

Dermatite atópica em uma cadela - Associação de ciclosporina e óleo de *Cannabis*

Atopic Dermatitis in a Bitch - Association of Cyclosporin and *Cannabis* Oil

Carollina Mariga¹, Otávio Henrique de Melo Schiefler¹, Jelson Norberto Nauderer¹, Ana Paula da Silva¹,
Nathieli Bianchin Bottari¹, Mariana Martins Flôres¹, Claudete Schmidt¹ & Saulo Tadeu Lemos Pinto Filho¹

ABSTRACT

Background: The endocannabinoid system (eCBoma) is a complex of interactions between endocannabinoid substances, enzymes, and various receptors present throughout the body. In this way, cannabis therapy, comprising phytocannabinoids, represents a therapeutic potential much researched in other areas, but still scarce in veterinary medicine. We highlight the potential use of this therapy in dogs with atopic dermatitis, the second most common allergic skin disease in clinical routine and which represents a therapeutic challenge for controlling clinical signs. The objective of this work is to report a case of the association of *Cannabis* oil with ciclosporin in a bitch.

Case: A 8-year-old mixed breed spayed bitch, with a previous diagnosis of atopic dermatitis and a history of therapies with inefficient results was attended at the Veterinary Medical Teaching Hospital of the Federal University of Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. During the consultation, the profile of oxidative stress and skin histopathology were assessed, with mast cell count to assess the effectiveness of the association, in addition to the measurement of blood glucose and systolic blood pressure, and blood collection to perform blood count and biochemical profile to evaluate the effectiveness of the treatment used. Another form of evaluation applied was the owner's perception of the animal's adaptation to the new treatment, with regard to itching, skin lesions, and adverse effects, through a questionnaire. As treatment, ciclosporin was prescribed at a dose of 1.25 mg/kg, SID in association with *Cannabis* oil "full spectrum high" cannabidiol (CBD) 4%, 8 drops once a day for 60 days. Baths with chlorhexidine shampoo were maintained. According to the owner's perception, the animal presented good acceptance to the treatment, reporting drowsiness, hyperexia, weight gain, and calmer behavior as adverse effects, which were not harmful to the animal, and did not require that the treatment be interrupted. A decrease in blood glucose levels, an increase in antioxidant substances and a decrease in itching were observed.

Discussion: Canine atopic dermatitis is characterized as an allergic skin disease, most frequently diagnosed in dogs, with a multifactorial pathogenesis and challenging to control, requiring the use of continuous treatment throughout the patient's life. The most commonly used commercial treatment option is ciclosporin. Ciclosporin is a calcium-inhibiting medication that binds to the cytoplasm of lymphocytes and inhibits the translocation of nuclear factor from activated T cells to the nucleus, negatively regulating the synthesis of several cytokines, such as IL-2 and IFN γ . The CB1 and CB2 receptors of the endocannabinoid system are located in different parts of the body, including the skin, with functions of maintaining the skin barrier, cell growth and differentiation, and immunological and inflammatory processes. The particularity of the eCBoma in the skin is a growing therapeutic target. Its receptors, present in specific skin cells, become targets of different therapies in different diseases that affect the largest organ of the body, mainly due to their anti-inflammatory, antioxidant, and analgesic properties. Not only present in the skin, this system influences different mechanisms, such as blood glucose regulation, systemic pressure, and increased antioxidant substances in the body. It is concluded that *Cannabis* oil is promising when combined with ciclosporin in order to control the clinical signs of canine atopic dermatitis, thus improving the patient's quality of life.

Keywords: antioxidant, atopic, ciclosporin, *Cannabis* therapy.

Descritores: antioxidante, atopia, ciclosporina, terapia canábica.

