dei nervi periferici e/o delle loro radici

dorsali (dolore neuropatico periferico), del midollo spinale e/o dell'encefalo (dolore neuropatico centrale). Si tratta, dunque, di un dolore disnocicettivo, che si configura come patologico o maladattativo, e può essere considerato esso stesso una malattia piuttosto che un sintomo. Il dolore neuropatico può persistere per mesi, anni o addirittura per tutta la vita; per questo è considerato cronico. I possibili meccanismi del dolore neuropatico periferico sono: (i) persistente ipereccitabilità dei nocicettori (anche dopo la riparazione del danno), (ii) aumentata eccitabilità delle fibre nocicettive in risposta al danno delle fibre stesse (es. dopo dismielinosi o formazione di neuromi), e (iii) cambiamenti strutturali / funzionali delle sinapsi spinali a causa della degenerazione nervosa. Il picco di stimolazione delle fibre afferenti che ne consegue può portare a una sensibilizzazione centrale, segno distintivo di diversi disturbi dolorosi come l'osteoartrite felina [55]. Il dolore neuropatico centrale coinvolge il midollo spinale e le strutture neuronali sopra-midollari ed è causato da una lesione del sistema nervoso centrale o dall'aumentata attività dei neuroni talamici e corticali, derivante da cambiamenti neurochimici (es. sbilanciamento della trasmissione glutammatergica / GABAergica).

Il dolore funzionale si manifesta spontaneamente, in modo del tutto indipendente da un danno al tessuto periferico o al sistema nervoso nocicettivo, nonché in assenza di evidenti disfunzioni nervose. È probabilmente sostenuto dalla persistenza di modifiche plastiche dei circuiti neuronali centrali, a loro volta derivanti da lesioni algogene nocicettive o disnocicettive. Nel dolore funzionale, i circuiti neuronali centrali restano, cioè, attivati anche dopo che la lesione si è risolta. Una delle ipotesi messe in campo per spiegare il fenomeno prevede che i meccanismi alla base dell'elaborazione spontanea del dolore siano simili a quelli della memoria: le modifiche dei circuiti neuronali centrali, inizialmente indotte da una lesione tissutale o nervosa, resterebbero nel SNC come tracce di memoria, venendo "ricordate" anche dopo la risoluzione del danno. Il dolore funzionale è dunque un dolore non nocicettivo, può perdurare mesi, anni o per sempre e ha, conseguentemente, natura cronica. È privo di funzione biologica, possedendo, quindi, un significato patologico (maladattativo). Così come il dolore neuropatico, anche il dolore funzionale può, dunque, essere considerato una malattia [29,54,56].

3. Ruolo delle Cellule Non Neuronali nello Sviluppo e nella Risoluzione del Dolore Cronico

Come detto in precedenza, il dolore cronico è un'esperienza spiacevole che dura oltre la guarigione. È oggi sempre più evidente che particolari cellule del sistema immunitario, localizzate nel sistema nervoso o in stretta associazione con esso e note come "cellule non neuronali", giocano un ruolo chiave nello sviluppo e nel mantenimento del dolore cronico [51]. Nello specifico, i mastociti (localizzati nel sistema nervoso e nei tessuti periferici) e la microglia (a livello spinale e sovra-spinale) interagiscono con i neuroni, tanto in condizioni fisiologiche quanto in quelle patologiche (Tabella 1).

Table 1. Identikit dei mastociti e della microglia.

	Mastociti	Microglia
Tipo di cellula	Cellule immuno-infiammatorie residenti a lunga durata di vita [57,58]	Cellule immuno-infiammatorie residenti a lunga durata di vita [59,60]
Localizzazione	<i>Periferia</i> - In associazione ai nervi sensoriali a formare strutture di tipo sinaptico, virtualmente in ogni tessuto, soprattutto quelli esposti all'ambiente esterno. <i>SNP</i> - All'interno dei nervi (mastociti endoneurali) [61–64] <i>SNC</i> - Meningi spinali; varie zone del parenchima cerebrale (es. ippocampo e talamo, ipotalamo); barriera emato-encefalica (dal lato del cervello), generalmente in prossimità della microglia [66–68]	<i>SNC</i> Nel cervello e nel midollo spinale (molto più numerose dei neuroni), dove forniscono nutrimento ai neuroni, regolano l'attività neurale e danno avvio alla risposta immunitaria innata [65]
Cinetica di attivazione	Rapido rilascio di mediatori preformati in risposta ad uno stimolo (es. attivazione nervosa sensoriale), grazie ad una grande varietà di recettori. Rilasciano oltre 50 diversi mediatori con effetti vasoattivi, neurosensibilizzanti e pro-infiammatori [69–72]	Si attivano in risposta a stress locali (es. danno a un nervo), modificando il proprio fenotipo da uno stato quiescente ad uno attivato. Rilasciano nel cervello e nel midollo spinale citochine e chemochine pro-infiammatorie [73–74]
Tipo di dolore in cui la cellula è coinvolta	Dolore infiammatorio e neuropatico, sia somatico che viscerale (es. dolore da osteoartrite), dolore discogenico, iperalgesia viscerale-viscerale [75–88]	Dolore neuropatico (es. discopatie del cane); dolore neuropatico indotto da allergie; dolore acuto infiammatorio; dolore paradosso associato all'uso a lungo termine di oppioidi [59,89–93]

Abbreviazioni. SNC, sistema nervoso centrale; SNP, sistema nervoso periferico.

In queste ultime condizioni, le cellule non neuronali non sono più in grado di supportare il buon funzionamento dei neuroni (es. attraverso il rilascio di fattori neurotrofici); possono, infatti, diventare iperattive, determinando la persistenza del dolore anche dopo la risoluzione del danno [94,95]. In effetti, l'attivazione prolungata delle cellule non neuronali porta al rilascio incontrollato di mediatori pro-infiammatori, che provocano cambiamenti persistenti della plasticità sinaptica, con aumentata trasmissione nocicettiva, alterazioni delle vie del dolore e sviluppo di dolore cronico [96,97].

Né si può trascurare che tra mastociti e microglia esiste un colloquio bidirezionale [98], attualmente considerato elemento critico dell'ipersensibilità dolorifica [64,99]. Di conseguenza l'iperattivazione delle cellule non neuronali e la neuroinfiammazione che ne deriva, giocano un ruolo cardine negli stati dolorosi (Figura 2) [100–102].

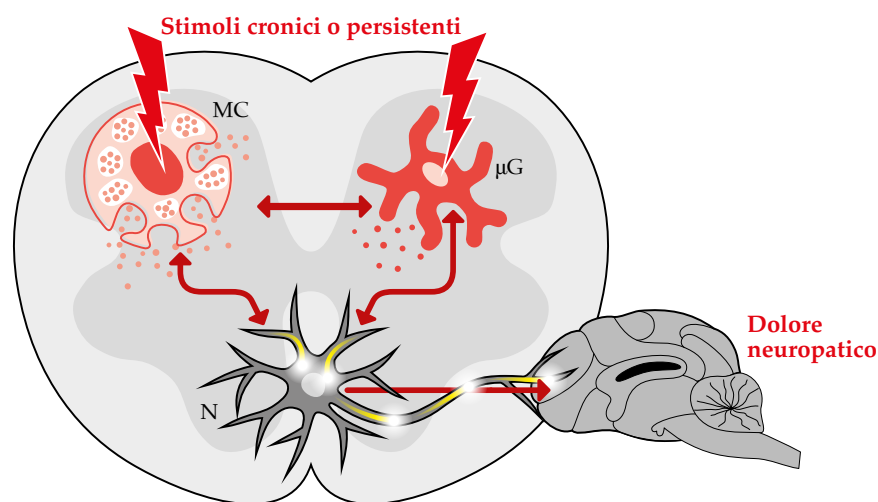


Figura 2. Una volta iper-attivati, i mastociti e la microglia spinale rilasciano una grande varietà di mediatori, in grado di determinare ipersensibilità neuronale cronica (cioè sensibilizzazione centrale) e conseguente dolore neuropatico. MC, mastocita; μG, microglia; N, neurone.

È interessante notare che le cellule non neuronali possiedono anche importanti funzioni protettive nella risoluzione della neuroinfiammazione e del dolore [59]. In effetti, i mastociti e la microglia sono in grado di ridurre la sensibilizzazione producendo mediatori risolutivi, i cosiddetti mediatori lipidici specializzati ad effetto "pro-resolving" [103–105].

In questo panorama, particolare attenzione è oggi dedicata agli endocannabinoidi e ai composti lipidici correlati, come le NAE e più in particolare la PEA [106–109]. Come descritto di seguito, la PEA e gli endocannabinoidi vengono rilasciati localmente su richiesta in risposta a un danno, al fine di controbilanciare gli effetti dei mediatori proalgici [110,111].

4. PEA Endogena e Modulazione del Dolore

Come anticipato, oltre ad amplificare pericolosamente il dolore, le cellule non neuronali possono sintetizzare specifici mediatori in grado di esercitare importanti funzioni nell'ambito della risoluzione della neuroinfiammazione e del dolore. Tra questi, gli endocannabinoidi e le NAE correlate (come la PEA, che è una delle più studiate) vengono oggi sempre più riconosciuti come elementi chiave nella modulazione del dolore [112]. Livelli discreti di PEA (nell'ordine di nanogrammi per grammo) sono stati ripetutamente misurati in decine di fonti alimentari, sia vegetali che animali: dalla soia alle carote, dalle uova alla carne di manzo [39,46]. La presenza di PEA è stata, inoltre, dimostrata in pressoché tutti i tessuti e fluidi corporei [46,51], dove viene prodotta per via enzimatica "on demand" (su richiesta) in risposta a danni effettivi o potenziali, e quindi degradata (sempre per via enzimatica) una volta terminata la propria funzione [51,52,113–115].

Il compianto premio Nobel Rita Levi Montalcini fu il primo a ipotizzare che la PEA agisse da "Autacoid Local Injury Antagonist" (ALIA), attraverso la down-modulazione

della degranulazione dei mastociti [116,117]. Si è poi scoperto che la PEA è sintetizzata dai mastociti e dalla microglia [118,119] ed è in grado di mantenere la reattività cellulare entro limiti fisiologici [51], controllando così la neuroinfiammazione e il dolore cronico [120–122].

È stato anche dimostrato che l'azione di PEA non si limita alle cellule non neuronali, essendo in grado di influenzare direttamente anche i neuroni. PEA, infatti, (i) esercita effetti protettivi sui neuroni corticali e cerebellari in coltura [123,124], (ii) controlla l'attività sinaptica spontanea nei neuroni GABAergici dello striato [125], (iii) aumenta in modo dose-dipendente la concentrazione intracellulare di calcio nei neuroni sensoriali, desensibilizzando così i recettori del dolore [126], (iv) modula l'attività neuronale nei gangli delle radici dorsali [127].

Dal punto di vista molecolare, la PEA controlla le cellule neuronali e non neuronali attraverso un meccanismo recettoriale diretto e indiretto, che coinvolge, tra gli altri, i recettori dei cannabinoidi di tipo 1 e 2 (CB1 e CB2), il recettore della proliferazione perossisomiale di tipo alfa (PPAR α), il recettore vanilloide di tipo 1 (TRPV1) e i recettori 55 e 119 accoppiati alla proteina G (GPR55, GPR119) [65,126–130]. L'agonismo recettoriale indiretto – una particolare modalità con cui si esprime il cosiddetto effetto *entourage* – dipende dalla capacità della PEA di aumentare i livelli locali degli endocannabinoidi, come l'anandamide (AEA) e/o il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) [52,125,131,132]. Recentemente, vari recettori per i cannabinoidi sono stati localizzati nel cane e nel gatto, sia nel sistema nervoso centrale che in periferia. In particolare, i recettori per la PEA sono stati identificati sia nel cane che nel gatto a livello cutaneo [133–135], nel tratto gastrointestinale [136–138], in diverse aree cerebrali [139–142], nel midollo spinale e nei gangli delle radici dorsali [141,143]. La distribuzione dei recettori dei cannabinoidi nel cane e nel gatto è stata recentemente trattata da Gugliandolo *et al.* (si rimanda al rif. [46]).

Il controllo fisiologico del dolore esercitato dalla PEA si basa su un meccanismo recettoriale multiplo (Figura 3) [46,52], che assegna a questa sostanza una funzione analgesica naturale, originariamente proposta alla fine degli anni '90 da Calignano e colleghi [144] e successivamente descritta nel dettaglio da Piomelli e Sasso [145].

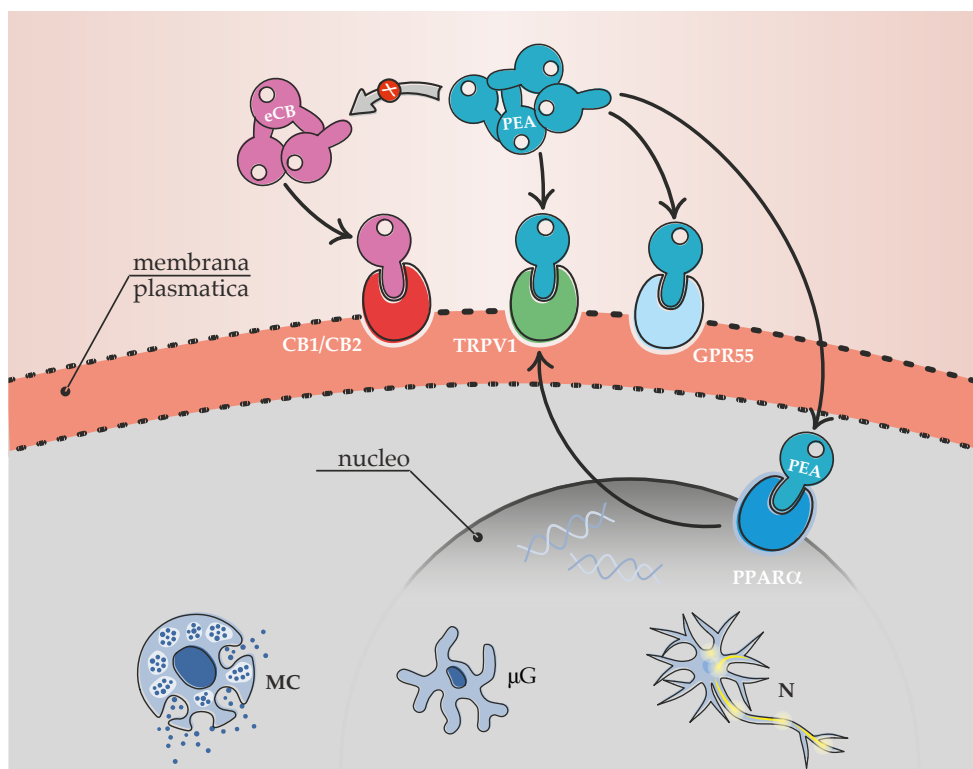


Figura 3. Agonismo diretto e indiretto della PEA (chiave blu) sui recettori canonici (CB1, CB2) e putativi (TRPV1, GPR55, PPAR) degli endocannabinoidi, espressi sulla membrana plasmatica e/o nel nucleo delle cellule neuronali e non neuronali. Il meccanismo recettoriale multitarget consente alla PEA di esercitare un controllo fisiologico delle vie del dolore. (eCB, endocannabinoidi, ad es. anandamide, AEA e 2-arachidonoilglicerolo, 2-AG; MC, mastocita; μ G, microglia; N, neurone).

Il ruolo della PEA endogena nel controllo del dolore ha recentemente trovato una conferma definitiva in un caso di insensibilità al dolore in una donna priva dell'enzima che degrada le NAE [146]: la donna, infatti, non percepisce praticamente alcun dolore, perché possiede livelli di NAE particolarmente alti; quelli di PEA sono circa 4 volte superiori al normale.

In sintesi, la PEA è un composto endogeno dotato di funzioni antidolorifiche. Viene prodotta localmente su richiesta (on demand) da vari tipi di cellule (comprese quelle non neuronali), in risposta a danni reali o potenziali, al fine di mantenere entro livelli omeostatici la risposta delle cellule non neuronali, attraverso l'agonismo diretto o indiretto sul sistema degli endocannabinoidi.

5. Cause e Prevalenza del Dolore Maladattativo nel Cane e nel Gatto

Negli ultimi decenni, gli animali domestici stanno diventando una parte sempre più importante della vita familiare, e sono spesso considerati veri e propri membri della famiglia. I proprietari cercano sempre più spesso assistenza veterinaria per le diverse malattie che colpiscono i loro animali domestici, compreso il dolore. Tuttavia, se da un lato l'uso degli analgesici per il controllo del dolore perioperatorio nel cane e nel gatto è ben documentato, dall'altro molte condizioni di dolore cronico ancora faticano a essere diagnosticate e trattate in modo adeguato, soprattutto nella specie felina [147]. Le numerose condizioni che possono causare dolore maladattativo nei cani e nei gatti sono riassunte in Tabella 2.

Tabella 2. Principali cause di dolore maladattativo in cani e gatti. Da [148].

Principali cause di dolore infiammatorio	
Lesioni / infiammazioni croniche che interessano i tessuti superficiali (cute, membrane mucose, denti, alcune porzioni dell'occhio) e i tessuti somatici profondi (ossa, muscoli, articolazioni)	
Ulcere croniche a carico di cute, mucosa, cornea	
Malattie infiammatorie croniche	Gengivostomatiti Periodontiti Pulpiti Otitis Congiuntiviti Cheratiti Osteoartrite
Trigger point miofasciali	
Ernie discali	
Tumori somatici (cutanei, mammari, osteosarcomi)	
Lesioni/infiammazioni croniche a carico dei tessuti viscerali profondi	
Malattie infiammatorie croniche	Enteropatie infiammatorie croniche (IBD) Pancreatiti Cistiti (cistite idiopatica felina) Prostatiti
Ulcere gastrointestinali	
Tumori a carico di distretti viscerali	Tumori viscerali primari Metastasi viscerali
Principali cause di dolore neuropatico	
Malattie del sistema nervoso centrale e periferico	
Poliradicolopatie	
Neuropatia diabetica	
Radicolopatie compressive	
Neuropatie da infiltrazione diretta dei nervi da parte di cellule tumorali	
Neuropatie paraneoplastiche	
Tumori delle guaine mieliniche	
Tumori del sistema nervoso centrale (SNC)	
Malattie viscerali croniche con componente neuropatica	
Pancreatite cronica	
IBD	
Cistite idiopatica felina	
Tumori viscerali	

Finora l'incidenza del dolore nel cane e nel gatto è stata oggetto di scarsa attenzione. Secondo uno studio trasversale condotto su 317 cani e 112 gatti ricoverati in pronto soccorso, il 56% dei cani e il 54% dei gatti soffre di qualche forma di dolore. Nei cani, il dolore più frequente è di tipo somatico profondo, nei gatti, invece, viscerale [149]. Percentuali inferiori vengono riportate in pazienti ambulatoriali, in cui il dolore viene rilevato, rispettivamente, nel 20% e 14% (su 1153 cani e 652 gatti analizzati) [150] e il dolore neuropatico nel 7-8% di entrambe le specie [150,151].