INTRODUÇÃO

A pele possui um sistema endocanabinoide (SEC) individual, com funções de homeostase [17], permeabilidade cutânea [25], crescimento de pelo [30], inflamação [15], cicatrização de feridas [26] e dor [13]. Está presente em células do sistema imune e também em células cutâneas específicas como queratinócitos, fibroblastos, melanócitos e sebócitos [14]. Propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes vêm sendo apresentadas pelos fitocanabinoides devido a mecanismos que envolvem, principalmente, os receptores canabinoides CB1 e CB2.

Segundo Pereira [23] a dermatite atópica canina (DAC) é relatada em 10 a 20% na população. Sua patogenia é multifatorial e de difícil controle, necessitando de um tratamento vitalício. Uma opção comercial é a ciclosporina, um inibidor de calcineurina que se liga ao citoplasma de linfócitos e inibe a translocação do fator nuclear de células T ativadas (NF-AT) para o núcleo, regulando negativamente a síntese de diversas citocinas, incluindo a IL-2 e IFN γ [8]. É uma medicação considerada na dermatite atópica crônica e de administração a longo prazo, porém, os efeitos adversos como náusea, vômito e diarreia são comuns principalmente na fase inicial do tratamento [18]. Há longo prazo, os efeitos adversos incluem anorexia, perda de peso, agressão, hipertricose, papilomatose cutânea e hiperplasia gengival e, devido à imunossupressão, infecções oportunistas [8,18,20].

O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre o tratamento de ciclosporina com óleo de *Cannabis* a fim de verificar sua eficácia no controle de sinais clínicos em resultados ineficientes do que quando o imunossupressor era administrado isoladamente.

CASO

Uma cadela castrada, com 8 anos de idade, sem raça definida, foi atendida no Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), com diagnóstico anterior de dermatite atópica canina. Desta forma, iniciou-se o tratamento com ciclosporina, porém, devido aos efeitos adversos desta, passou à terapia com anticorpo monoclonal, tendo resposta parcial. Também foram feitas tentativas de manutenção da doença alérgica com oclacitinib, o qual não teve boa resposta. Retornou-se à terapia com ciclosporina 2,5%¹ [Cyclavance® - 1,25 mg/kg, SID], a qual não causou efeitos adversos e com resposta clínica parcial.

Durante o atendimento realizado no HVU-UFSM foi prescrito um óleo de *Cannabis* amplo espectro rico em canabidiol (CBD) 4%² para associação com ciclosporina. Foi prescrito o tratamento de 8 gotas uma vez ao dia durante 60 dias. Manteve-se os banhos terapêuticos com clorexidina 2% e miconazol³ [Clores-ten® - 2 vezes por semana]. Para verificar a eficácia dessa associação foram coletadas amostras antes e depois do tratamento realizando hemograma e perfil bioquímico, glicemia⁴ [Accu-Chek® Performa] e pressão arterial⁵, biopsia de pele das regiões mais acometidas para avaliação histopatológica e contagem de mastócitos, mensuração de perfil de estresse oxidativo (Tabela 1) e avaliação do tutor frente à adaptação ao novo tratamento, relação ao prurido, lesões de pele e efeitos adversos.

Sob efeito de sedação, foi realizada uma biopsia de pele das regiões cervical ventral, antecubital e interdigital. Para análise histopatológica foram confeccionadas lâminas de hematoxilina e eosina⁶ [EasyPath®] e azul de toluidina⁷ [Merck®] para contagem de mastócitos na objetiva de 400x.

Por meio do questionário o tutor relatou que com o novo tratamento o animal apresentou sonolência, hiperexia, ganho de peso e comportamento mais calmo. Relatou uma ótima aceitação ao tratamento e com leve melhora quanto ao prurido. Tutora relatou que o animal estava apenas com o óleo de *Cannabis* sem o imunomodulador por pelo menos 10 dias anteriores à coleta de exames, mas que nesse período não houve recorrência de otite ou piora das lesões de pele, como sempre ocorria quando ficava sem o remédio em questão.