Tra le condizioni dolorose elencate nella Tabella 2, la più frequente nel cane e nel gatto è l'osteoartrite (OA), anche detta osteoartrosi o malattia degenerativa articolare. I dati finora pubblicati sulla prevalenza dell'OA canina sono molto variabili. Nel Regno Unito, le stime vanno dal 6,6% rilevato nelle cliniche di base [152,153] al 20% osservato nelle cliniche di riferimento [154]. Analisi condotte in Nord America, sulla base dei dati radiografici e clinici provenienti da strutture di riferimento, stimano che la prevalenza dell'OA canina sia età-correlata e vari tra il 20% dei cani con età superiore a un anno e l'80% di quelli oltre gli otto anni [155]. Uno studio trasversale sui segni radiografici di OA, condotto in gatti comuni europei selezionati in modo casuale (età media 9,9 anni), ha mostrato una prevalenza complessiva del 92% [156,157].

Infine, va detto che riconoscere e misurare il dolore negli animali è tutt'altro che facile. Come se non bastasse, si è recentemente scoperto che le persone valutano in modo diverso la sensibilità al dolore del cane, sulla base di stereotipi, tratti fenotipici ed archetipi legati alla razza [158]. Sono oggi disponibili numerosi ed eccellenti articoli di rassegna – a cui si rimanda il lettore – dedicati alla valutazione del dolore negli animali da compagnia [22-24,159,160].

6. Gestione del Dolore nel Cane e nel Gatto

A prescindere dalla causa scatenante, il dolore cronico può diventare maladattativo, privo, cioè, di qualunque ruolo benefico, come precedentemente discusso. Il dolore neuropatico, il dolore funzionale e il dolore infiammatorio cronico sono tutte forme di dolore maladattativo, che, come tale, va considerato patologico e conseguentemente trattato.

Un'analisi completa della gestione del dolore negli animali domestici esula dallo scopo di quest'articolo. Ricordiamo solo che tra i farmaci tradizionali per il trattamento farmacologico del dolore si annoverano gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli oppioidi e gli steroidi da soli o associati a farmaci adiuvanti come i gabapentinoidi (gabapentin, pregabalin), gli antagonisti del recettore NMDA (amantadina, memantina), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA, es. amitriptilina) [27,161,162]. L'uso singolo o combinato di questi farmaci non sempre garantisce un controllo completo del dolore [149] e può, inoltre, indurre eventi avversi, soprattutto per trattamenti cronici [163,164]. Il dolore cronico degli animali domestici continua, dunque, a rappresentare un bisogno insoddisfatto.

Nella pratica veterinaria, si va sempre più consolidando l'idea che protocolli di analgesia multimodale, sviluppati a misura di paziente, abbiano maggiori probabilità di successo rispetto alle mono-terapie [165-167]. In quest'ottica, un intervento dietetico basato su composti lipidici pro-risolutivi può rappresentare un approccio complementare ideale. La PEA è attualmente una delle opzioni più promettenti in questo senso.

7. PEA e la sfida formulativa: una questione di dimensioni

Prima di parlare dell'efficacia della PEA nel dolore cronico, è importante affrontare una questione chiave relativa alla formulazione. PEA è una sostanza estremamente lipofila che tende ad aggregarsi in particelle di notevoli dimensioni (fino a 2000 micron). Da un punto di vista farmaceutico, ciò rappresenta un grosso problema, dal momento che la velocità di assorbimento è inversamente proporzionale alla dimensione delle particelle [46,108,168].

La riduzione della dimensione particellare tramite tecnologie di micronizzazione (fino a 0,8 micron) consente di migliorare in maniera significativa la dissoluzione e, dunque, la biodisponibilità della sostanza (Figura 4A) [169]. Ciò determina un'efficacia superiore della PEA somministrata per via orale (Figura 4B) [170-172], e ne garantisce un buon profilo di sicurezza [171]. È per questo motivo che nella pratica clinica – dove la via orale è quella più facile e, dunque, la preferita – si privilegia l'impiego delle forme micronizzate (PEA-m) e ultra-micronizzate di PEA (PEA-um) collettivamente note come micro-PEA [171], che, di conseguenza, sono anche le più studiate.

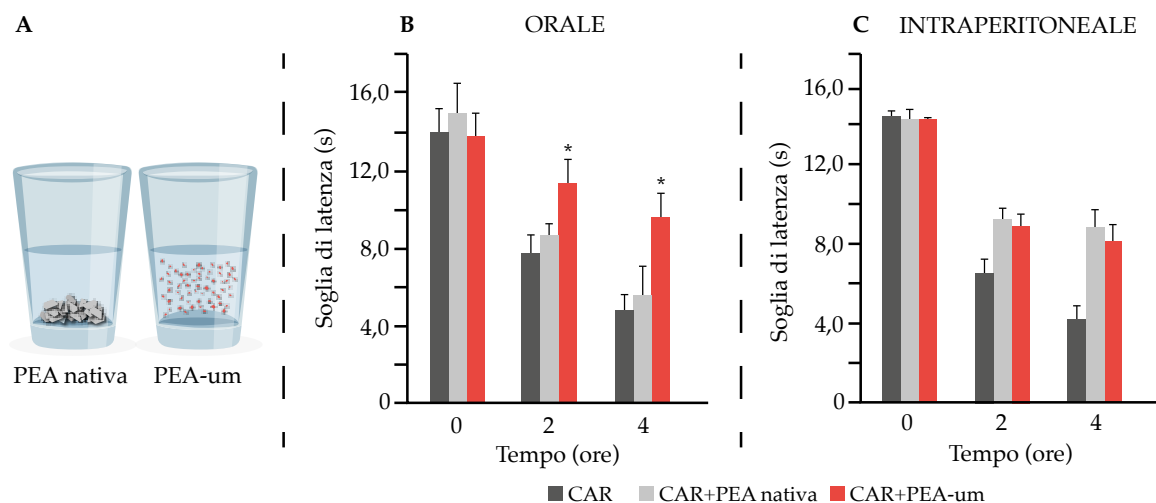


Figura 4. I vantaggi della micronizzazione di PEA. Ridurre la dimensione delle particelle ne aumenta l'area superficiale, con il risultato che la velocità di diffusione della PEA micronizzata è più elevata rispetto alla forma nativa (A). In un modello di iperalgesia indotta da carragenina (CAR), la PEA-um somministrata per via orale si è dimostrata esercitare un effetto anti-iperalgiesico superiore alla forma nativa (B). Al contrario, in seguito a somministrazione intraperitoneale non si osservava alcuna differenza tra le due formulazioni (C). * $p < 0,01$ vs CAR. Mod. da [172].

Al contrario, negli animali di laboratorio la via di somministrazione più semplice e generalmente più utilizzata è quella intraperitoneale, che garantisce un grado di assorbimento più rapido e completo rispetto all'orale [173]. Ciò è particolarmente vero per le sospensioni in carbossimetilcellulosa [173], quelle generalmente utilizzate per la somministrazione intraperitoneale di PEA. In effetti, somministrando PEA-um e PEA nativa per via intraperitoneale, non si osserva alcuna differenza nell'effetto antalgico (Figura 4C), mentre quando la somministrazione si serve della via orale la differenza è molto evidente [172].

8. PEA nel controllo del dolore: evidenze pre-cliniche

Il razionale di utilizzo della PEA, con l'obiettivo di alleviare il dolore e recuperare il benessere, è stato brillantemente preconizzato alla fine degli anni Novanta dal premio Nobel Rita Levi Montalcini, secondo cui *"gli effetti osservati per la Palmitoiletanolamide sembrano riflettere le conseguenze derivanti dal rifornire i tessuti di quella quantità di bioregolatore fisiologico sufficiente a recuperare l'omeostasi cellulare"* [117]. Da allora, molteplici studi in modelli pre-clinici di dolore hanno indagato gli effetti della PEA, somministrata principalmente per via intraperitoneale, ma anche intraplantare [144, 174] e orale (formulazioni micronizzate) [175]. Un risultato di particolare interesse è che la co-somministrazione di micro-PEA e morfina per 11 giorni attenua lo sviluppo di tolleranza agli oppioidi [176]; micro-PEA, in particolare, rinforza l'analgesia da morfina e ne consente un prolungato ed efficace effetto analgesico a basse dosi [177].

Inoltre, per l'effetto antalgico della PEA è stato anche invocato un meccanismo indipendente, mediato dal sistema serotoninergico [178].

Nelle Tabelle 3 e 4 sono riassunti i principali studi pre-clinici. Come si può notare, la PEA esercita un chiaro effetto anti-nocicettivo in modelli di dolore cronico sia di natura infiammatoria [132, 144, 174-176, 179-191] che neuropatica [192-198] o mista [199,200]. In particolare, è stato dimostrato che l'effetto anti-nocicettivo della PEA è equiparabile a quello dei cannabinoidi sintetici o dei fitocannabinoidi utilizzati per il dolore cronico, come il nabilone [181] e il delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) (Figura 5) [190].

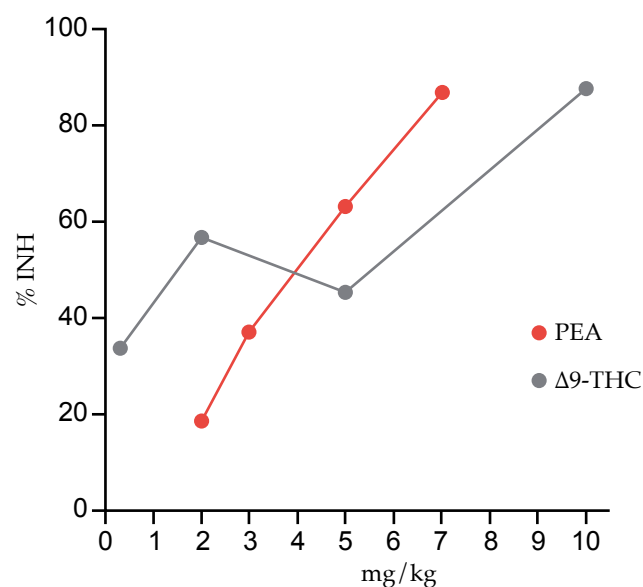


Figura 5. Effetto anti-nocicettivo del Δ9-THC e della PEA dopo somministrazione intraperitoneale, in un modello di dolore viscerale (“stretching test” da PPQ, fenil-p-chinone). Sono riportate le curve dose-risposta relative all’inibizione percentuale dei movimenti di stretching (%INH). Δ9-THC e PEA venivano somministrati rispettivamente 15 e 10 minuti prima dello stimolo algogeno (PPQ). Ridisegnato da [190].

Altrettanto interessante è uno studio di Tagne e collaboratori, che dimostra come un estratto di olio di canapa contenente CBD (cannabidiolo, 9,3% in peso) di per sé inattivo sul dolore neuropatico, eserciti un effetto antalgico sopraditivo quando co-somministrato con una singola dose di PEA (Figura 6) [201]. È opinione degli autori che la sinergia osservata dipenda dalla capacità dell’estratto di olio di canapa di migliorare il profilo farmacocinetico della PEA [201].

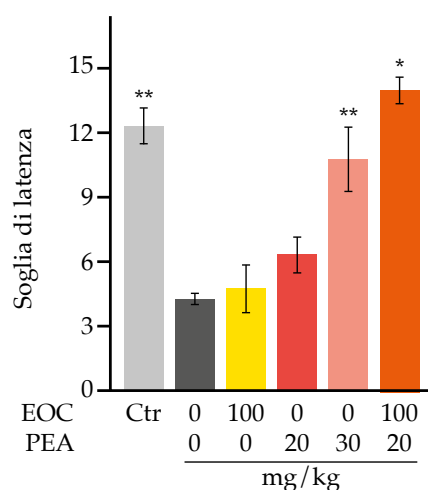


Figura 6. Effetti della somministrazione orale combinata di una singola dose sub-ottimale di estratto di olio di canapa (EOC) e PEA sull’iperalgia termica associata a dolore neuropatico. La somministrazione orale di PEA (30 mg/kg) riduce significativamente l’iperalgia termica, incrementando la soglia di latenza fino a valori pressoché sovrapponibili a quelli di controllo (Ctr). L’estratto di olio di canapa (100 mg/kg) non esercita invece alcun effetto. La combinazione dei due composti alle dosi indicate (barra arancione) esercita effetti antinocicettivi sopraditivi. * $p < 0,001$ e ** $p < 0,0001$ vs danno da costrizione cronica (barra grigio scuro). I dati originali provengono dalle Figure 2B, 4D e 6B pubblicate in [201].

¹ Si tratta di movimenti indicativi di dolore (es. inarcamento della schiena, allungamento del corpo ed estensione degli arti posteriori) [NdT].

Dai risultati degli studi condotti finora emergono due considerazioni particolarmente interessanti. In primo luogo, la PEA non è un analgesico *sensu stricto*, dal momento che non modifica la soglia fisiologica del dolore negli animali di controllo, ma normalizza in maniera selettiva le condizioni di sensibilizzazione nervosa [176, 185]. In secondo luogo, la PEA non solo allevia il dolore in sé, ma migliora anche le alterazioni neurocognitive indotte dal dolore [198].

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, i principali target cellulari sono il mastocita (con riduzione dell'iperplasia anche a livello endoneurale) e la microglia spinale, di cui riduce l'attivazione [120, 185]. A livello molecolare, i principali meccanismi consistono nella riduzione di marker spinali di dolore, come quelli espressi in seguito ad attivazione delle vie del dolore (es. Fos) e quelli implicati nell'infiammazione (es. citochine, fattore di crescita nervoso, NGF). Anche la modulazione delle proteinchinasi regolate da segnali extracellulari (ERK) e dei fattori nucleari pro-infiammatori (es. NF-κB) rappresentano importanti meccanismi antalgici [120, 132, 182, 193, 195, 197]. A spiegare l'analgesia mediata dalla PEA sono stati altresì invocati ulteriori meccanismi, quali il recupero dell'omeostasi delle sinapsi glutammatergiche nella corteccia prefrontale e la sintesi *de novo* di neurosteroidi (es. allopregnanolone) a livello spinale [198, 202]. Inoltre, nel midollo spinale di animali neuropatici trattati con PEA-um, sono state evidenziate modifiche elettrofisiologiche indicative di ridotta iper-eccitabilità neuronale [176, 185, 200]. Infine, il coinvolgimento dei recettori dei cannabinoidi (es. CB2, CB1, PPARα) è stato ripetutamente confermato come uno dei meccanismi alla base degli effetti antalgici della PEA [186, 192, 194, 199, 202, 203]. Si è anche ipotizzato che l'analgesia mediata dalla PEA dipenda dall'up-regolazione dell'espressione dei recettori CB2 sulla microglia, mediata dall'attivazione del recettore PPARα [204].

Secondo un'imponente metanalisi, condotta dalla Task Force Internazionale della IASP sull'analgesia da Cannabis e Cannabinoidi, gli agonisti del PPARα e, più in particolare, la PEA, sono efficaci nell'attenuare le alterazioni comportamentali collegate al dolore in un ampio spettro di modelli di dolore infiammatorio o neuropatico [205].

Tabella 3. Effetti antalgici della PEA - somministrata principalmente per via intraperitoneale - in modelli animali di dolore infiammatorio cronico. Riassunto degli studi in ordine cronologico.

Modello animale	Principale effetto comportamentale	Rif
Dolore infiammatorio somatico		
Iperalgesia da carragenina	Significativa riduzione dell'iperalgesia meccanica	[179]
Dolore persistente somatico da formalina	Significativa inibizione di entrambe le fasi (precoce e tardiva) del comportamento algico indotto dalla formalina	[144]
Dolore persistente somatico da formalina	Significativa riduzione della seconda fase della risposta comportamentale (punteggio composito di dolore)	[180]
Dolore persistente somatico da formalina	Marcata inibizione del comportamento algico	[174]
Iperalgesia da carragenina	Soppressione della risposta iperalgesica	[181]
Iperalgesia da iniezione intraplantare di NGF	Significativa riduzione dell'iperalgesia e dell'accumulo di neutrofili	[189]
Iperalgesia indotta da carragenina	Marcata riduzione tempo-dipendente dell'iperalgesia meccanica	[183]
Iperalgesia indotta da carragenina (impianto sottocutaneo di spugnette)	Significativa riduzione della neurogenesi e diminuzione dell'iperalgesia associata al granuloma	[184]
Iperalgesia indotta da carragenina anti-iperalgessico)	Significativo aumento della soglia meccanica e termica (effetto anti-iperalgessico)	[202]
Nocicezione indotta da formalina	Riduzione dose-dipendente del comportamento nocifensivo sia nelle fasi precoci sia in quelle tardive	[202]
Comportamento simil-neuropatico da formalina	Significativa riduzione dose-dipendente dell'allodinia meccanica e dell'iperalgesia termica	[185]
Dolore neuropatico da oxaliplatino	Significativa riduzione dell'iperalgesia e dell'allodinia, e miglioramento della coordinazione motoria	[176]
Neuropatia diabetica da streptozotocina	Significativa riduzione dose-dipendente dell'allodinia meccanica	[186]
Dolore persistente somatico da formalina	Significativa attenuazione della prima e della seconda fase precoce del comportamento nocicettivo	[132]

Tabella 3. (continua)

Modello animale	Principale effetto comportamentale	Rif
Iperalgesia da carragenina	Significativa riduzione del 57% dell'iper-algesia termica (effetto superiore rispetto al meloxicam)	[187]
Dolore articolare da CFA	Significativa diminuzione dell'extravasazione e dell'allodinia meccanica	[175]
Dolore persistente somatico da formalina	Significativa attenuazione dell'allodinia meccanica e dell'iper-algesia termica (oltre il 90%)	[201]
Dolore infiammatorio viscerale		
Infiammazione vescicale da turpentina	Significativa attenuazione dell'iper-riflessia vescicale	[180]
Contorsioni da acido acetico	Attenuazione dose-dipendente dei movimenti di stretching ²	[174]
Infiammazione vescicale da turpentina	Attenuazione dose-dipendente dell'iper-algesia riferita	[188]
Contorsioni da caolino	Potente inibizione della risposta nocifensiva	[174]
Contorsioni da solfato di magnesio	Inibizione dose-dipendente della risposta nocifensiva	[174]
Infiammazione vescicale da NGF	Significativo aumento della soglia di minzione	[182]
Dolore persistente viscerale da PPQ	Inibizione dose-dipendente del dolore viscerale misurata come inibizione dei movimenti di stretching ²	[190]
Cistite da ciclofosamide	Significativa riduzione del punteggio di dolore	[191]

Abbreviazioni. CFA, Adjuvante Completo di Freund; MIA, iodoacetato monosodico; NGF, Fattore di crescita nervosa; OA, Osteoartrite; PPQ, fenil-p-chinone.

Tabella 4. Effetti antalgici della PEA - somministrata principalmente per via intraperitoneale - in modelli animali di dolore neuropatico e misto. Riassunto degli studi in ordine cronologico.

Modello animale	Principale effetto comportamentale	Rif
Dolore neuropatico		
Danno parziale al nervo sciatico	Riduzione dell'iper-algesia (-79,4%)	[192]
Danno al midollo spinale	Significativa riduzione della gravità del trauma spinale	[193]
Danno da costrizione cronica	Significativa riduzione dell'iper-algesia termica e dell'allodinia meccanica	[194]
Danno da costrizione cronica	Significativa riduzione dose-dipendente dell'iper-algesia termica e dell'allodinia meccanica (già dopo due somministrazioni)	[120]
Danno parziale al nervo sciatico	Recupero della corretta soglia termica e meccanica. Riduzione dei deficit mnemonici indotti dal dolore	[195]
Dolore da neuropatia diabetica	Significativo effetto antinocicettivo. Aumento significativo della soglia meccanica	[196]
Danno del nervo sciatico	Diminuzione dell'edema endoneurale e dell'infiltrato infiammatorio (dosi sub-ottimali di PEA in associazione con paracetamolo)	[197]
Danno parziale al nervo sciatico	Recupero della performance cognitiva e diminuzione del declino cognitivo associato a dolore neuropatico	[198]
Danno da costrizione cronica	Soppressione dose-dipendente dell'allodinia meccanica e dell'iper-algesia termica in risposta a somministrazione singola o ripetuta (per 7 giorni consecutivi)	[201]
Dolore cronico misto		
Dolore da OA indotto da MIA	Significativa riduzione dell'allodinia meccanica e miglioramento della funzione locomotoria	[187]
Dolore da OA indotto da MIA	Significativo recupero dose-dipendente della soglia di latenza e dell'appoggio rispetto ai controlli trattati con veicolo	[199]
Dolore cronico da carenza di vitamina D	Significativa riduzione dell'allodinia e della sensibilizzazione neuronale	[200]

Abbreviazioni. MIA, iodoacetato monosodico; OA, Osteoartrite.

² Si tratta di movimenti indicativi di dolore (es. inarcamento della schiena, allungamento del corpo ed estensione degli arti posteriori) [NdT].

9. Integrazione dietetica di micro-PEA per alleviare il dolore: evidenze cliniche

Sul fronte clinico, molti pazienti umani affetti da svariate condizioni dolorose hanno assunto la micro-PEA (vale a dire la PEA in formulazioni micronizzate, ultra-micronizzate o co-micronizzate) in forma di alimento dietetico destinato a fini medici speciali [53, 262], utilizzato sia come intervento singolo [206–225] che come trattamento dietetico aggiuntivo a terapie a base di oppioidi, gabapentinoidi o FANS [226–248], ma anche composti antiossidanti (es. luteolina, quercetina, polidatina) [249–261].

Nell'insieme, sono quasi 5000 i pazienti che hanno partecipato a dozzine di studi clinici pubblicati, ottenendo un effetto benefico complessivo sul dolore cronico, di tipo neuropatico (Tabella 5), misto (Tabella 6) o pelvico-viscerale (Tabella 7).

Tabella 5. Effetti antalgici della micro-PEA (PEA-m o PEA-um) sul dolore neuropatico cronico: panoramica degli studi clinici umani citati in ordine cronologico.

Diagnosi Disegno dello studio	N° di pazienti	Dose	Risultati principali	Rif
Dolore neuropatico periferico				
Sciatalgia da compressione radicolare e/o tronculare del nervo sciatico o da discopatia <i>Doppio cieco, randomizzato, due dosi di micro-PEA vs placebo</i>	636	300 mg/die oppure 300 mg/bid per tre settimane	Significativa riduzione del dolore su scala VAS (da 7 a 2)	[206]
Dolore da neuropatia diabetica associata a sindrome del tunnel carpale <i>Randomizzato, controllato (micro-PEA vs terapia standard)</i>	50	600 mg/bid per due mesi	Significativa riduzione del dolore. Significativo miglioramento dei parametri neurofisiologici.	[207]
Neuropatie dolorose <i>In aperto</i>	27	300 mg/bid per le prime tre settimane e 300 mg/die per le quattro successive	Significativa riduzione del dolore e significativo miglioramento dei parametri elettrofisiologici	[208]
Sciatalgia <i>Doppio cieco, randomizzato, due dosi di micro-PEA vs placebo (come terapia add-on)</i>	111	300 mg/die or 300 mg/bid per tre settimane	Significativa riduzione della gravità del dolore e della durata del trattamento con antinfiammatori e analgesici	[226]
Dolore neuropatico cronico (neuropatia diabetica e nevralgia post-erpetica) <i>In aperto, terapia combinata con GBP</i>	30	600 mg/bid per 45 giorni	Significativa riduzione del dolore su scala VAS (da 7,6 a 1,8)	[227]
Lombosciatalgia <i>Controllato (terapia add-on ad analgesici standard)</i>	81	600 mg/bid per le prime tre settimane e 600 mg/die per le successive quattro	Significativa riduzione dell'intensità del dolore rispetto al gruppo di controllo	[228]
Sciatalgia <i>Randomizzato, controllato, terapia add-on ad analgesici standard</i>	85	300 mg/bid per 30 giorni	Significativa riduzione del dolore rispetto al gruppo di controllo, sia su scala VAS che in base all'indice di disabilità di Oswestry	[229]
Dolore da neuropatia diabetica <i>In aperto</i>	30	300 mg/bid per due mesi	Significativa riduzione del dolore, della sensazione urente, delle parestesie e dell'intorpidimento	[209]
Sindrome del tunnel carpale in pazienti diabetici <i>Randomizzato, controllato vs gruppo non trattato</i>	40	600 mg/bid per due mesi	Significativa riduzione del dolore e miglioramento dello stato funzionale e dei parametri neurofisiologici	[210]
Dolore associato a sindrome del tunnel carpale <i>Randomizzato, controllato, due dosi di micro-PEA vs gruppo non trattato</i>	26	1° braccio: 300 mg/bid per 30 giorni 2° braccio: 600 mg/bid per 30 giorni	Significativa riduzione dose-dipendente del dolore e miglioramento dei parametri neurofisiologici rispetto al gruppo di controllo	[211]

Tabella 5. (continua)

Diagnosi Disegno dello studio	N° di pazienti	Dose	Risultati principali	Rif
Neuropatia dolorosa da chemioterapici <i>In aperto</i>	20	300 mg/bid per due mesi	Significativa riduzione del dolore su scala numerica NRS e aumento significativo della velocità di conduzione delle fibre mielinizzate in base a valutazione neurofisiologica	[212]
Lombosciatalgia <i>In aperto, co-terapia con OPI</i>	20	600 mg/bid per 30 giorni	Significativa riduzione del dolore su scala VAS (da 7 a 2,5)	[230]
Svariati disordini associati a dolore cronico <i>In aperto, co-terapia con GBP e OPI</i>	517	600 mg/bid per le prime tre settimane e 600 mg/die per le successive quattro	Riduzione del 61% del punteggio medio di dolore misurato su scala numerica NRS	[231]
Dolore da neuropatia diabetica <i>Controllato (micro-PEA + GBP vs GBP)</i>	74	600 mg/bid per i primi 10 giorni, poi 600 mg/die per 20 giorni, infine 300 mg/die per 30 giorni	Tasso di successo (riduzione del dolore superiore al 60%) significativamente più alto rispetto al gruppo GBP	[232]
Dolore neuropatico cronico da lombosciatalgia <i>Multicentrico, prospettico, controllato (terapia add-on ad analgesici standard vs analgesici standard)</i>	118	300 mg/bid per 30 giorni	Miglioramento significativamente più marcato di VAS e QoL rispetto alla terapia standard da sola	[233]
Dolore cronico associato a diverse condizioni patologiche <i>Osservazionale; terapia add-on ad analgesici standard dimostratisi poco efficaci</i>	610	600 mg/bid per tre settimane + 600 mg/die per le successive quattro	Significativa riduzione del punteggio medio di dolore su scala NRS (anche in pazienti senza analgesici concomitanti)	[234]
Neuropatia diabetica <i>In aperto</i>	30	300 mg/bid per due mesi	Significativa riduzione della gravità del dolore e dei sintomi correlati valutati tramite il <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> e l'NPSI	[213]
Dolore neuropatico di origine diabetica o traumatica, con VAS superiore a 6, nonostante il miglior regime terapeutico con GBP e/o OPI <i>In aperto, terapia add-on</i>	30	1200 mg/die per 40 giorni	Significativa riduzione tempo-dipendente sia del dolore, misurato con scale VAS e NPSI, sia della qualità di vita, misurata con questionario EQ-5D	[235]
Dolore associato a sindrome fibromialgica <i>Retrospektivo + prospettico (SNRI + GBP vs SNRI + GBP + micro-PEA)</i>	80	600 mg/bid nel primo mese e 300 mg/bid nei due mesi successivi	Maggiore riduzione dei tender points e significativa diminuzione del dolore rispetto al gruppo trattato solo con SNRI + GBP	[236]
Lombosciatalgia <i>Case report (in combinazione con SNRI a basso dosaggio)</i>	2	600-1200 mg/bid per due mesi	Significativa riduzione del dolore su scala NRS	[237]
Sindrome da fallimento chirurgico spinale (da laminectomia, discectomia o stabilizzazione vertebrale) <i>Osservazionale (come terapia add-on ad analgesici standard, es. OPI + GBP)</i>	35	1200 mg/die per il primo mese e 600 mg/die per il secondo	Ulteriore e significativa riduzione dell'intensità del dolore rispetto al primo mese di somministrazione dei soli analgesici standard	[238]
Dolore cronico, non oncologico, non ischemico a carico di schiena, articolazioni e arti di pazienti anziani (≥ 65 anni) <i>Serie di studi randomizzati "N di 1"</i>	10	600 mg/bid	Impatto significativamente positivo sull'intensità del dolore e sulla compromissione funzionale in alcuni pazienti	[239]

Tabella 5. (continua)

Diagnosi Disegno dello studio	N° di pazienti	Dose	Risultati principali	Rif
Lombosciatalgia cronica <i>Pilota, osservazionale, a due bracci (prospettivo e retrospettivo), add-on agli OPI vs solo OPI</i>	55	600 mg/bid per sei mesi	Riduzione significativamente più elevata dei seguenti parametri rispetto al gruppo solo OPI: - intensità del dolore su scala VAS - componente neuropatica (DN4) - indice di disabilità di Oswestry - dosaggio di OPI	[240]
Dolore neuropatico associato a radicolopatie lombari non chirurgizzate <i>Retrospettivo (add-on a 4 giorni di trattamento con ACT+OPI)</i>	100	600 mg/bid per i primi 30 giorni e 600 mg/die per i 30 successivi	Significativa diminuzione del dolore nei pazienti che al basale mostravano dolore lieve, moderato e grave	[241]
Dolore neuropatico associato a radicolopatie lombari non chirurgizzate con segni Rx di spondilosi e segni TAC/RMN di protrusione /disidratazione dei dischi intervertebrali <i>Prospettivo in cieco (add-on a 7 giorni con una combinazione fissa di ACT+OPI)</i>	155	1200 mg/die per 30 giorni. In caso di insuccesso, ulteriori 30 giorni a 600 mg/die, seguiti, se necessario, da un secondo ciclo di ACT + OPI della durata di un mese	Significativo miglioramento del dolore e della disabilità dopo 30 o 60 giorni a seconda dell'iniziale gravità del dolore (VAS 3-8). Nei pazienti con VAS al basale ≥ 9 , necessario secondo ciclo di ACT + OPI	[242]
Sindrome del tunnel carpale <i>In aperto, controllato (PEA-um + chirurgia vs sola chirurgia)</i>	42	600 mg/bid per due mesi, sia pre- che post-chirurgia + 600 mg/die per un mese	Significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa e della qualità complessiva del sonno valutata con indice PSQI	[243]
Sindrome della bocca urente <i>Caso clinico (add-on a GBP scarsamente efficaci)</i>	1	600 mg/bid per tre mesi	Significativa riduzione del dolore su scala VAS (da 9 a 5). Marcata riduzione della frequenza degli episodi	[244]
Dolore orofacciale cronico neuropatico (neuropatia post-traumatica) <i>In aperto</i>	22	300 mg/tid per sei settimane	Riduzione complessiva del dolore continuo misurato su scala VAS. Normalizzazione del pattern di attività delle vie dolorose ascendenti	[214]
Sindrome della bocca urente <i>Randomizzato in doppio cieco, controllato, preliminare</i>	35	600 mg/bid per due mesi	Riduzione della sensazione di bocca urente (scala NRS) statisticamente superiore rispetto al placebo	[215]
Sindrome fibromialgica <i>Retrospettivo osservazionale, add-on terapia farmacologica: SSRI (n=71), SNRI (n=66), GBP (n=41), TCA (n=40), BZD (n=94), OPI (n=78), FANS (n=87), MR (n=35), ACT (n=45)</i>	407	600 mg/tid per i primi 10 giorni, 600 mg/bid per gli ulteriori 20 giorni e 600 mg/die per i successivi 125 mesi	Riduzione statisticamente significativa del dolore misurato su scala VAS e miglioramento statisticamente significativo della QoL valutata con questionario FIQ	[246]
Lombosciatalgia – sciatica <i>Analisi post-hoc di uno studio controllato vs placebo</i>	600	600 mg/die	NNT pari a 1,7 (1,4 -2) per quanto concerne l'effetto sul dolore, e pari a 1,5 (1,4 - 1,7) relativamente all'effetto sulla funzione	[216]
Lombosciatalgia cronica (sciatica lombare e lombocruralgia da ernie discali multiple a carico della colonna lombare) <i>In aperto, add-on ad analgesici standard + riabilitazione</i>	120	600 mg/bid per i primi 20 giorni, seguiti da 600 mg/die per i successivi 40 giorni	Significativa riduzione dei punteggi di gravità del dolore (da $6,3 \pm 0,1$ al basale, a $3,7 \pm 0,09$ dopo 30 giorni e $2 \pm 0,09$ dopo 60 giorni di trattamento)	[245]

Tabella 5. (continua)

Diagnosi <i>Disegno dello studio</i>	N° di pazienti	Dose	Risultati principali	Rif
Dolore neuropatico centrale				
Dolore neuropatico associato a sclerosi multipla <i>In aperto</i>	20	300 mg/bid per due mesi	Significativa riduzione del dolore neuropatico	[217]
Dolore neuropatico e spasticità post-ictale <i>Controllato, in aperto, micro-PEA + FT vs sola FT</i>	20	600 mg/bid per i primi due mesi e 600 mg/die per il mese successivo	Significativa riduzione del dolore e della spasticità	[247]
Dolore associate a ictus <i>Osservazionale, co-um PEA-Lut in associazione ad altri trattamenti per l'ictus (es. trombolisi)</i>	250	700 mg + 70 mg per due mesi	Riduzione del 50% del dolore alla NRS dopo i primi 30 giorni	[249]
Emicrania senza aura della durata di almeno 6 mesi <i>In aperto</i>	50	600 mg/bid per tre mesi	Significativa riduzione di: - frequenza mensile degli episodi - intensità del dolore - necessità di analgesici Riduzione dell'ipotermia e della risposta a fattori scatenanti (termografia)	[218]
Cefalea nummulare <i>Caso clinico (in modalità add-on a dosi decrescenti di topiramato)</i>	1	600 mg/die	Miglioramento della sintomatologia dolorosa e dell'intensità misurata con le scale di valutazione del dolore	[219]
Nevralgia occipitale <i>Caso clinico</i>	1	1200 mg/die	Significativo miglioramento del dolore dopo circa 2 settimane	[220]
Emicrania con aura <i>In cieco (in modalità add-on a trattamento acuto con FANS, es. ibuprofene, diclofenac, o nimesulide per un paio di giorni durante l'episodio acuto)</i>	20	1200 mg/die per tre mesi	Riduzione statisticamente significativa e tempo-dipendente del dolore, già evidente a partire dai due mesi di trattamento	[221]
Emicrania senza aura in una popolazione pediatrica <i>Pilota in aperto</i>	70	600 mg/die per tre mesi	Significativa riduzione di: - numero di attacchi mensili - intensità media degli episodi - % di pazienti con attacchi gravi - assunzione mensile di farmaci	[222]

Abbreviazioni. ACT, Acetaminofene (paracetamolo); bid, *bis in die* = due volte al dì; BZD, Benzodiazepine; co-um PEA-Lut, palmitoiletanolamide co-ultramicronizzata con luteolina; *die*, al dì; EQ-5D (*Health Questionnaire Five Dimensions*), Questionario sullo stato di salute complessivo in cinque dimensioni; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire on quality of life*), Questionario sull'impatto della fibromialgia sulla qualità di vita; FT, fisioterapia; GBP, Gabapentinoidi; MR, Miorilassanti; NNT (*Number Needed to Treat*), numero di pazienti da trattare per osservare un effetto; NPSI (*Neuropathic Pain Symptom Inventory*), questionario sui sintomi di dolore neuropatico; NRS (*Numeric Rating Scale*), scala di valutazione numerica; OPI, Oppiacei; PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*), Indice Pittsburgh della qualità del sonno; QoL, qualità della vita; tid, *ter in die* = tre volte al dì; SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI, inibitori selettivi di serotonina e noradrenalina; TCA, antidepressivi triciclici; VAS (*Visual Analogue pain Scale*), Scala analogica visuale di dolore.