DISCUSSÃO

O SEC envolve receptores CB1 e CB2 presentes em queratinócitos, fibras nervosas, células dérmicas, melanócitos, glândulas sudoríparas e folículos pilosos. O sistema endocanabinoidoma (eCBoma) é uma extensão do SEC em que também interage com a família dos receptores TRPV, TRPA, TRPM, GPR, GlyR e adenosina (A_{2A}) localizados em diversos tipos de células do organismo e, na pele, resulta em diferentes funções como manutenção da barreira cutânea, crescimento e diferenciação celular, processos imunológicos e inflamatórios [6,31].

Pesquisas em animais com administração de óleo CBD:THC, também por 60 dias, evidenciaram alterações sanguíneas como trombocitopenia, leucocitose por neutrofilia e monocitose, resolvidas dentro

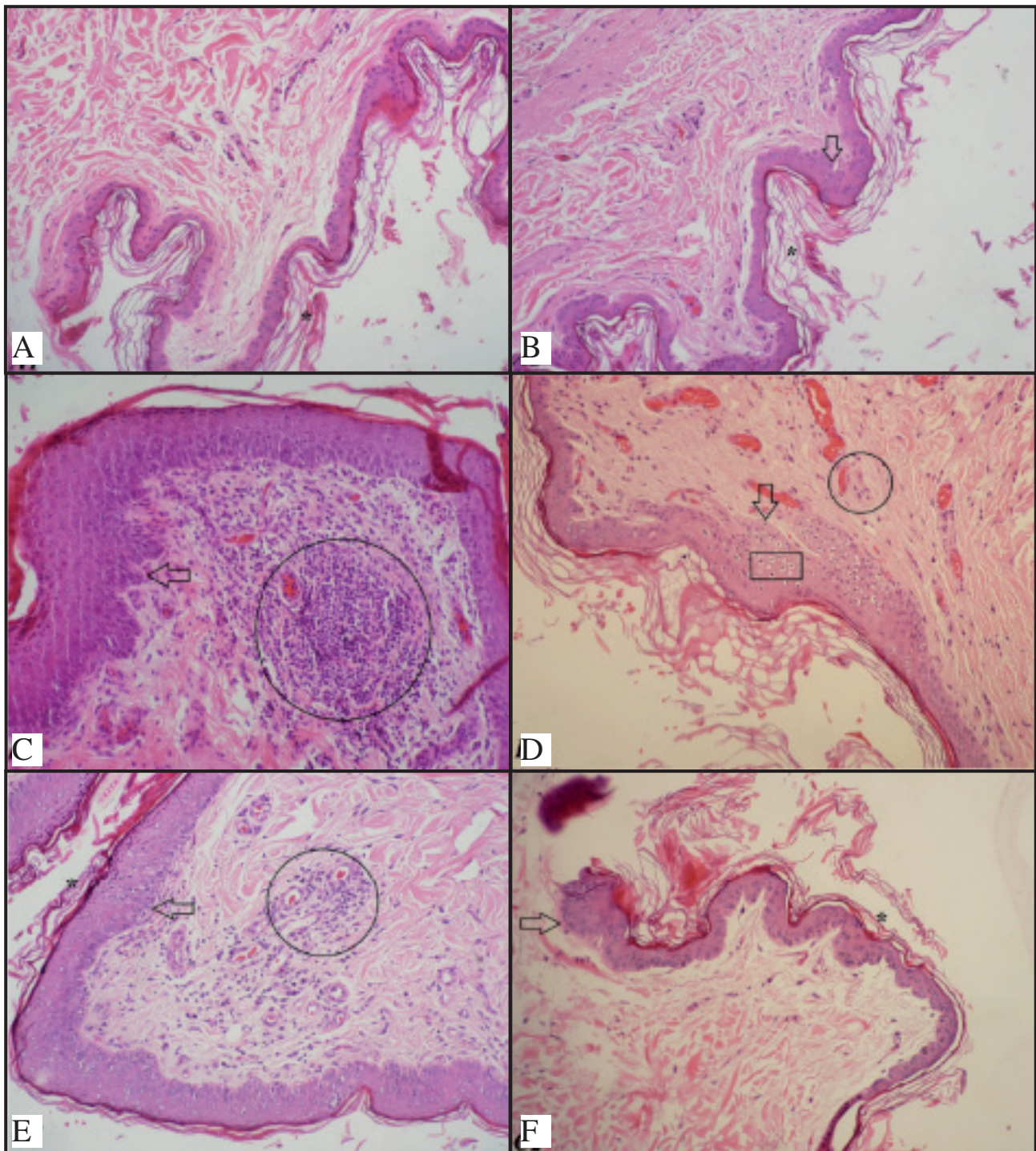


Figura 1. Imagem histopatológica da pele de uma cadela SRD, 8 anos com DAC, em objetiva de 400x. A- Na região antecubital há leve hiperqueratose ortoceratótica (*). B- Moderada hiperqueratose ortoceratótica (*) e leve acantose (seta). C- Na região interdigital há acentuada acantose (seta). Há inflamação perivascular moderada em derme superficial predominantemente constituída de linfócitos, plasmócitos e mastócitos (círculo). D - Moderada hiperqueratose ortoceratótica (*) e acantose (seta). Observa-se leve degeneração hidrópica em algumas células da epiderme (retângulo), além de inflamação perivascular leve em derme superficial predominantemente constituída de linfócitos, plasmócitos e mastócitos (círculo). E- Moderada hiperqueratose ortoceratótica (*) e acantose (seta), e inflamação perivascular moderada em derme superficial predominantemente constituída de linfócitos, plasmócitos e mastócitos (círculo). F- Moderada hiperqueratose ortoceratótica (*) e leve acantose (seta). [A- Região antecubital antes do tratamento. B- Região antecubital após o tratamento. C- Interdígito antes do tratamento. D- Interdígito após do tratamento. E- Região do pescoço ventral antes do tratamento. F- Região do pescoço ventral após o tratamento.