Tabella 6. Effetti antalgici della micro-PEA (PEA-m o PEA-um) sul dolore cronico misto: panoramica degli studi clinici in ordine cronologico.

Diagnosi Disegno dello studio	N° di pazienti	Dose	Risultati principali	Rif
Dolore temporo-mandibolare da OA <i>Doppio cieco, randomizzato vs FANS</i>	24	300 mg al mattino + 600 mg alla sera per 7 giorni, seguiti da 300 mg/bid per 7 giorni	Significativa riduzione del dolore su scala VAS (da 7 a 0,7) e significativo miglioramento dell'apertura massima della bocca rispetto al trattamento con FANS	[223]
Artralgia temporo-mandibolare da OA <i>Case series (inizialmente in combinazione con FANS)</i>	12	600 mg/die (associata a FANS per i primi 4 giorni, poi da sola per altri 10 giorni)	Significativa riduzione del dolore dopo 4 giorni. Significativo miglioramento dell'apertura massima della bocca	[248]
Dolore da gonartrosi <i>Doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo (due dosi)</i>	111	300 mg/die o 600 mg/die	Significativa riduzione della gravità dell'OA (indice WOMAC), del dolore su scala NRS e dell'ansia	[224]
Dolore da disfunzione temporo-mandibolare artrogenica e disordini correlati <i>Review sistematica di 5 studi (4 RCT + 1 studio retrospettivo di coorte)</i>	227	Almeno 300 mg/die	Efficace nella disfunzione temporo-mandibolare artrogenica e nei disordini correlati, con effetto analgesico superiore a quello di alcuni FANS e bassa incidenza di eventi avversi	[225]

Abbreviazioni. bid, *bis in die* = due volte al dì; *die*, al dì; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; OA, osteoartrite; RCT, studi clinici randomizzati; VAS (*Visual Analogue Pain Scale*), Scala analogica visuale di dolore; WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), indice di osteoartrite delle Università di Western Ontario e di McMaster.

Tabella 7. Effetti antalgici della PEA-Pol (PEA co-micronizzata con l'antiossidante polidatina in rapporto 10:1) sul dolore pelvico cronico: panoramica degli studi clinici in ordine cronologico.

Diagnosi Disegno dello studio	N° di pazienti	Dose	Risultati principali	Rif
Dolore pelvico cronico da endometriosi/dismenorrea/cistite interstiziale <i>In aperto</i>	25	(200 + 20) mg/tid per 40 giorni	Significativa riduzione del dolore su scala VAS (da 6,8 a 1,7) e dell'uso di FANS	[250]
Dismenorrea primaria dell'età adolescenziale <i>In aperto</i>	20	(400 + 40) mg/bid per sei mesi	Riduzione del 70% del dolore pelvico	[251]
Dolore pelvico cronico e dispareunia da endometriosi <i>In aperto (case series)</i>	4	(200 + 20) mg/bid per tre mesi	Significativa riduzione del dolore pelvico, della dispareunia e dell'uso di analgesici	[252]
Nevralgia del pudendo <i>Caso clinico</i>	1	PEA-um 300 mg/tid con graduale riduzione a 300 mg/die per un anno	Risoluzione del dolore pelvico cronico	[253]
Dolore pelvico cronico associato a endometriosi <i>Doppio cieco, randomizzato a gruppi paralleli (celecoxib), controllato vs placebo</i>	61	(400 + 40) mg/tid per tre mesi	Significativa riduzione del dolore pelvico cronico, della dismenorrea e della dispareunia	[254]

Tabella 7. (continua)

Diagnosi Disegno dello studio	N° di pazienti	Dose	Risultati principali	Rif
Grave dolore pelvico da endometriosi <i>In aperto</i>	24	(400 + 40) mg/bid per tre mesi	Riduzione statisticamente significativa del dolore, della dismenorrea e della dispareunia, con miglioramento della QoL e minore assunzione di FANS	[255]
Dolore da endometriosi <i>Prospettico</i>	47	(400 + 40) mg/bid per tre mesi	Significativa riduzione del dolore pelvico cronico, della dispareunia e della dismenorrea misurate su scala VAS a partire dalla prima visita (30 giorni dall'inizio del trattamento)	[256]
Vestibolodinia <i>Randomizzato, controllato vs placebo in associazione a TENS</i>	20	(400 + 40) mg/bid per due mesi	Significativa riduzione del dolore su scala VAS in entrambi i gruppi. Maggiore incremento della soglia di percezione nocicettiva nel gruppo trattato (40%) rispetto al gruppo placebo (4.6%)	[257]
Dismenorrea primaria <i>Randomizzato, controllato vs placebo con follow-up</i>	220	(400 + 40) mg/die per 10 giorni (a partire dal 24 ^{mo} giorno del ciclo)	Miglioramento del dolore pelvico nel 98% dei casi trattati contro il 56% del gruppo placebo. Effetto statisticamente superiore al placebo	[258]
Sindrome del colon irritabile <i>Doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo</i>	54	(200 + 20) mg/bid per 12 settimane	Riduzione del dolore e del fastidio addominale	[259]
Donne sintomatiche con diagnosi laparoscopica di endometriosi <i>In aperto, a braccio singolo</i>	30	(400 + 40) mg/bid per 80 giorni, dopo 10 giorni di PEA-um 600 mg/bid	Significativa riduzione dei sintomi (dolore su scala VAS, dismenorrea, dispareunia, dischezia e disuria) e dell'uso di analgesici. Miglioramento della QoL e del benessere psicologico	[260]
Cistite interstiziale/sindrome del dolore vescicale <i>Pilota, bicentrico, in aperto</i>	32	(400 + 40) mg/tid per i primi tre mesi, poi (400 + 40) mg/die per i tre mesi successivi	Significativa riduzione del dolore pelvico su scala VAS (da $6,9 \pm 0,4$ a $4,6 \pm 0,4$) con persistenza dell'effetto fino a due mesi dopo la sospensione del trattamento. Riduzione significativa e progressiva del punteggio PUF e della frequenza di minzione	[261]

Abbreviazioni. bid, *bis in die* = due volte al dì; *die*, al dì; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; PUF, (*Pelvic Pain and Urgency/Frequency Symptom Scale*), scala di dolore pelvico e dei sintomi di urgenza/frequenza; QoL, qualità della vita; tid, *ter in die* = tre volte al dì; TENS, terapia di stimolazione elettrica transcutanea nervosa; VAS (*Visual Analogue pain Scale*), Scala analogica visuale di dolore.

Uno dei risultati più interessanti riguarda la valutazione neurofisiologica di 20 pazienti affetti da neuropatia dolorosa da chemioterapici, trattati con un dosaggio quotidiano di micro-PEA pari a 300 mg/bid per due mesi. Oltre alla significativa riduzione del dolore, si è registrato un incremento della velocità di conduzione delle fibre mielinizzate, con un significativo miglioramento dei potenziali d'azione sensoriali (nervi surali e ulnari), dei potenziali d'azione motori (nervi peroneali e ulnari), e dei potenziali evocati da stimolo laser (fibre Aδ) [212].

Un ulteriore dato molto interessante riguarda il cosiddetto “numero di pazienti da trattare” (*NNT*, *Number Needed to Treat*), un parametro indicativo dell'efficacia del trattamento: tanto più basso è il valore, tanto più efficace è l'intervento. Il calcolo dell'*NNT* per la micro-PEA è stato elegantemente eseguito da ricercatori del Dipartimento di Neuroscienze Umane dell'Università “La Sapienza” di Roma [216], che hanno calcolato la percentuale di soggetti in cui il dolore si riduceva almeno del 50% in seguito alla supplementazione giornaliera di micro-PEA (600 mg), basandosi su uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato contro placebo, condotto su 636 pazienti con lombosciatalgia. Il valore dell'*NNT* è risultato pari a 1,7 [216]. È importante sottolineare che si tratta di un valore estremamente interessante nel variegato panorama terapeutico per la lombosciatalgia, basti pensare che una review sistematica sui trattamenti

di prima linea per il dolore neuropatico riporta che l'NNT per ridurre il dolore del 50% si aggira tra 4 e 10 in base ai dati più ottimistici (Tabella 8) [263]. Il fatto che micro-PEA possieda un NNT molto più basso (pari a 1,7) sottolinea la sua efficacia nel controllo del dolore neuropatico. La rilevanza del dato è ulteriormente rafforzata dal fatto che la micro-PEA possiede un valore non significativo del “numero necessario al verificarsi di un effetto avverso” [216]: in pratica il numero di pazienti da trattare per rilevare un effetto collaterale è infinito.

Complessivamente, si può affermare che la micro-PEA ha un profilo di trattamento molto favorevole per la gestione del dolore cronico nei pazienti umani.

Tabella 8. Valori NNT per la micro-PEA e per i principali trattamenti di prima linea per il dolore neuropatico (numero di pazienti da sottoporre a trattamento al fine di ottenere la riduzione di almeno il 50% del dolore in un paziente) [216, 263].

Intervento	NNT
Micro-PEA	1,7
TTA	3,6
SNRI	6,4
Gabapentina	6,3
Pregabalin	7,7

Abbreviazioni. TTA, antidepressivi triciclici; SNRI, inibitori della ricaptazione di serotonina-norepinefrina.

Per quanto riguarda gli animali da compagnia, due sono gli studi che hanno recentemente valutato l'effetto antalgico dell'integrazione dietetica di micro-PEA. Il primo è una cosiddetta “case series” di quattro cavalli da salto a ostacoli, supplementati per via orale con PEA-um per una zoppia non responsiva al trattamento e significativo calo della performance atletica [264]. In particolare, le diagnosi erano le seguenti: sindrome navicolare dell'arto anteriore sinistro (1 caso), sindrome navicolare cronica e OA dell'articolazione interfalangea distale dell'arto anteriore destro (1 caso), OA dell'articolazione intertarsica distale dell'arto posteriore destro (2 casi). I cavalli venivano alimentati quotidianamente con una miscela standard di cereali, addizionata per 4 mesi con PEA-um (2,5 g). Al termine del primo mese di supplementazione, tutti i cavalli mostravano un miglioramento della zoppia su scala AAEP. Tre mesi più tardi, la zoppia era di grado pari a zero, tale per cui i cavalli venivano nuovamente impiegati in gare di salto a ostacoli, senza alcuna ricorrenza di malattia [264].

Il secondo è uno studio con disegno in aperto, condotto su 13 cani adulti di proprietà, di taglia medio-grande, con diagnosi di OA cronica e zoppia persistente da oltre un mese. A tutti i cani veniva somministrato per 4 settimane un alimento complementare a base di PEA co-ultramicronizzata con l'antiossidante naturale quercetina (PEA-q, 24 mg/kg p.c.). La gravità del dolore cronico e il suo grado di interferenza con le attività quotidiane venivano valutati tramite un questionario validato CBPI (*Canine Brief Pain Inventory*). Nel 54,5% dei cani, la somministrazione di PEA-q veniva considerata un trattamento di successo già a partire dalla seconda settimana, in quanto risultava in grado di ridurre di almeno 1 punto il valore del PSS e del PIS. I punteggi rilevati al CBPI continuavano a ridursi significativamente per tutta la durata dello studio (Figura 7). Inoltre, lo studio metteva in risalto che anche la zoppia - valutata sia dal veterinario (scala clinica 0 – 4) che mediante analisi dinamica computerizzata dell'andatura - migliorava significativamente durante il trattamento [265].

Complessivamente, i risultati degli studi sopramenzionati costituiscono evidenze cliniche per considerare la PEA-um (eventualmente co-micronizzata con la quercetina) una promettente opzione per il dolore cronico - e la correlata disabilità funzionale - sia nel cavallo che nel cane.

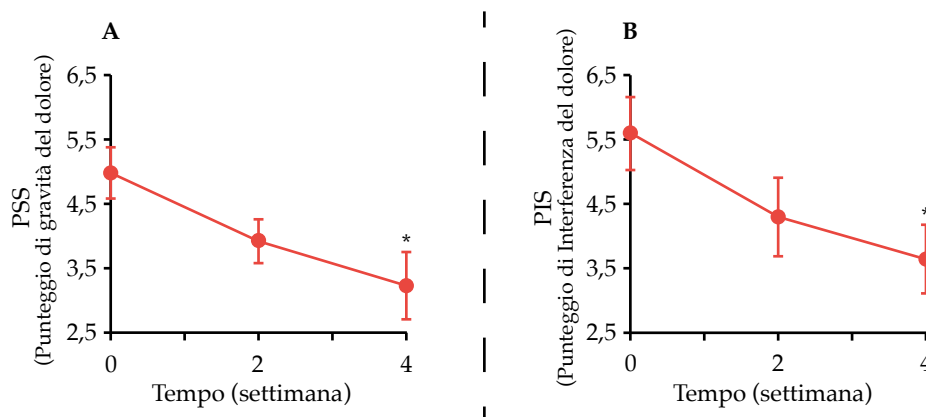


Figura 7. L'integrazione dietetica con PEA-q riduce il punteggio CBPI in cani di proprietà affetti da dolore cronico. (A) La gravità media del dolore, in base al punteggio PSS, diminuiva significativamente durante le 4 settimane di trattamento (*, $p = 0,023$). (B) La riduzione del punteggio medio di PIS risultava statisticamente significativa già al primo controllo (seconda settimana di trattamento) e manteneva un decremento statisticamente significativo fino alla fine dello studio (quarta settimana di trattamento) (*, $p = 0,009$ per entrambi i confronti). Fonte: dati presentati in [265].

10. Conclusioni

La gestione del dolore cronico è un dovere per il medico veterinario generalista. Molteplici sono gli agenti farmacologici utilizzati per trattare le diverse condizioni patologiche dolorose, ivi compresi gli oppioidi, i FANS, gli anticonvulsivanti, gli antidepressivi, e altri [29]. Gli effetti avversi di questi farmaci potrebbero, però, limitarne le dosi e l'efficacia terapeutica [163, 164].

La recente scoperta del ruolo chiave delle cellule non neuronali nei meccanismi del dolore ha contribuito a identificare nuovi potenziali bersagli nella gestione del dolore cronico [104]. Inoltre, è sempre più evidente che stimolare il sistema endocannabinoide può prevenire lo sviluppo di stati dolorosi persistenti o cronici, principalmente attraverso la modulazione delle cellule non neuronali [266–269]. Una strategia di questo tipo consiste proprio nell'impiego dietetico del composto simil-endocannabinoide PEA in formulazioni biodisponibili (note appunto come micro-PEA). Come fin qui rassegnato, disponiamo oggi di corpose evidenze scientifiche a supporto della supplementazione dietetica di micro-PEA nella gestione del dolore cronico, sia come trattamento alternativo che come intervento aggiuntivo (*add-on*) alle terapie convenzionali. La massa critica di dati che si è venuta a generare permette alla PEA di essere oggi annoverata tra i nuovi interventi non-oppioidi per il dolore cronico [270].

Sebbene siano auspicabili studi clinici nei pazienti veterinari, le evidenze qui rassegnate gettano le basi per un uso razionale e scientificamente supportato della micro-PEA nella gestione dietetica del dolore cronico di cani e gatti.

Contributo degli Autori: Impianto concettuale e supervisione, GdR; redazione - preparazione del manoscritto originale: GdR, DG; redazione - revisione ed editing, GdR, DG. Entrambi gli autori hanno letto e approvato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento: Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento esterno.

Dichiarazione del comitato di revisione istituzionale: non applicabile.

Dichiarazione sulla disponibilità dei dati: non applicabile. Nessun nuovo dato è stato generato o analizzato in questo studio.

Ringraziamenti: Gli Autori sono grati a Sofia Pavan per l'assistenza tecnica e grafica nella preparazione delle figure del manoscritto.

Conflitto di interessi: GdR è consulente per Innovet Italia Srl. DG è consulente per Innovet Italia Srl e Elanco.

Referimenti

1. Raja, S.N.; Carr, D.B.; Cohen, M.; Finnerup, N.B.; Flor, H.; Gibson, S.; Keefe, F.J.; Mogil, J.S.; Ringkamp, M.; Sluka, K.A.; et al. The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain* 2020, 161, 1976–1982.
2. Wiseman-Orr, M.L.; Scott, E.M.; Reid, J.; Nolan, A.M. Validation of a Structured Questionnaire as an Instrument to Measure Chronic Pain in Dogs on the Basis of Effects on Health-Related Quality of Life. *Am. J. Vet. Res.* 2006, 67, 1826–1836.
3. Tomas, A.; Marcellin-Little, D.J.; Roe, S.C.; Motsinger-Reif, A.; Lascelles, B.D.X. Relationship between Mechanical Thresholds and Limb Use in Dogs with Coxofemoral Joint OA-Associated Pain and the Modulating Effects of Pain Alleviation from Total Hip Replacement on Mechanical Thresholds. *Vet. Surg.* 2014, 43, 542–548.
4. Steagall, P.V.; Monteiro, B.P.; Ruel, H.L.M.; Beauchamp, G.; Luca, G.; Berry, J.; Little, S.; Stiles, E.; Hamilton, S.; Pang, D. Perceptions and Opinions of Canadian Pet Owners about Anaesthesia, Pain and Surgery in Small Animals. *J. Small Anim. Pract.* 2017, 58, 380–388.
5. Davis, K.N.; Hellyer, P.W.; Carr, E.C.J.; Wallace, J.E.; Kogan, L.R. Qualitative Study of Owner Perceptions of Chronic Pain in Their Dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2019, 254, 88–92.
6. Mills, D.S.; Demontigny-Bédard, I.; Gruen, M.; Klinck, M.P.; McPeake, K.J.; Barcelos, A.M.; Hewison, L.; Van Haevermaet, H.; Denenberg, S.; Hauser, H.; et al. Pain and Problem Behavior in Cats and Dogs. *Animals* 2020, 10, 318.
7. Fox, S.M. *Chronic Pain in Small Animal Medicine*, 1st ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2018.
8. Morton, C.M.; Reid, J.; Scott, E.M.; Holton, L.L.; Nolan, A.M. Application of a Scaling Model to Establish and Validate an Interval Level Pain Scale for Assessment of Acute Pain in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2005, 66, 2154–2166.
9. Walton, M.B.; Cowderoy, E.; Lascelles, D.; Innes, J.F. Evaluation of Construct and Criterion Validity for the “Liverpool Osteoarthritis in Dogs” (LOAD) Clinical Metrology Instrument and Comparison to Two Other Instruments. *PLoS ONE* 2013, 8, e58125.
10. Freire, M.; Knazovicky, D.; Case, B.; Thomson, A.; Lascelles, B.D.X. Comparison of Thermal and Mechanical Quantitative Sensory Testing in Client-Owned Dogs with Chronic Naturally Occurring Pain and Normal Dogs. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2016, 210, 95–97.
11. Harris, L.K.; Whay, H.R.; Murrell, J.C. An Investigation of Mechanical Nociceptive Thresholds in Dogs with Hind Limb Joint Pain Compared to Healthy Control Dogs. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2018, 234, 85–90.
12. Hofmeister, E.H.; Barletta, M.; Shepard, M.; Brainard, B.M.; Trim, C.M.; Quandt, J. Agreement among Anesthesiologists Regarding Postoperative Pain Assessment in Dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 2018, 45, 695–702.
13. Hunt, J.; Knazovicky, D.; Lascelles, B.D.X.; Murrell, J. Quantitative Sensory Testing in Dogs with Painful Disease: A Window to Pain Mechanisms? *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2019, 243, 33–41.
14. Lascelles, B.D.X.; Brown, D.C.; Conzemius, M.; Gill, M.; Oshinsky, M.L.; Sharkey, M. Measurement of Chronic Pain in Companion Animals: Priorities for Future Research and Development Based on Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2019, 252, 105370.
15. Della Rocca, G.; Olivieri, E.; Di Salvo, A.; Malvisi, J.; Gogny, M. Attitude and Concern of Italian Veterinary Practitioners toward Management of Pain in Dogs and Cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2009, 108, 154–163.
16. Catanzaro, A.; Di Salvo, A.; Steagall, P.V.; Zampini, D.; Polisca, A.; Della Rocca, G. Preliminary Study on Attitudes, Opinions and Knowledge of Italian Veterinarians with Regard to Abdominal Visceral Pain in Dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 2016, 43, 361–370.
17. Bradbrook, C.; Clark, L. State of the Art Analgesia-Recent Developments Pharmacological Approaches to Acute Pain Management in Dogs and Cats: Part 2. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2018, 236, 62–67.
18. Baker-Meuten, A.; Wendland, T.; Shamir, S.K.; Hess, A.M.; Duerr, F.M. Evaluation of Acupuncture for the Treatment of Pain Associated with Naturally-Occurring Osteoarthritis in Dogs: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded Clinical Trial. *BMC Vet. Res.* 2020, 16, 357.
19. Brown, D.C.; Boston, R.C.; Farrar, J.T. Comparison of Force Plate Gait Analysis and Owner Assessment of Pain Using the Canine Brief Pain Inventory in Dogs with Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 2013, 27, 22–30.
20. Brown, D.C.; Boston, R.C.; Coyne, J.C.; Farrar, J.T. Ability of the Canine Brief Pain Inventory to Detect Response to Treatment in Dogs with Osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, 233, 1278–1283.
21. Hielm-Björkman, A.K.; Rita, H.; Tulamo, R.-M. Psychometric Testing of the Helsinki Chronic Pain Index by Completion of a Questionnaire in Finnish by Owners of Dogs with Chronic Signs of Pain Caused by Osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 2009, 70, 727–734.
22. Reid, J.; Nolan, A.M.; Scott, E.M. Measuring Pain in Dogs and Cats Using Structured Behavioural Observation. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2018, 236, 72–79.
23. Belshaw, Z.; Yeates, J. Assessment of Quality of Life and Chronic Pain in Dogs. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2018, 239, 59–64.
24. Hernandez-Avalos, I.; Mota-Rojas, D.; Mora-Medina, P.; Martínez-Burnes, J.; Casas Alvarado, A.; Verduzco-Mendoza, A.; Lezama-García, K.; Olmos-Hernandez, A. Review of Different Methods Used for Clinical Recognition and Assessment of Pain in Dogs and Cats. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 2019, 7, 43–54.
25. Enomoto, M.; Lascelles, B.D.X.; Gruen, M.E. Development of a Checklist for the Detection of Degenerative Joint Disease-Associated Pain in Cats. *J. Feline Med. Surg.* 2020, 22, 1137–1147.

26. Evangelista, M.C.; Watanabe, R.; Leung, V.S.Y.; Monteiro, B.P.; O'Toole, E.; Pang, D.S.J.; Steagall, P.V. Facial Expressions of Pain in Cats: The Development and Validation of a Feline Grimace Scale. *Sci. Rep.* 2019, 9, 19128.
27. Epstein, M.; Rodan, I.; Griffenhagen, G.; Kadrlik, J.; Petty, M.; Robertson, S.; Simpson, W. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2015, 51, 67–84.
28. Mathews, K.; Kronen, P.W.; Lascelles, D.; Nolan, A.; Robertson, S.; Steagall, P.V.; Wright, B.; Yamashita, K. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain: WSAVA Global Pain Council Members and Co-Authors of This Document. *J. Small Anim. Pract.* 2014, 55, E10–E68.
29. Della Rocca, G.; Bufalari, A. *Terapia del Dolore Negli Animali da Compagnia*, 1st ed.; Poletto Editore Srl: Milano, Italy, 2016.
30. Gamba, D. *Il Dolore nel Cane*. In *Valutazione, Diagnosi e Trattamento*, 1st ed.; Edra ev (Edizioni Veterinarie): Milano, Italy, 2020.
31. Fox, S.M. *Multimodal Management of Canine Osteoarthritis*, 2nd ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2017.
32. Fry, L.M.; Neary, S.M.; Sharrock, J.; Rychel, J.K. Acupuncture for Analgesia in Veterinary Medicine. *Top. Companion Anim. Med.* 2014, 29, 35–42.
33. Lane, D.M.; Hill, S.A. Effectiveness of Combined Acupuncture and Manual Therapy Relative to No Treatment for Canine Musculoskeletal Pain. *Can. Vet. J.* 2016, 57, 407–414.
34. Gupta, R.; Srivastava, A.; Lall, R. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*; Springer Nature: Cham, Switzerland, 2019.
35. Vandeweerdt, J.-M.; Coisson, C.; Clegg, P.; Cambier, C.; Pierson, A.; Hontoir, F.; Saegerman, C.; Gustin, P.; Buczinski, S. Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 2012, 26, 448–456.
36. Kilaru, A.; Blancaflor, E.B.; Venables, B.J.; Tripathy, S.; Mysore, K.S.; Chapman, K.D. The N-Acylethanolamine-Mediated Regulatory Pathway in Plants. *Chem. Biodivers.* 2007, 4, 1933–1955.
37. Venables, B.J.; Waggoner, C.A.; Chapman, K.D. N-Acylethanolamines in Seeds of Selected Legumes. *Phytochemistry* 2005, 66, 1913–1918.
38. Chapman, K.D. Occurrence, Metabolism, and Prospective Functions of N-Acylethanolamines in Plants. *Prog. Lipid Res.* 2004, 43, 302–327.
39. De Luca, L.; Ferracane, R.; Vitaglione, P. Food Database of N-Acyl-Phosphatidylethanolamines, N-Acylethanolamines and Endocannabinoids and Daily Intake from a Western, a Mediterranean and a Vegetarian Diet. *Food Chem.* 2019, 300, 125218.
40. Diep, T.A.; Madsen, A.N.; Holst, B.; Kristiansen, M.M.; Wellner, N.; Hansen, S.H.; Hansen, H.S. Dietary Fat Decreases Intestinal Levels of the Anorectic Lipids through a Fat Sensor. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2011, 25, 765–774.
41. Lacroix, S.; Pechereau, F.; Leblanc, N.; Boubertakh, B.; Houde, A.; Martin, C.; Flamand, N.; Silvestri, C.; Raymond, F.; Di Marzo, V.; et al. Rapid and Concomitant Gut Microbiota and Endocannabinoidome Response to Diet-Induced Obesity in Mice. *mSystems* 2019, 4.
42. Lin, L.; Rideout, T.; Yurkova, N.; Yang, H.; Eck, P.; Jones, P.J.H. Fatty Acid Ethanolamides Modulate CD36-MRNA through Dietary Fatty Acid Manipulation in Syrian Golden Hamsters. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab.* 2013, 38, 870–878.
43. Kleberg, K.; Hassing, H.A.; Hansen, H.S. Classical Endocannabinoid-like Compounds and Their Regulation by Nutrients. *BioFactors Oxf. Engl.* 2014, 40, 363–372.
44. Carta, G.; Murru, E.; Vargiu, R.; Collu, M.; Carta, M.; Banni, S.; Stancampiano, R. Essential Fatty Acids Deficient Diet Modulates N-Acylethanolamide Profile in Rat's Tissues. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2020, 153, 102053.
45. Artmann, A.; Petersen, G.; Hellgren, L.I.; Boberg, J.; Skonberg, C.; Nellemann, C.; Hansen, S.H.; Hansen, H.S. Influence of Dietary Fatty Acids on Endocannabinoid and N-Acylethanolamine Levels in Rat Brain, Liver and Small Intestine. *Biochim. Biophys. Acta* 2008, 1781, 200–212.
46. Gugliandolo, E.; Peritore, A.F.; Piras, C.; Cuzzocrea, S.; Crupi, R. Palmitoylethanolamide and Related ALIAMides: Prohomeostatic Lipid Compounds for Animal Health and Wellbeing. *Vet. Sci.* 2020, 7, 78.
47. Epps, D.E.; Schmid, P.C.; Natarajan, V.; Schmid, H.H. N-Acylethanolamine Accumulation in Infarcted Myocardium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979, 90, 628–633.
48. Natarajan, V.; Schmid, P.C.; Reddy, P.V.; Zuzarte-Augustin, M.L.; Schmid, H.H. Biosynthesis of N-Acylethanolamine Phospholipids by Dog Brain Preparations. *J. Neurochem.* 1983, 41, 1303–1312.
49. Natarajan, V.; Schmid, P.C.; Reddy, P.V.; Schmid, H.H. Catabolism of N-Acylethanolamine Phospholipids by Dog Brain Preparations. *J. Neurochem.* 1984, 42, 1613–1619.
50. Re, G.; Barbero, R.; Miolo, A.; Di Marzo, V. Palmitoylethanolamide, Endocannabinoids and Related Cannabimimetic Compounds in Protection against Tissue Inflammation and Pain: Potential Use in Companion Animals. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 2007, 173, 21–30.
51. Petrosino, S.; Schiano Moriello, A. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries-A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9526.
52. Petrosino, S.; Di Marzo, V. The Pharmacology of Palmitoylethanolamide and First Data on the Therapeutic Efficacy of Some of Its New Formulations. *Br. J. Pharmacol.* 2017, 174, 1349–1365.
53. Peritore, A.F.; Siracusa, R.; Crupi, R.; Cuzzocrea, S. Therapeutic Efficacy of Palmitoylethanolamide and Its New Formulations in Synergy with Different Antioxidant Molecules Present in Diets. *Nutrients* 2019, 11, 2175.

54. Woolf, C.J. American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann. Intern. Med.* 2004, 140, 441–451.
55. Monteiro, B.P.; Otis, C.; Del Castillo, J.R.E.; Nitulescu, R.; Brown, K.; Arendt-Nielsen, L.; Troncy, E. Quantitative Sensory Testing in Feline Osteoarthritic Pain—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoarthr. Cartil.* 2020, 28, 885–896.
56. Orlandini, G. Orlandini, La Semeiotica Del Dolore, 2nd ed.; Delfino, A., Ed.; Medicina Scienze: Bologna, Italy, 2016.
57. Elieh Ali Komi, D.; Wöhr, S.; Bielory, L. Mast Cell Biology at Molecular Level: A Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020, 58, 342–365.
58. Galli, S.J.; Gaudenzio, N.; Tsai, M. Mast Cells in Inflammation and Disease: Recent Progress and Ongoing Concerns. *Annu. Rev. Immunol.* 2020, 38, 49–77.
59. Chen, G.; Zhang, Y.-Q.; Qadri, Y.J.; Serhan, C.N.; Ji, R.-R. Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain. *Neuron* 2018, 100, 1292–1311.
60. Gosselin, R.-D.; Suter, M.R.; Ji, R.-R.; Decosterd, I. Glial Cells and Chronic Pain. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 2010, 16, 519–531.
61. Bienenstock, J.; MacQueen, G.; Sestini, P.; Marshall, J.S.; Stead, R.H.; Perdue, M.H. Mast Cell/Nerve Interactions in Vitro and in Vivo. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, 143, S55–S58.
62. Zuo, Y.; Perkins, N.M.; Tracey, D.J.; Geczy, C.L. Inflammation and Hyperalgesia Induced by Nerve Injury in the Rat: A Key Role of Mast Cells. *Pain* 2003, 105, 467–479.
63. Xu, H.; Shi, X.; Li, X.; Zou, J.; Zhou, C.; Liu, W.; Shao, H.; Chen, H.; Shi, L. Neurotransmitter and Neuropeptide Regulation of Mast Cell Function: A Systematic Review. *J. Neuroinflamm.* 2020, 17, 356.
64. Skaper, S.D.; Facci, L.; Zusso, M.; Giusti, P. An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron. *Front. Cell. Neurosci.* 2018, 12, 72.
65. Marinelli, S.; Basilico, B.; Marrone, M.C.; Ragozzino, D. Microglia-Neuron Crosstalk: Signaling Mechanism and Control of Synaptic Transmission. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019, 94, 138–151.
66. Matsumoto, I.; Inoue, Y.; Shimada, T.; Aikawa, T. Brain Mast Cells Act as an Immune Gate to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Dogs. *J. Exp. Med.* 2001, 194, 71–78.
67. Yaksh, T.L.; Allen, J.W.; Veasart, S.L.; Horais, K.A.; Malkmus, S.A.; Scadeng, M.; Steinauer, J.J.; Rossi, S.S. Role of Meningeal Mast Cells in Intrathecal Morphine-Evoked Granuloma Formation. *Anesthesiology* 2013, 118, 664–678.
68. Sandhu, J.K.; Kulka, M. Decoding Mast Cell-Microglia Communication in Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1093.
69. Green, D.P.; Limjunyawong, N.; Gour, N.; Pundir, P.; Dong, X. A Mast-Cell-Specific Receptor Mediates Neurogenic Inflammation and Pain. *Neuron* 2019, 101, 412–420.e3.
70. Kalesnikoff, J.; Galli, S.J. New Developments in Mast Cell Biology. *Nat. Immunol.* 2008, 9, 1215–1223.
71. Silver, R.; Curley, J.P. Mast Cells on the Mind: New Insights and Opportunities. *Trends Neurosci.* 2013, 36, 513–521.
72. Pastwin´ska, J.; Z´elechowska, P.; Walczak-Drzewiecka, A.; Brzezina-Łaszczyk, E.; Dastyk, J. The Art of Mast Cell Adhesion. *Cells* 2020, 9, 2664.
73. Coraggio, V.; Guida, F.; Boccella, S.; Scafuro, M.; Paino, S.; Romano, D.; Maione, S.; Luongo, L. Neuroimmune-Driven Neuropathic Pain Establishment: A Focus on Gender Differences. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 281.
74. Zhao, H.; Alam, A.; Chen, Q.; Eusman, M.A.; Pal, A.; Eguchi, S.; Wu, L.; Ma, D. The Role of Microglia in the Pathobiology of Neuropathic Pain Development: What Do We Know? *Br. J. Anaesth.* 2017, 118, 504–516.
75. Héron, A.; Dubayle, D. A Focus on Mast Cells and Pain. *J. Neuroimmunol.* 2013, 264, 1–7.
76. Iuvone, T.; Affaitati, G.; De Filippis, D.; Lopopolo, M.; Grassia, G.; Lapenna, D.; Negro, L.; Costantini, R.; Vaia, M.; Cipollone, F.; et al. Ultramicrosized Palmitoylethanolamide Reduces Viscerovisceral Hyperalgesia in a Rat Model of Endometriosis plus Uteral Calculosis: Role of Mast Cells. *Pain* 2016, 157, 80–91.
77. Giancola, F.; Volta, U.; Repossi, R.; Latorre, R.; Beeckmans, D.; Carbone, F.; Van den Houde, K.; Bianco, F.; Bonora, E.; Gori, A.; et al. Mast Cell-Nerve Interactions Correlate with Bloating and Abdominal Pain Severity in Patients with Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 2020, 32, e13814.
78. Frossi, B.; De Carli, M.; Calabrò, A. Celiac Disease and Mast Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3400.
79. Miller, R.J.; Malfait, A.-M.; Miller, R.E. The Innate Immune Response as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Osteoarthr. Cartil.* 2020, 28, 562–571.
80. Richards, J.; Tang, S.; Gunsch, G.; Sul, P.; Wiet, M.; Flanagan, D.C.; Khan, S.N.; Moore, S.; Walter, B.; Purmessur, D. Mast Cell/Proteinase Activated Receptor 2 (PAR2) Mediated Interactions in the Pathogenesis of Discogenic Back Pain. *Front. Cell. Neurosci.* 2019, 13, 294.
81. Kempuraj, D.; Mentor, S.; Thangavel, R.; Ahmed, M.E.; Selvakumar, G.P.; Raikwar, S.P.; Dubova, I.; Zaheer, S.; Iyer, S.S.; Zaheer, A. Mast Cells in Stress, Pain, Blood-Brain Barrier, Neuroinflammation and Alzheimer’s Disease. *Front. Cell. Neurosci.* 2019, 13, 54.
82. Forsythe, P. Mast Cells in Neuroimmune Interactions. *Trends Neurosci.* 2019, 42, 43–55.