Figura 2. Imagem da região interdigital do membro torácico direito de uma cadela, SRD, 8 anos com DAC antes do tratamento (A) e após o tratamento (B).

Tabela 1. Resultados da avaliação antes e depois do tratamento de ciclosporina associado com óleo de *Cannabis*.

Análises	Antes	Depois
Glicemia (mg/dL)	86	63
Pressão (mmHg)	150	150
Comportamento	calmo	calmo
TBARS	2,552048509*	2,868388479*
	2,198283495**	2,289178153**
SOD	0,74537333	3,096816961
CAT	29,84315916	38,04870087
ROS	6,42519	6,11231
NOX	15,098	16,2873
PSH	1,813927671	1,76145071
NPSH	0,037575343	0,037168323

*Soro; **Plasma.

de 24 h após o tratamento. Alterações na fosfatase alcalina (FA) foram visualizadas em outro estudo, em um animal em tratamento com CBD e outro com óleo CBD:THC, mas resolvidas em 24 h e 7 dias após a terapia, respectivamente, enquanto que outro paciente

do grupo CBD apresentou baixos níveis plasmáticos de creatinina, resolvendo-se em 7 dias ao fim do tratamento. Todas as alterações não eram significativas clinicamente [32]. No presente caso, além de não serem encontradas alterações sanguíneas no hemograma e bioquímica relacionados à terapia canábica, a neutropenia, que é um possível efeito adverso da ciclosporina, também não foi encontrada.

O uso de *Cannabis* pode reduzir o armazenamento de energia e aumentar as taxas metabólicas através da complexidade do sistema endocanabinoide [4], fitocanabinoides como Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THCV), antagonista de receptores CB1 e agonista CB2 e TRPV1, diminuiu níveis de glicose em jejum, juntamente com aparente melhora da função das células beta do pâncreas, aumentando níveis circulantes da adiponectina, uma adipocina sensibilizadora de insulina [12]. Em um teste de tolerância à glicose em camundongos a ativação de GPR55 aumentou a liberação de insulina e diminuiu a depuração de glicose [16]. O óleo utilizado neste trabalho foi um óleo de *Cannabis* rico em CBD, podendo explicar essa diminuição da glicemia relatada

acima, mas também se extrapola a presença de THCV, THC entre outras substâncias, havendo interação no sistema mesmo que em baixos níveis.