83. Zhang, L.; Song, J.; Bai, T.; Wang, R.; Hou, X. Sustained Pain Hypersensitivity in the Stressed Colon: Role of Mast Cell-Derived Nerve Growth Factor-Mediated Enteric Synaptic Plasticity. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 2018, 30, e13430.
84. Gupta, K.; Harvima, I.T. Mast Cell-Neural Interactions Contribute to Pain and Itch. *Immunol. Rev.* 2018, 282, 168–187.
85. Ioan-Facsinay, A. Initiating Pain in Osteoarthritis (OA): Is It the Mast Cell? *Osteoarthr. Cartil.* 2018, 26, 1–3.
86. Wiet, M.G.; Piscioneri, A.; Khan, S.N.; Ballinger, M.N.; Hoyland, J.A.; Purmessur, D. Mast Cell-Intervertebral Disc Cell Interactions Regulate Inflammation, Catabolism and Angiogenesis in Discogenic Back Pain. *Sci. Rep.* 2017, 7, 12492.
87. Kaur, G.; Singh, N.; Jaggi, A.S. Mast Cells in Neuropathic Pain: An Increasing Spectrum of Their Involvement in Pathophysiology. *Rev. Neurosci.* 2017, 28, 759–766.
88. Fusco, M.; Skaper, S.D.; Coaccioli, S.; Varrassi, G.; Paladini, A. Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 2017, 17, 522–532.
89. Moore, S.A. Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Front. Vet. Sci.* 2016, 3, 12.
90. Cao, L.; Palmer, C.D.; Malon, J.T.; De Leo, J.A. Critical Role of Microglial CD40 in the Maintenance of Mechanical Hypersensitivity in a Murine Model of Neuropathic Pain. *Eur. J. Immunol.* 2009, 39, 3562–3569.
91. Costigan, M.; Scholz, J.; Woolf, C.J. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009, 32, 1–32.
92. Spitzbarth, I.; Bock, P.; Haist, V.; Stein, V.M.; Tipold, A.; Wewetzer, K.; Baumgärtner, W.; Beineke, A. Prominent Microglial Activation in the Early Proinflammatory Immune Response in Naturally Occurring Canine Spinal Cord Injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2011, 70, 703–714.
93. Yamasaki, R.; Fujii, T.; Wang, B.; Masaki, K.; Kido, M.A.; Yoshida, M.; Matsushita, T.; Kira, J.-I. Allergic Inflammation Leads to Neuropathic Pain via Glial Cell Activation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2016, 36, 11929–11945.
94. Fields, R.D. New Culprits in Chronic Pain. *Sci. Am.* 2009, 301, 50–57.
95. Skaper, S.D.; Facci, L.; Giusti, P. Mast Cells, Glia and Neuroinflammation: Partners in Crime? *Immunology* 2014, 141, 314–327.
96. Marchand, F.; Perretti, M.; McMahon, S.B. Role of the Immune System in Chronic Pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005, 6, 521–532.
97. Ferreira, R.; Bernardino, L. Dual Role of Microglia in Health and Disease: Pushing the Balance toward Repair. *Front. Cell. Neurosci.* 2015, 9, 51.
98. Yuan, H.; Zhu, X.; Zhou, S.; Chen, Q.; Zhu, X.; Ma, X.; He, X.; Tian, M.; Shi, X. Role of Mast Cell Activation in Inducing Microglial Cells to Release Neurotrophin. *J. Neurosci. Res.* 2010, 88, 1348–1354.
99. Theoharides, T.C.; Tsilioni, I.; Bawazeer, M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Front. Cell. Neurosci.* 2019, 13, 353.
100. Ellis, A.; Bennett, D.L.H. Neuroinflammation and the Generation of Neuropathic Pain. *Br. J. Anaesth.* 2013, 111, 26–37.
101. Ji, R.-R.; Xu, Z.-Z.; Gao, Y.-J. Emerging Targets in Neuroinflammation-Driven Chronic Pain. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014, 13, 533–548.
102. Matsuda, M.; Huh, Y.; Ji, R.-R. Roles of Inflammation, Neurogenic Inflammation, and Neuroinflammation in Pain. *J. Anesth.* 2019, 33, 131–139.
103. Chiurchiù, V.; Leuti, A.; Maccarrone, M. Bioactive Lipids and Chronic Inflammation: Managing the Fire Within. *Front. Immunol.* 2018, 9, 38.
104. Ren, K.; Dubner, R. Interactions between the Immune and Nervous Systems in Pain. *Nat. Med.* 2010, 16, 1267–1276.
105. Skaper, S.D.; Facci, L.; Barbierato, M.; Zusso, M.; Bruschetta, G.; Impellizzeri, D.; Cuzzocrea, S.; Giusti, P. N-Palmitoylethanolamine and Neuroinflammation: A Novel Therapeutic Strategy of Resolution. *Mol. Neurobiol.* 2015, 52, 1034–1042.
106. Lerner, R.; Pascual Cuadrado, D.; Post, J.M.; Lutz, B.; Bindila, L. Broad Lipidomic and Transcriptional Changes of Prophylactic PEA Administration in Adult Mice. *Front. Neurosci.* 2019, 13, 527.
107. Paladini, A.; Fusco, M.; Cenacchi, T.; Schievano, C.; Piroli, A.; Varrassi, G. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-Analysis. *Pain Physician* 2016, 19, 11–24.
108. Skaper, S.D.; Facci, L.; Fusco, M.; Della Valle, M.F.; Zusso, M.; Costa, B.; Giusti, P. Palmitoylethanolamide, a Naturally Occurring Disease-Modifying Agent in Neuropathic Pain. *Inflammopharmacology* 2014, 22, 79–94.
109. Piomelli, D.; Scavini, L.; Fotio, Y.; Lodola, A.; Spadoni, G.; Tarzia, G.; Mor, M. N-Acylethanolamine Acid Amidase (NAAA): Structure, Function, and Inhibition. *J. Med. Chem.* 2020, 63, 7475–7490.
110. Piomelli, D. A Thickening Network of Lipids. *Pain* 2012, 153, 3–4.
111. Piomelli, D.; Hohmann, A.G.; Seybold, V.; Hammock, B.D. A Lipid Gate for the Peripheral Control of Pain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2014, 34, 15184–15191.
112. D’Amico, R.; Impellizzeri, D.; Cuzzocrea, S.; Di Paola, R. ALIAMides Update: Palmitoylethanolamide and Its Formulations on Management of Peripheral Neuropathic Pain. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5330.
113. Piscitelli, F. Chapter 9—Endocannabinoidomics: “Omics” Approaches Applied to Endocannabinoids and Endocannabinoid-Like Mediators. In *The Endocannabinoidome*; Di Marzo, V., Wang, J., Eds.; Academic Press: Boston, MA, USA, 2015; pp. 137–152.

114. Petrosino, S.; Marzo, V.D. Anandamide and Other Acylethanolamides. In *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neural Lipids*; Lajtha, A., Tettamanti, G., Goracci, G., Eds.; Springer US: Boston, MA, USA, 2009; pp. 75–98.
115. Kallendrusch, S.; Hobusch, C.; Ehrlich, A.; Ziebell, S.; Ueda, N.; Geisslinger, G.; Koch, M.; Dehghani, F. Site-Specific and Time-Dependent Activation of the Endocannabinoid System after Transection of Long-Range Projections. *PLoS ONE* 2012, 7, e33537.
116. Aloe, L.; Leon, A.; Levi-Montalcini, R. A Proposed Autacoid Mechanism Controlling Mastocyte Behaviour. *Agents Actions* 1993, 39, C145–C147.
117. Levi-Montalcini, R.; Skaper, S.D.; Dal Toso, R.; Petrelli, L.; Leon, A. Nerve Growth Factor: From Neurotrophin to Neurokinine. *Trends Neurosci.* 1996, 19, 514–520.
118. Bisogno, T.; Maurelli, S.; Melck, D.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. Biosynthesis, Uptake, and Degradation of Anandamide and Palmitoylethanolamide in Leukocytes. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 3315–3323.
119. Muccioli, G.G.; Stella, N. Microglia Produce and Hydrolyze Palmitoylethanolamide. *Neuropharmacology* 2008, 54, 16–22.
120. Bettoni, I.; Comelli, F.; Colombo, A.; Bonfanti, P.; Costa, B. Non-Neuronal Cell Modulation Relieves Neuropathic Pain: Efficacy of the Endogenous Lipid Palmitoylethanolamide. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2013, 12, 34–44.
121. Skaper, S.D.; Facci, L.; Giusti, P. Glia and Mast Cells as Targets for Palmitoylethanolamide, an Anti-Inflammatory and Neuroprotective Lipid Mediator. *Mol. Neurobiol.* 2013, 48, 340–352.
122. Sayd, A.; Antón, M.; Alén, F.; Caso, J.R.; Pavón, J.; Leza, J.C.; Rodríguez de Fonseca, F.; García-Bueno, B.; Orio, L. Systemic Administration of Oleoylethanolamide Protects from Neuroinflammation and Anhedonia Induced by LPS in Rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014, 18.
123. Skaper, S.D.; Buriani, A.; Dal Toso, R.; Petrelli, L.; Romanello, S.; Facci, L.; Leon, A. The ALIAMide Palmitoylethanolamide and Cannabinoids, but Not Anandamide, Are Protective in a Delayed Postglutamate Paradigm of Excitotoxic Death in Cerebellar Granule Neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 3984–3989.
124. Portavella, M.; Rodríguez-Espinosa, N.; Galeano, P.; Blanco, E.; Romero, J.I.; Holubiec, M.I.; Rodríguez de Fonseca, F.; Fernández-Espejo, E. Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide Protect Cultured Cortical Neurons Against Hypoxia. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018, 3, 171–178.
125. Musella, A.; Freseghna, D.; Rizzo, F.R.; Gentile, A.; Bullitta, S.; De Vito, F.; Guadalupi, L.; Centonze, D.; Mandolesi, G. A Novel Crosstalk within the Endocannabinoid System Controls GABA Transmission in the Striatum. *Sci. Rep.* 2017, 7, 7363.
126. Ambrosino, P.; Soldovieri, M.V.; Russo, C.; Tagliatela, M. Activation and Desensitization of TRPV1 Channels in Sensory Neurons by the PPAR_α Agonist Palmitoylethanolamide. *Br. J. Pharmacol.* 2013, 168, 1430–1444.
127. Khasabova, I.A.; Xiong, Y.; Coicou, L.G.; Piomelli, D.; Seybold, V. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Mediates Acute Effects of Palmitoylethanolamide on Sensory Neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2012, 32, 12735–12743.
128. Koch, M.; Kreutz, S.; Böttger, C.; Benz, A.; Maronde, E.; Ghadban, C.; Korf, H.-W.; Dehghani, F. Palmitoylethanolamide Protects Dentate Gyrus Granule Cells via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ . *Neurotox. Res.* 2011, 19, 330–340.
129. LoVerme, J.; Russo, R.; La Rana, G.; Fu, J.; Farthing, J.; Mattace-Raso, G.; Meli, R.; Hohmann, A.; Calignano, A.; Piomelli, D. Rapid Broad-Spectrum Analgesia through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006, 319, 1051–1061.
130. Im, D.-S. GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1034.
131. Herrera, M.I.; Kölliker-Frers, R.; Barreto, G.; Blanco, E.; Capani, F. Glial Modulation by N-Acylethanolamides in Brain Injury and Neurodegeneration. *Front. Aging Neurosci.* 2016, 8.
132. Okine, B.N.; Madasu, M.K.; McGowan, F.; Prendergast, C.; Gaspar, J.C.; Harhen, B.; Roche, M.; Finn, D.P. N-Palmitoylethanolamide in the Anterior Cingulate Cortex Attenuates Inflammatory Pain Behaviour Indirectly via a CB1 Receptor-Mediated Mechanism. *Pain* 2016, 157, 2687–2696.
133. Campora, L.; Miragliotta, V.; Ricci, E.; Cristino, L.; Di Marzo, V.; Albanese, F.; Federica Della Valle, M.; Abramo, F. Cannabinoid Receptor Type 1 and 2 Expression in the Skin of Healthy Dogs and Dogs with Atopic Dermatitis. *Am. J. Vet. Res.* 2012, 73, 988–995.
134. Miragliotta, V.; Ricci, P.L.; Albanese, F.; Pirone, A.; Tognotti, D.; Abramo, F. Cannabinoid Receptor Types 1 and 2 and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ : Distribution in the Skin of Clinically Healthy Cats and Cats with Hypersensitivity Dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2018.
135. Mercati, F.; Dall’Aglio, C.; Pascucci, L.; Boiti, C.; Ceccarelli, P. Identification of Cannabinoid Type 1 Receptor in Dog Hair Follicles. *Acta Histochem.* 2012, 114, 68–71.
136. Polidoro, G.; Galiasso, G.; Giancola, F.; Papadimitriou, S.; Kouki, M.; Sabattini, S.; Rigillo, A.; Chiocchetti, R. Expression of Cannabinoid and Cannabinoid-Related Receptors in the Oral Mucosa of Healthy Cats and Cats with Chronic Gingivostomatitis. *J. Feline Med. Surg.* 2020.
137. Stanzani, A.; Galiasso, G.; Giancola, F.; Tagliavia, C.; De Silva, M.; Pietra, M.; Fracassi, F.; Chiocchetti, R. Localization of Cannabinoid and Cannabinoid Related Receptors in the Cat Gastrointestinal Tract. *Histochem. Cell Biol.* 2020, 153, 339–356.

138. Rossi, G.; Gioacchini, G.; Pengo, G.; Suchodolski, J.S.; Jergens, A.E.; Allenspach, K.; Gavazza, A.; Scarpona, S.; Berardi, S.; Galosi, L.; et al. Enterocolic Increase of Cannabinoid Receptor Type 1 and Type 2 and Clinical Improvement after Probiotic Administration in Dogs with Chronic Signs of Colonic Dysmotility without Mucosal Inflammatory Changes. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 2020, 32, e13717.
139. Pirone, A.; Cantile, C.; Miragliotta, V.; Lenzi, C.; Giannessi, E.; Cozzi, B. Immunohistochemical Distribution of the Cannabinoid Receptor 1 and Fatty Acid Amide Hydrolase in the Dog Claustrium. *J. Chem. Neuroanat.* 2016, 74, 21–27.
140. Freundt-Revilla, J.; Heinrich, F.; Zoerner, A.; Gesell, F.; Beyerbach, M.; Shamir, M.; Oevermann, A.; Baumgärtner, W.; Tipold, A. The Endocannabinoid System in Canine Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis and Intraspinal Spirocercosis. *PLoS ONE* 2018, 13, e0187197.
141. Freundt-Revilla, J.; Kegler, K.; Baumgärtner, W.; Tipold, A. Spatial Distribution of Cannabinoid Receptor Type 1 (CB1) in Normal Canine Central and Peripheral Nervous System. *PLoS ONE* 2017, 12, e0181064.
142. Fernández-Traperó, M.; Espejo-Porras, F.; Rodríguez-Cueto, C.; Coates, J.R.; Pérez-Díaz, C.; de Lago, E.; Fernández-Ruiz, J. Upregulation of CB2 Receptors in Reactive Astrocytes in Canine Degenerative Myelopathy, a Disease Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dis. Model. Mech.* 2017, 10, 551–558.
143. Chiocchetti, R.; Galiazzo, G.; Tagliavia, C.; Stanzani, A.; Giancola, F.; Menchetti, M.; Militerno, G.; Bernardini, C.; Forni, M.; Mandrioli, L. Cellular Distribution of Canonical and Putative Cannabinoid Receptors in Canine Cervical Dorsal Root Ganglia. *Front. Vet. Sci.* 2019, 6, 313.
144. Calignano, A.; La Rana, G.; Giuffrida, A.; Piomelli, D. Control of Pain Initiation by Endogenous Cannabinoids. *Nature* 1998, 394, 277–281.
145. Piomelli, D.; Sasso, O. Peripheral Gating of Pain Signals by Endogenous Lipid Mediators. *Nat. Neurosci.* 2014, 17, 164–174.
146. Habib, A.M.; Okorokov, A.L.; Hill, M.N.; Bras, J.T.; Lee, M.-C.; Li, S.; Gossage, S.J.; van Drimmelen, M.; Morena, M.; Houlden, H.; et al. Microdeletion in a FAAH Pseudogene Identified in a Patient with High Anandamide Concentrations and Pain Insensitivity. *Br. J. Anaesth.* 2019, 123, e249–e253.
147. Adrian, D.; Papich, M.; Baynes, R.; Murrell, J.; Lascelles, B.D.X. Chronic Maladaptive Pain in Cats: A Review of Current and Future Drug Treatment Options. *Vet. J.* 2017, 230, 52–61.
148. Della Rocca, G.; Conti, M.B. *Terapie Palliative E Cure Di Fine Vita In Medicina Veterinaria*, 1st ed.; Poletto Editore-Casa Editrice: Milano, Italy, 2018.
149. Wiese, A.J.; Muir, W.W.; Wittum, T.E. Characteristics of Pain and Response to Analgesic Treatment in Dogs and Cats Examined at a Veterinary Teaching Hospital Emergency Service. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005, 226, 2004–2009.
150. Muir, W.W.; Wiese, A.J.; Wittum, T.E. Prevalence and Characteristics of Pain in Dogs and Cats Examined as Outpatients at a Veterinary Teaching Hospital. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, 224, 1459–1463.
151. Epstein, M.E. Feline Neuropathic Pain. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 2020, 50, 789–809.
152. O'Neill, D.G.; Church, D.B.; McGreevy, P.D.; Thomson, P.C.; Brodbelt, D.C. Prevalence of Disorders Recorded in Dogs Attending Primary-Care Veterinary Practices in England. *PLoS ONE* 2014, 9, e90501.
153. Anderson, K.L.; O'Neill, D.G.; Brodbelt, D.C.; Church, D.B.; Meeson, R.L.; Sargan, D.; Summers, J.F.; Zulch, H.; Collins, L.M. Prevalence, Duration and Risk Factors for Appendicular Osteoarthritis in a UK Dog Population under Primary Veterinary Care. *Sci. Rep.* 2018, 8, 5641.
154. Pettitt, R.A.; German, A.J. Investigation and Management of Canine Osteoarthritis. *Practice* 2015, 37, 1–8.
155. Johnston, S.A. Osteoarthritis: Joint Anatomy, Physiology, and Pathobiology. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 1997, 27, 699–723.
156. Lascelles, B.D.X.; Dong, Y.-H.; Marcellin-Little, D.J.; Thomson, A.; Wheeler, S.; Correa, M. Relationship of Orthopedic Examination, Goniometric Measurements, and Radiographic Signs of Degenerative Joint Disease in Cats. *BMC Vet. Res.* 2012, 8, 10.
157. Lascelles, B.D.X.; Henry, J.B.; Brown, J.; Robertson, I.; Sumrell, A.T.; Simpson, W.; Wheeler, S.; Hansen, B.D.; Zamprogno, H.; Freire, M.; et al. Cross-Sectional Study of the Prevalence of Radiographic Degenerative Joint Disease in Domesticated Cats. *Vet. Surg.* 2010, 39, 535–544.
158. Gruen, M.E.; White, P.; Hare, B. Do Dog Breeds Differ in Pain Sensitivity? Veterinarians and the Public Believe They Do. *PLoS ONE* 2020, 15, e0230315.
159. Della Rocca, G.; Catanzaro, A.; Salvo, A.D.; Goldberg, M.E. Diagnosis of Pain in Small Companion Animals. *Am. J. Anim. Vet. Sci.* 2015, 10, 57–66.
160. Monteiro, B.P.; Steagall, P.V. Chronic Pain in Cats: Recent Advances in Clinical Assessment. *J. Feline Med. Surg.* 2019, 21, 601–614.
161. MacFarlane, P.D.; Tute, A.S.; Alderson, B. Therapeutic Options for the Treatment of Chronic Pain in Dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2014, 55, 127–134.
162. Grubb, T. Where Do We Go from Here? Future Treatment Strategies for Chronic Pain. *Top. Companion Anim. Med.* 2010, 25, 59–63.
163. Monteiro-Steagall, B.P.; Steagall, P.V.M.; Lascelles, B.D.X. Systematic Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Adverse Effects in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2013, 27, 1011–1019.