O eCBoma também está envolvido a nível cardiovascular, controlando tônus vascular, contratilidade cardíaca, pressão sanguínea e inflamação vascular [19]. Ainda no amplo espectro do óleo de *Cannabis* e suas diversas substâncias, aferiu-se a pressão arterial sistólica a fim de verificar um efeito de hipotensão. O canabigerol (CBG), outro fitocanabinoide presente na *Cannabis*, é um potente agonista de receptores α_2 -adrenérgicos que, quando ativado, reduziu a liberação de norepinefrina no coração, vasculatura, reduziu a vasoconstrição, débito cardíaco e, consequentemente, reduziu a pressão sanguínea em ratos [33]. No presente relato não foi observado alterações na pressão arterial sistólica do paciente, mantendo os valores iguais antes e após a utilização do óleo de *Cannabis*.

Scott [29] revelou a presença de hiperplasia epidermal, ortoqueratótica ou paraqueratótica hiperqueratose, hipergranulose, espongiase, melanose e exocitose leucocitária. Esse mesmo autor ainda relata que a nível da derme há alterações de congestão, vasodilatação e inflamação angiocêntrica com infiltrados predominantemente mononucleares e neutrofílicos. Os achados do caso atual são compatíveis com os descritos pela literatura, porém, houve um agravamento da hiperkeratose com aparecimento de acantose no pós-tratamento da região antecubital (Figura 1 A & B). Já nas regiões do interdígitto e pescoço, foram verificadas atenuação da acantose em ambas, redução da inflamação no interdígitto (Figura 1 C & D) e desaparecimento da inflamação perivascular na região do pescoço (Figura 1 E & F). A contagem de mastócitos na região antecubital foi de 25 mastócitos para 52, no interdígitto foi de 114 para 106 e na região do pescoço ventral de 110 para 51, todos foram avaliados em 10 campos de grande aumento (400x). Assim, infere-se que a terapia canábica durante 60 dias pode ter causado uma melhora a níveis microscópicos de 2 das 3 regiões avaliadas.

Os achados histopatológicos são compatíveis com os resultados observados na contagem de mastócitos das regiões biopsiadas. A contagem de mastócito é diretamente proporcional à gravidade do estado clínico, patogenia do prurido e progressão da doença [9]. A região antecubital apresentou o dobro de mastócitos após o tratamento, enquanto que o interdígitto e região do pescoço apresentaram diminuição desse número. Dessa

forma, verificou-se a melhora no aspecto da pele do interdígitto do membro torácico direito (Figura 2 B) por provável diminuição de mastócitos presentes na região e consequente menor prurido. Canabinoides inibem a degranulação de mastócitos e liberação de histamina [27]. Os receptores CB2 presentes no sistema imune modifica a liberação de citocinas inflamatórias, principalmente a IL-2, IL-1A e 1B, além de TNF α [21]. O CBD também é um agonista dos receptores PPAR- γ , TRPV1 e TRPV2, com efeitos analgésicos e antipruriginosos [2,7].

As principais fontes de estudos da situação redox do organismo compreendem as enzimas antioxidantes que atuam no sistema enzimático do organismo: superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) [5]. O presente estudo foi o único que avaliou o estresse oxidativo na dermatite atópica canina, o que foi possível observar um aumento significativo das enzimas antioxidantes avaliadas no estudo, após os 60 dias de tratamento com o óleo de *Cannabis*, corroborando com o que é encontrado na literatura acerca dos benefícios antioxidantes do óleo de *Cannabis* (Tabela 1).