164. KuKanich, B. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Evidence-Based Approach. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 2013, 43, 1109–1125.
165. Grubb, T.; Lobprise, H. Local and Regional Anaesthesia in Dogs and Cats: Overview of Concepts and Drugs (Part 1). *Vet. Med. Sci.* 2020, 6, 209–217.
166. Goich, M.; Bascuñán, A.; Faúndez, P.; Valdés, A. Multimodal Analgesia for Treatment of Allodynia and Hyperalgesia after Major Trauma in a Cat. *JFMS Open Rep.* 2019, 5.
167. Fan, T.M. Pain Management in Veterinary Patients with Cancer. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 2014, 44, 989–1001.
168. Petrosino, S.; Cordaro, M.; Verde, R.; Schiano Moriello, A.; Marcolongo, G.; Schievano, C.; Siracusa, R.; Piscitelli, F.; Peritore, A.F.; Crupi, R.; et al. Oral Ultramicronized Palmitoylethanolamide: Plasma and Tissue Levels and Spinal Anti-Hyperalgesic Effect. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 249.
169. Sareen, S.; Mathew, G.; Joseph, L. Improvement in Solubility of Poor Water-Soluble Drugs by Solid Dispersion. *Int. J. Pharm. Investig.* 2012, 2, 12–17.
170. Impellizzeri, D.; Campolo, M.; Di Paola, R.; Bruschetta, G.; de Stefano, D.; Esposito, E.; Cuzzocrea, S. Ultramicronized Palmitoylethanolamide Reduces Inflammation in a Th1-Mediated Model of Colitis. *Eur. J. Inflamm.* 2015, 13, 14–31.
171. Nestmann, E.R. Safety of Micronized Palmitoylethanolamide (MicroPEA): Lack of Toxicity and Genotoxic Potential. *Food Sci. Nutr.* 2017, 5, 292–309.
172. Impellizzeri, D.; Bruschetta, G.; Cordaro, M.; Crupi, R.; Siracusa, R.; Esposito, E.; Cuzzocrea, S. Micronized/Ultramicronized Palmitoylethanolamide Displays Superior Oral Efficacy Compared to Nonmicronized Palmitoylethanolamide in a Rat Model of Inflammatory Pain. *J. Neuroinflamm.* 2014, 11, 136.
173. Al Shoyaib, A.; Archie, S.R.; Karamyan, V.T. Intraperitoneal Route of Drug Administration: Should It Be Used in Experimental Animal Studies? *Pharm. Res.* 2019, 37, 12.
174. Calignano, A.; La Rana, G.; Piomelli, D. Antinociceptive Activity of the Endogenous Fatty Acid Amide, Palmitoylethanolamide. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, 419, 191–198.
175. Bartolucci, M.L.; Marini, I.; Bortolotti, F.; Impellizzeri, D.; Di Paola, R.; Bruschetta, G.; Crupi, R.; Portelli, M.; Militi, A.; Oteri, G.; et al. Micronized Palmitoylethanolamide Reduces Joint Pain and Glial Cell Activation. *Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc. Al* 2018, 67, 891–901.
176. Di Cesare Mannelli, L.; Corti, F.; Micheli, L.; Zanardelli, M.; Ghelardini, C. Delay of Morphine Tolerance by Palmitoylethanolamide. *BioMed Res. Int.* 2015, 2015, 894732.
177. Di Cesare Mannelli, L.; Micheli, L.; Lucarini, E.; Ghelardini, C. Ultramicronized N-Palmitoylethanolamine Supplementation for Long-Lasting, Low-Dosed Morphine Antinociception. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 473.
178. González-Hernández, A.; Martínez-Lorenzana, G.; Rodríguez-Jiménez, J.; Rojas-Piloni, G.; Condés-Lara, M. Intracisternal Injection of Palmitoylethanolamide Inhibits the Peripheral Nociceptive Evoked Responses of Dorsal Horn Wide Dynamic Range Neurons. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 2015, 122, 369–374.
179. Mazzari, S.; Canella, R.; Petrelli, L.; Marcolongo, G.; Leon, A. N-(2-Hydroxyethyl)Hexadecanamide Is Orally Active in Reducing Edema Formation and Inflammatory Hyperalgesia by down-Modulating Mast Cell Activation. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 300, 227–236.
180. Jaggar, S.I.; Hasnie, F.S.; Sellaturay, S.; Rice, A.S. The Anti-Hyperalgesic Actions of the Cannabinoid Anandamide and the Putative CB2 Receptor Agonist Palmitoylethanolamide in Visceral and Somatic Inflammatory Pain. *Pain* 1998, 76, 189–199.
181. Conti, S.; Costa, B.; Colleoni, M.; Parolaro, D.; Giagnoni, G. Antiinflammatory Action of Endocannabinoid Palmitoylethanolamide and the Synthetic Cannabinoid Nabilone in a Model of Acute Inflammation in the Rat. *Br. J. Pharmacol.* 2002, 135, 181–187.
182. Farquhar-Smith, W.P.; Jaggar, S.I.; Rice, A.S. Attenuation of Nerve Growth Factor-Induced Visceral Hyperalgesia via Cannabinoid CB(1) and CB(2)-like Receptors. *Pain* 2002, 97, 11–21.
183. D'Agostino, G.; La Rana, G.; Russo, R.; Sasso, O.; Iacono, A.; Esposito, E.; Mattace Raso, G.; Cuzzocrea, S.; Loverme, J.; Piomelli, D.; et al. Central Administration of Palmitoylethanolamide Reduces Hyperalgesia in Mice via Inhibition of NF-KappaB Nuclear Signalling in Dorsal Root Ganglia. *Eur. J. Pharmacol.* 2009, 613, 54–59.
184. De Filippis, D.; Luongo, L.; Cipriano, M.; Palazzo, E.; Cinelli, M.P.; de Novellis, V.; Maione, S.; Iuvone, T. Palmitoylethanolamide Reduces Granuloma-Induced Hyperalgesia by Modulation of Mast Cell Activation in Rats. *Mol. Pain* 2011, 7, 3.
185. Luongo, L.; Guida, F.; Boccella, S.; Bellini, G.; Gatta, L.; Rossi, F.; de Novellis, V.; Maione, S. Palmitoylethanolamide Reduces Formalin-Induced Neuropathic-like Behaviour through Spinal Glial/Microglial Phenotypical Changes in Mice. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2013, 12, 45–54.
186. Donvito, G.; Bettoni, I.; Comelli, F.; Colombo, A.; Costa, B. Palmitoylethanolamide Relieves Pain and Preserves Pancreatic Islet Cells in a Murine Model of Diabetes. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2015, 14, 452–462.
187. Britti, D.; Crupi, R.; Impellizzeri, D.; Gugliandolo, E.; Fusco, R.; Schievano, C.; Morittu, V.M.; Evangelista, M.; Di Paola, R.; Cuzzocrea, S. A Novel Composite Formulation of Palmitoylethanolamide and Quercetin Decreases Inflammation and Relieves Pain in Inflammatory and Osteoarthritic Pain Models. *BMC Vet. Res.* 2017, 13, 229.
188. Farquhar-Smith, W.P.; Rice, A.S. Administration of Endocannabinoids Prevents a Referred Hyperalgesia Associated with Inflammation of the Urinary Bladder. *Anesthesiology* 2001, 94, 507–513.

189. Farquhar-Smith, W.P.; Rice, A.S.C. A Novel Neuroimmune Mechanism in Cannabinoid-Mediated Attenuation of Nerve Growth Factor-Induced Hyperalgesia. *Anesthesiology* 2003, 99, 1391–1401.
190. Haller, V.L.; Cichewicz, D.L.; Welch, S.P. Non-Cannabinoid CB1, Non-Cannabinoid CB2 Antinociceptive Effects of Several Novel Compounds in the PPQ Stretch Test in Mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2006, 546, 60–68.
191. Pessina, F.; Capasso, R.; Borrelli, F.; Aveta, T.; Buono, L.; Valacchi, G.; Fiorenzani, P.; Di Marzo, V.; Orlando, P.; Izzo, A.A. Protective Effect of Palmitoylethanolamide in a Rat Model of Cystitis. *J. Urol.* 2015, 193, 1401–1408.
192. Helyes, Z.; Németh, J.; Thán, M.; Bölcskei, K.; Pintér, E.; Szolcsányi, J. Inhibitory Effect of Anandamide on Resiniferatoxin-Induced Sensory Neuropeptide Release in Vivo and Neuropathic Hyperalgesia in the Rat. *Life Sci.* 2003, 73, 2345–2353.
193. Genovese, T.; Esposito, E.; Mazzon, E.; Di Paola, R.; Meli, R.; Bramanti, P.; Piomelli, D.; Calignano, A.; Cuzzocrea, S. Effects of Palmitoylethanolamide on Signaling Pathways Implicated in the Development of Spinal Cord Injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 326, 12–23.
194. Costa, B.; Comelli, F.; Bettoni, I.; Colleoni, M.; Giagnoni, G. The Endogenous Fatty Acid Amide, Palmitoylethanolamide, Has Anti-Allodynic and Anti-Hyperalgesic Effects in a Murine Model of Neuropathic Pain: Involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma Receptors and Neurotrophic Factors. *Pain* 2008, 139, 541–550.
195. Guida, F.; Luongo, L.; Marmo, F.; Romano, R.; Iannotta, M.; Napolitano, F.; Belardo, C.; Marabese, I.; D’Aniello, A.; De Gregorio, D.; et al. Palmitoylethanolamide Reduces Pain-Related Behaviors and Restores Glutamatergic Synapses Homeostasis in the Medial Prefrontal Cortex of Neuropathic Mice. *Mol. Brain* 2015, 8, 47.
196. Impellizzeri, D.; Peritore, A.F.; Cordaro, M.; Gugliandolo, E.; Siracusa, R.; Crupi, R.; D’Amico, R.; Fusco, R.; Evangelista, M.; Cuzzocrea, S.; et al. The Neuroprotective Effects of Micronized PEA (PEA-m) Formulation on Diabetic Peripheral Neuropathy in Mice. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2019, 33, 11364–11380.
197. Peritore, A.F.; Siracusa, R.; Fusco, R.; Gugliandolo, E.; D’Amico, R.; Cordaro, M.; Crupi, R.; Genovese, T.; Impellizzeri, D.; Cuzzocrea, S.; et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Paracetamol, a New Association to Relieve Hyperalgesia and Pain in a Sciatic Nerve Injury Model in Rat. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3509.
198. Boccella, S.; Marabese, I.; Iannotta, M.; Belardo, C.; Neugebauer, V.; Mazzitelli, M.; Pieretti, G.; Maione, S.; Palazzo, E. Metabotropic Glutamate Receptor 5 and 8 Modulate the Ameliorative Effect of Ultramicronized Palmitoylethanolamide on Cognitive Decline Associated with Neuropathic Pain. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1757.
199. Alsalem, M.; Haddad, M.; Aldossary, S.A.; Kalbounieh, H.; Altarifi, A.; Jaffal, S.M.; Abbas, M.A.; Aldaoud, N.; El-Salem, K. Role of Cannabinoid Receptor 1 and the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α in Mediating Anti-Nociceptive Effects of Synthetic Cannabinoids and a Cannabinoid-like Compound. *Inflammopharmacology* 2019, 27, 1131–1142.
200. Guida, F.; Boccella, S.; Belardo, C.; Iannotta, M.; Piscitelli, F.; De Filippis, F.; Paino, S.; Ricciardi, F.; Siniscalco, D.; Marabese, I.; et al. Altered Gut Microbiota and Endocannabinoid System Tone in Vitamin D Deficiency-Mediated Chronic Pain. *Brain. Behav. Immun.* 2020, 85, 128–141.
201. Tagne, A.M.; Fotio, Y.; Lin, L.; Squire, E.; Ahmed, F.; Rashid, T.I.; Azari, E.K.; Piomelli, D. Palmitoylethanolamide and Hemp Oil Extract Exert Synergistic Anti-Nociceptive Effects in Mouse Models of Acute and Chronic Pain. *Pharmacol. Res.* 2021, 105545.
202. Sasso, O.; Russo, R.; Vitiello, S.; Raso, G.M.; D’Agostino, G.; Iacono, A.; La Rana, G.; Vallée, M.; Cuzzocrea, S.; Piazza, P.V.; et al. Implication of Allopregnanolone in the Antinociceptive Effect of N-Palmitoylethanolamide in Acute or Persistent Pain. *Pain* 2012, 153, 33–41.
203. Di Cesare Mannelli, L.; D’Agostino, G.; Pacini, A.; Russo, R.; Zanardelli, M.; Ghelardini, C.; Calignano, A. Palmitoylethanolamide Is a Disease-Modifying Agent in Peripheral Neuropathy: Pain Relief and Neuroprotection Share a PPAR-Alpha-Mediated Mechanism. *Mediat. Inflamm.* 2013, 2013, 328797.
204. Guida, F.; Boccella, S.; Iannotta, M.; De Gregorio, D.; Giordano, C.; Belardo, C.; Romano, R.; Palazzo, E.; Scafuro, M.A.; Serra, N.; et al. Palmitoylethanolamide Reduces Neuropsychiatric Behaviors by Restoring Cortical Electrophysiological Activity in a Mouse Model of Mild Traumatic Brain Injury. *Front. Pharmacol.* 2017, 8, 95.
205. Soliman, N.; Haroutounian, S.; Hohmann, A.G.; Krane, E.; Liao, J.; Macleod, M.; Segelcke, D.; Sena, C.; Thomas, J.; Vollert, J.; et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cannabis-Based Medicines, Cannabinoids and Endocannabinoid System Modulators Tested for Antinociceptive Effects in Animal Models of Injury-Related or Pathological Persistent Pain. *Pain* 2021.
206. Guida, G.; de Martino, M.; de Fabiani, A.; Canteri, L.; Alexandre, A.; Vassallo, G.; Rogai, M.; Lanaia, F.; Petrosino, S. La Palmitoiletanolamida (Normast®) En El Dolor Neuropático Crónico Por Lumbociatalgia de Tipo Compresivo: Estudio Clínico Multicéntrico. *Dolor* 2010, 25, 35–42.
207. Assini, A.; Laricchia, D.; Pizzo, R.; Pandolfini, L.; Belletti, M.; Colucci, M.; Ratto, S. The Carpal Tunnel Syndrome in Diabetes: Clinical and Electrophysiological Improvement after Treatment with Palmitoylethanolamide. *Eur. J. Neurol.* 2010, 17, 295.
208. Biasiotta, A.; Cesa, S.L.; Leone, C.; Stefano, G.D.; Truini, A.; Cruccu, G. 265 Efficacy of Palmitoylethanolamide in Patients with Painful Neuropathy. A Clinical and Neurophysiological Open Study. Preliminary Results. *Eur. J. Pain Suppl.* 2010, 4, 77.
209. Schifilliti, C.; Cucinotta, L.; Fedele, V.; Ingegnosi, C.; Savoca, G.; Leotta, C. Palmitoylethanolamide Reduces the Symptoms of Neuropathic Pain in Diabetic Patients. *Shock* 2011, 36 (Suppl. 1), 30.