Devido aos efeitos dos radicais livres no corpo e sua relação com doenças, um interesse crescente no estudo de moléculas antioxidantes e sua interação com pró-oxidantes tem sido observada. O canabidiol (CBD) é um dos principais fitocanabinoides farmacologicamente ativos da *Cannabis sativa* L. O CBD, como outros antioxidantes, interrompe as reações em cadeia dos radicais livres, capturando os radicais livres ou transformando-os em formas menos ativas [1,3]. Além do CBD, fitocanabinoides como o CBG, flavonoides como a cannflavin e terpenos como o β -cariofileno também apresentam ação antioxidante reduzindo nitrotirosina, NOX e ROS [10,24].

Diversos estudos comprovam as propriedades benéficas da *Cannabis*, concluindo seu efeito anti-inflamatório, anti-oxidativo, antipruriginoso, antissecretório e antiemético [15,22,28]. Além de agir diretamente sobre a homeostase da pele [17], ainda possui efeitos anti-náusea e antieméticos que agem inibindo a zona de gatilho quimiorreceptora através de receptores CB1, CB2 e TRPV1 [11]. A *Cannabis* não representa apenas uma terapia promissora para a recuperação da homeostase em pacientes atópicos, mas também como um potencial para associação a fim de diminuir efeitos adversos. O eCBoma representa uma terapia multialvo complexa que pode se tornar mais eficaz se comparado a medicações específicas.

Conclui-se a nível histológico que nas regiões interdigital e cervical foram verificadas atenuação da acantose em ambas, redução da inflamação no interdígito e desaparecimento da inflamação perivascular na região do pescoço. A expressão de antioxidantes SOD e CAT aumentou após o tratamento. Ressaltando-se que a terapia de *Cannabis* associada à ciclosporina melhorou a qualidade de vida da paciente, diminuindo o prurido causado pela DAC e evitando otite recorrente por, pelo menos, 10 dias sem o uso do imunossupressor.

MANUFACTURERS

¹Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

²Associação Brasileira de Cannabis Medicinal - Santa Cannabis.

Florianópolis, SC, Brazil.

³Agener União Química. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Roche Pharma. Basel, Switzerland.

⁵Prevtech Equipamentos. São Paulo, SP, Brazil.

⁶EasyPathDiagnósticos. Indaiatuba, SP, Brazil.

⁷Merck Chemical Company. Darmstadt, Germany.

Acknowledgements. Special thanks to the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for funding this study.

Declaration of interest. The authors declare no potential conflicts of interest; no author of this article has a commercial or financial interest or partnership for commercial purposes with this work.