210. Assini, A.; Laricchia, D.; Pizzo, R. Tunnel Carpale Nel Paziente Diabetico Migliloramento Clinico Ed Elettrofisiologico Dopo Trattamento Con Palmitoiletanolamide. Carpal Tunnel Syndrome in the Diabetic Patient. Clinical and Electrophysiologic Improvement after Treatment with Palmitoylethanolamide. In Proceedings of the 34th National Congress AISD—New Frontiers in Pain Medicine, Riccione, Italy, 29–31 May 2011.
211. Conigliaro, R.; Drago, V.; Foster, P.S.; Schievano, C.; Di Marzo, V. Use of Palmitoylethanolamide in the Entrapment Neuropathy of the Median in the Wrist. *Minerva Med.* 2011, 102, 141–147.
212. Truini, A.; Biasiotta, A.; Di Stefano, G.; La Cesa, S.; Leone, C.; Cartoni, C.; Federico, V.; Petrucci, M.T.; Cruccu, G. Palmitoylethanolamide Restores Myelinated-Fibre Function in Patients with Chemotherapy-Induced Painful Neuropathy. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2011, 10, 916–920.
213. Schifilliti, C.; Cucinotta, L.; Fedele, V.; Ingegnosi, C.; Luca, S.; Leotta, C. Micronized Palmitoylethanolamide Reduces the Symptoms of Neuropathic Pain in Diabetic Patients. *Pain Res. Treat.* 2014, 2014, 849623.
214. Alshelh, Z.; Mills, E.P.; Kosanovic, D.; Di Pietro, F.; Macey, P.M.; Vickers, E.R.; Henderson, L.A. Effects of the Glial Modulator Palmitoylethanolamide on Chronic Pain Intensity and Brain Function. *J. Pain Res.* 2019, 12, 2427–2439.
215. Ottaviani, G.; Rupel, K.; Gobbo, M.; Poropat, A.; Zoi, V.; Faraon, M.; Di Lenarda, R.; Biasotto, M. Efficacy of Ultramicronized Palmitoylethanolamide in Burning Mouth Syndrome-Affected Patients: A Preliminary Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Clin. Oral Investig.* 2019, 23, 2743–2750.
216. Cruccu, G.; Stefano, G.D.; Marchettini, P.; Truini, A. Micronized Palmitoylethanolamide: A Post Hoc Analysis of a Controlled Study in Patients with Low Back Pain—Sciatica. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2019, 18, 491–495.
217. Mancardi, G.; Infante, M.; Capello, E.; Sormani, M.; Uccelli, A. La Palmitoiletanolamide Allevia Il Dolore Neuropatico Associato Alla Sclerosi Multipla. Palmitoylethanolamide Relieves Neuropathic Pain Associated with Multiple Sclerosis. In Proceedings of the XL Congress of the Italian Society of Neurology, Padova, Italy, 21–25 November 2009.
218. Dalla Volta, G.; Zavarize, P.; Ngonga, G.F.; Carli, D. Ultramicronized Palmitoylethanolamide Reduces Frequency and Pain Intensity in Migraine. A Pilot Study. *Int. J. Neurol. Brain Disord.* 2016, 3, 1–5.
219. Chirchiglia, D.; Della Torre, A.; Signorelli, F.; Volpentesta, G.; Guzzi, G.; Stroschio, C.A.; Deodato, F.; Gabriele, D.; Lavano, A. Administration of Palmitoylethanolamide in Combination with Topiramate in the Preventive Treatment of Nummular Headache. *Int. Med. Case Rep. J.* 2016, 9, 193–195.
220. Calabrò, R.S.; Bramanti, P. Occipital Neuralgia Responding to Palmitoylethanolamide. *Headache* 2017, 57, E23–E24.
221. Chirchiglia, D.; Cione, E.; Caroleo, M.C.; Wang, M.; Di Mizio, G.; Faedda, N.; Giacolini, T.; Siviglia, S.; Guidetti, V.; Gallelli, L. Effects of Add-On Ultramicronized N-Palmitol Ethanol Amide in Patients Suffering of Migraine With Aura: A Pilot Study. *Front. Neurol.* 2018, 9, 674.
222. Papetti, L.; Sforza, G.; Tullo, G.; Alaimo di Loro, P.; Moavero, R.; Ursitti, F.; Ferilli, M.A.N.; Tarantino, S.; Vigeveno, F.; Valeriani, M. Tolerability of Palmitoylethanolamide in a Pediatric Population Suffering from Migraine: A Pilot Study. *Pain Res. Manag.* 2020, 2020, 3938640.
223. Marini, I.; Bartolucci, M.L.; Bortolotti, F.; Gatto, M.R.; Bonetti, G.A. Palmitoylethanolamide versus a Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug in the Treatment of Temporomandibular Joint Inflammatory Pain. *J. Orofac. Pain* 2012, 26, 99–104.
224. Steels, E.; Venkatesh, R.; Steels, E.; Vitetta, G.; Vitetta, L. A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Study Assessing Safety, Tolerability and Efficacy of Palmitoylethanolamide for Symptoms of Knee Osteoarthritis. *Inflammopharmacology* 2019, 27, 475–485.
225. Sani, I.; Hamza, Y. A Systematic Review on the Effectiveness of Palmitoylethanolamide for the Treatment of Pain in Arthrogenic Temporomandibular Joint Dysfunction and Related Disorders. *J. Dent. Maxillofac. Res.* 2019, 2, 1–8.
226. Canteri, L.; Petrosino, S.; Guida, G. Reducción Del Consumo de Antiinflamatorios y Analgésicos En El Tratamiento Del Dolor Neuropático Crónico En Pacientes Afectados Por Lumbociatalgia de Tipo Compresivo y En Tratamiento Con Normast® 300 Mg. *Dolor* 2010, 25, 227–234.
227. Desio, P. Associazione tra pregabalin e palmitoiletanolamide (PEA) per il trattamento del dolore neuropatico. *Pathos* 2010, 17, 9–14.
228. Palomba, R.A.; Adiletta, S.; Candiello, A.; Penimpe, M.; Bonaccia, P.; De Martino, C.J. Analgesia multimodale per il dolore cronico: Direttive future e razionale. Multimodal analgesia for chronic pain: Rationale and future directions. In Proceedings of the 33rd National Congress of the Italian Association for the Study of Pain (AISD), Firenze, Italy, 23–25 May 2010.
229. Dominguez, C.M.; Diaz Martin, A.A.; Ferrer, F.G. Palmitoiletanolamida (PEA) En Lumbociatica En Asociacion al Tratamiento Habitual. Palmitoylethanolamide in Lumbosciatic Pain in Association with Standard Therapy. In Proceedings of the 8th National Congress of the Sociedad Española Del Dolor, Madrid, Spain, 26–29 May 2010.
230. Desio, P. Associazione Dell'ossicodone a Lenta Titolazione Con Palmitoiletanolamide per Il Trattamento Del Low Back Pain. *Anest. E Med. Crit. AMC* 2011, 1, 63–71.
231. Di Paolo, A.; Gianfelice, V.; Silvestri, C. La Palmitoiletanolamide Nel Trattamento Del Dolore Attivato Dal Sistema Gliale: Nostra Esperienza. Palmitoylethanolamide in the Management of Glia-Activated Pain. Our Experience. In Proceedings of the 34th National Congress of the Italian Association for the Study of Pain (AISD), Riccione, Italy, 29–31 May 2011.
232. Adiletta, S.; Candiello, A.; Arminio, D.; Porcaro, S.; Saporito, M.M.; Palomba, R. Sinergismo Tra Pregabalin e Palmitoiletanolamide (PEA) Nel Trattamento Della Neuropatia Diabetica. In Proceedings of the 34th National Congress of the Italian Association for the Study of Pain (AISD), Riccione, Italy, 29–31 May 2011.

233. Domínguez, C.M.; Martín, A.D.; Ferrer, F.G.; Puertas, M.I.; Muro, A.L.; González, J.M.; Prieto, J.P.; Taberna, I.R. N-Palmitoylethanolamide in the Treatment of Neuropathic Pain Associated with Lumbosciatica. *Pain Manag.* 2012, 2, 119–124.
234. Gatti, A.; Lazzari, M.; Gianfelice, V.; Di Paolo, A.; Sabato, E.; Sabato, A.F. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Chronic Pain Caused by Different Etiopathogenesis. *Pain Med. Malden Mass* 2012, 13, 1121–1130.
235. Cocito, D.; Peci, E.; Ciaramitaro, P.; Merola, A.; Lopiano, L. Short-Term Efficacy of Ultramicronized Palmitoylethanolamide in Peripheral Neuropathic Pain. *Pain Res. Treat.* 2014, 2014, 854560.
236. Del Giorno, R.; Skaper, S.; Paladini, A.; Varrassi, G.; Coaccioli, S. Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies. *Pain Ther.* 2015, 4, 169–178.
237. Desio, P. Aliamidi e duloxetina nel trattamento del low back pain Aliamides and duloxetina in the treatment of low back pain. *Pathos* 2016, 23, 1.
238. Paladini, A.; Varrassi, G.; Bentivegna, G.; Carletti, S.; Piroli, A.; Coaccioli, S. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Res. Treat.* 2017, 2017, 1486010.
239. Germini, F.; Coerezza, A.; Andreinetti, L.; Nobili, A.; Rossi, P.D.; Mari, D.; Guyatt, G.; Marcucci, M. N-of-1 Randomized Trials of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide in Older Patients with Chronic Pain. *Drugs Aging* 2017, 34, 941–952.
240. Passavanti, M.B.; Fiore, M.; Sansone, P.; Aurilio, C.; Pota, V.; Barbarisi, M.; Fierro, D.; Pace, M.C. The Beneficial Use of Ultramicronized Palmitoylethanolamide as Add-on Therapy to Tapentadol in the Treatment of Low Back Pain: A Pilot Study Comparing Prospective and Retrospective Observational Arms. *BMC Anesthesiol.* 2017, 17, 171.
241. Chirchiglia, D.; Chirchiglia, P.; Signorelli, F. Nonsurgical Lumbar Radiculopathies Treated with Ultramicronized Palmitoylethanolamide (UmPEA): A Series of 100 Cases. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2018, 52, 44–47.
242. Chirchiglia, D.; Paventi, S.; Seminara, P.; Cione, E.; Gallelli, L. N-Palmitoyl Ethanol Amide Pharmacological Treatment in Patients With Nonsurgical Lumbar Radiculopathy. *J. Clin. Pharmacol.* 2018, 58, 733–739.
243. Evangelista, M.; Cilli, V.; De Vitis, R.; Militerno, A.; Fanfani, F. Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide Effects on Sleep-Wake Rhythm and Neuropathic Pain Phenotypes in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: An Open-Label, Randomized Controlled Study. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2018, 17, 291–298.
244. Chirchiglia, D.; Chirchiglia, P.; Marotta, R.; Gallelli, L. Add-on Administration of Ultramicronized Palmitoylethanolamide in the Treatment of New-Onset Burning Mouth Syndrome. *Int. Med. Case Rep. J.* 2019, 12, 39–42.
245. Scaturro, D.; Asaro, C.; Lauricella, L.; Tomasello, S.; Varrassi, G.; Letizia Mauro, G. Combination of Rehabilitative Therapy with Ultramicronized Palmitoylethanolamide for Chronic Low Back Pain: An Observational Study. *Pain Ther.* 2020, 9, 319–326.
246. Schweiger, V.; Martini, A.; Bellamoli, P.; Donadello, K.; Schievano, C.; Balzo, G.D.; Sarzi-Puttini, P.; Parolini, M.; Polati, E. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (Um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2019, 18, 326–333.
247. Parabita, M.; Amore, R.M.D.; Marinosci, F.; Matera, M.G.; Izzo, A.; Russo, G.A. Reduction of Post Stroke Spasticity with Palmitoylethanolamide Treatment. *Shock* 2011, 36 (Suppl. 1), 27.
248. Marini, I.; Cavallaro, M.; Bartolucci, M.; Alessandri-Bonetti, A.; Gatto, M.; Cordaro, M.; Checchi, L. Can Celecoxib Enhance Palmitoylethanolamide's Effect in the Treatment of Temporo-Mandibular Arthralgia in Osteoarthritis Patients? *J. Transl. Sci.* 2018, 5.
249. Caltagirone, C.; Cisari, C.; Schievano, C.; Di Paola, R.; Cordaro, M.; Bruschetta, G.; Esposito, E.; Cuzzocrea, S.; Stroke Study Group. Co-Ultramicronized Palmitoylethanolamide/Luteolin in the Treatment of Cerebral Ischemia: From Rodent to Man. *Transl. Stroke Res.* 2016, 7, 54–69.
250. Palomba, R.; De Simone, M.; Giovannini, A.; Bonaccia, P.; Pinto, D. Use of Palmitoylethanolamide (PEA) + Polydatin in the Chronic Pelvic Pain. In Proceedings of the 64th National Congress of the Italian Society of Anesthesia, Analgesia and Intensive Care (SIAARTI), Parma, Italy, 13–16 October 2010.
251. Fulghesu, A.; Magnini, R.; Mazzella, S.; Cappai, A.; Orrù, A.; Pisu, M. Treatment of Adolescent Dysmenorrhea by a New Inhibitor of Mast Cells-Induced Inflammation (Palmitoylethanolamide + Trans Polidatin). In Proceedings of the 16th World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, Montpellier, Le Corum, France, 22–25 May 2010.
252. Indraccolo, U.; Barbieri, F. Effect of Palmitoylethanolamide-Polydatin Combination on Chronic Pelvic Pain Associated with Endometriosis: Preliminary Observations. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010, 150, 76–79.
253. Calabrò, R.S.; Gervasi, G.; Marino, S.; Mondo, P.N.; Bramanti, P. Misdiagnosed Chronic Pelvic Pain: Pudendal Neuralgia Responding to a Novel Use of Palmitoylethanolamide. *Pain Med. Malden Mass* 2010, 11, 781–784.
254. Cobellis, L.; Castaldi, M.A.; Giordano, V.; Trabucco, E.; De Franciscis, P.; Torella, M.; Colacurci, N. Effectiveness of the Association Micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-Transpolydatin in the Treatment of Chronic Pelvic Pain Related to Endometriosis after Laparoscopic Assessment: A Pilot Study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011, 158, 82–86.
255. Lo Monte, G.; Soave, I.; Marci, R. Administration of micronized palmitoylethanolamide (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain in women affected by endometriosis: Preliminary results. *Minerva Ginecol.* 2013, 65, 453–463.
256. Giugliano, E.; Cagnazzo, E.; Soave, I.; Lo Monte, G.; Wenger, J.M.; Marci, R. The Adjuvant Use of N-Palmitoylethanolamine and Transpolydatin in the Treatment of Endometriotic Pain. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013, 168, 209–213.

257. Murina, F.; Graziottin, A.; Felice, R.; Radici, G.; Tognocchi, C. Vestibulodynia: Synergy between Palmitoylethanolamide + Transpolydatin and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2013, 17, 111–116.
258. Tartaglia, E.; Armentano, M.; Giugliano, B.; Sena, T.; Giuliano, P.; Loffredo, C.; Mastrantonio, P. Effectiveness of the Association N-Palmitoylethanolamine and Transpolydatin in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015, 28, 447–450.
259. Cremon, C.; Stanghellini, V.; Barbaro, M.R.; Cogliandro, R.F.; Bellacosa, L.; Santos, J.; Vicario, M.; Pigrau, M.; Alonso Cotoner, C.; Lobo, B.; et al. Randomised Clinical Trial: The Analgesic Properties of Dietary Supplementation with Palmitoylethanolamide and Polydatin in Irritable Bowel Syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017, 45, 909–922.
260. Stochino Loi, E.; Pontis, A.; Cofelice, V.; Pirarba, S.; Fais, M.F.; Daniilidis, A.; Melis, I.; Paoletti, A.M.; Angioni, S. Effect of Ultramicronized-Palmitoylethanolamide and Co-Micronized Palmitoylethanolamide/Polydatin on Chronic Pelvic Pain and Quality of Life in Endometriosis Patients: An Open-Label Pilot Study. *Int. J. Womens Health* 2019, 11, 443–449.
261. Cervigni, M.; Nasta, L.; Schievano, C.; Lampropoulou, N.; Ostardo, E. Micronized Palmitoylethanolamide-Polydatin Reduces the Painful Symptomatology in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *BioMed Res. Int.* 2019, 2019, 9828397.
262. Artukoglu, B.B.; Beyer, C.; Zuloff-Shani, A.; Brener, E.; Bloch, M.H. Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis. *Pain Physician* 2017, 20, 353–362.
263. Finnerup, N.B.; Attal, N.; Haroutounian, S.; McNicol, E.; Baron, R.; Dworkin, R.H.; Gilron, I.; Haanpää, M.; Hansson, P.; Jensen, T.S.; et al. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* 2015, 14, 162–173.
264. Gugliandolo, E.; Barbagallo, A.; Peritore, A.F.; Cuzzocrea, S.; Crupi, R. Oral Supplementation with Ultramicronized Palmitoylethanolamide for Joint Disease and Lameness Management in Four Jumping Horses: A Case Report. *Animals* 2020, 10, 1469.
265. Vezzoni, A.; Crupi, F.; Boiocchi, S.; Boano, S. Effect of Palmitoylethanolamide Co-Ultra Micronized with Quercetin in Dogs with Osteoarthritis by Means of Dynamic Gate Analysis and Canine Brief Pain Inventory Questionnaire. In Proceedings of the 5th World Veterinary Orthopaedic Congress ESVOT-VOS, Barcelona, Spain, 12–15 September 2018; pp. 771–772.
266. Alkatis, M.S.; Solorzano, C.; Landry, R.P.; Piomelli, D.; DeLeo, J.A.; Romero-Sandoval, E.A. Evidence for a Role of Endocannabinoids, Astrocytes and P38 Phosphorylation in the Resolution of Postoperative Pain. *PLoS ONE* 2010, 5, e10891.
267. Guerrero-Alba, R.; Barragán-Iglesias, P.; González-Hernández, A.; Valdez-Morales, E.E.; Granados-Soto, V.; Condés-Lara, M.; Rodríguez, M.G.; Marichal-Cancino, B.A. Some Prospective Alternatives for Treating Pain: The Endocannabinoid System and Its Putative Receptors GPR18 and GPR55. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 1496.
268. Luongo, L.; Maione, S.; Di Marzo, V. Endocannabinoids and Neuropathic Pain: Focus on Neuron-Glia and Endocannabinoid/Neurotrophin Interactions. *Eur. J. Neurosci.* 2014, 39, 401–408.
269. Maione, S.; Costa, B.; Di Marzo, V. Endocannabinoids: A Unique Opportunity to Develop Multitarget Analgesics. *Pain* 2013, 154 (Suppl. 1), S87–S93.
270. Kaye, A.D.; Cornett, E.M.; Hart, B.; Patil, S.; Pham, A.; Spalitta, M.; Mancuso, K.F. Novel Pharmacological Nonopioid Therapies in Chronic Pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2018, 22, 31.