REFERENCES

- 1 Atalay S., Jarocka-karpowicz I. & Skrzydlewska E. 2020. Antioxidative and Antiinflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants* (Basel). 9(1): 21. DOI: 10.3390/antiox9010021
- 2 Biró T., Tóth B.I., Haskó G., Paus R. & Pacher P. 2009. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspective and therapeutic opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*. 30(8): 411-420. DOI: 10.1016/j.tips.2009.05.004.
- 3 Borges R.S., Batista J.R.J., Viana R.B., Baetas A.C., Orestes E., Andrade M.A., Honório K.M. & Silva A.B.F. 2013. Understanding the Molecular Aspects of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol as Antioxidants. *Molecules*. 18: 12663-12674. DOI: 10.3390/molecules181012663
- 4 Clark T.M., Jones J.M., Hall A.G., Tabner S.A. & Kmiec R.L. 2018. Theoretical Explanation for Reduced Body Mass Index and Obesity Rates in *Cannabis* Users. *Cannabis Cannabinoid Research*. 3(1): 259-271. DOI: 10.1089/can.2018.0045
- 5 Dalmolin F., Lhamas C.L., Pinto Filho S.T.L., Oliveira M.T., Feranti J.P.S., Poerschke A. & Brun M.V. 2014. Inflamação e estresse oxidativo na videocirurgia. *Medvop - Revista Científica Medicina Veterinária*. 12(40): 226-234.
- 6 Del Río C., Millán E., Garcia V., Appendino G., Demesa J. & Muñoz E. 2018. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. *Biochemical Pharmacology*. 157: 122-133. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.08.022.
- 7 Espejo-porras F., Fernández-ruiz J., Pertwee R.G., Mechoulam R. & García C. 2013. Motor effects of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol that are mediated by 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*. 75: 155-163. DOI:10.1016/j.neuropharm.2013.07.024.
- 8 Forsythe P. & Paterson S. 2014. Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Veterinary Record*. 174(2): 13-21. DOI:10.1136/vr.102484.
- 9 Gonçalves B.H.R., Matos B.D., Faleiro M.B.R., Arnhold E., Matos M.P.C., Santin A.P.I. & Moura V.M.B.D. 2018. Correlation between clinical findings, mast cell count and interleukin 31 immunostaining in the skin of dogs with atopic dermatitis. *Ciência Rural*. 48: e20180004. DOI: 10.1590/0103-8478cr20180004.
- 10 Gugliandolo A., Pollastro F., Grassi G., Bramanti P. & Mazzon E. 2018. In Vitro Model of Neuroinflammation: Efficacy of Cannabigerol, a Non-Psychoactive Cannabinoid. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(7): 1992. DOI: 10.3390/ijms19071992
- 11 Izzo A.A. & Sharkey K.A. 2010. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacology and Therapeutics*. 126: 21-38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.12.005.
- 12 Jadoon K.A., Ratcliffe S.H., Barrett D.A., Thomas E.L., Stott C., Bell J.D., O'sullivan S.E. & Tan G.D. 2016. Efficacy and safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care*. 39: 1777-1786. DOI:10.2337/dc16-0650.

- 13 Maida V. & Biasi S.A. 2021. “Less pain with more gain” – Managing wound-related pain with cannabis-based medicines. *Wound Repair and Regeneration*. 29: 338-341. DOI: 10.1111/wrr.12895
- 14 Martinelli G., Magnavacca A., Fumagalli M., Dell’agli M., Piazza S. & Sangiovanni E. 2022. Cannabis sativa and Skin Health: dissecting the role of phytocannabinoids. *Planta Medica*. 88(7): 492-506. DOI: 10.1055/a-1420-5780
- 15 Martins A.M., Gomes A.L., Boas I.V., Marto J. & Ribeiro H.M. 2022. Cannabis-based products for the treatment of skin inflammatory diseases: a timely review. *Pharmaceuticals*. 15(2):210. DOI: 10.3390/ph15020210
- 16 Mckillop A.M., Moran B.M., Abdel-wahab Y.H.A. & Flatt P.R. 2013. Evaluation of the insulin releasing and antihyperglycemic activities of GPR55 lipid agonists using clonal beta-cells, isolated pancreatic islets and mice. *British Journal Pharmacology*. 170: 978-90. DOI: 10.1111/bph.12356
- 17 Milando R. & Friedman A. 2019. Cannabinoids: Potential role in inflammatory and neoplastic skin diseases. *American Journal of Clinical Dermatology*. 20(2): 167-180. DOI: 10.1007/s40257-018-0410-5
- 18 Nuttall T., Reece D. & Roberts E. 2014. Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Veterinary Record*. 174(2): 3-12. DOI: 10.1136/vr.102471
- 19 Pacher P., Bátkai S. & Kunos G. 2005. Blood Pressure Regulation by Endocannabinoids and Their Receptors. *Neuropharmacology*. 48(8): 1130-1138. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.12.005
- 20 Palmeiro B.S. 2013. Cyclosporine in Veterinary dermatology. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice*. 43(1): 153-71. DOI: 10.1016/j.cvsm.2012.09.007.
- 21 Palmieri B., Laurino C. & Vadalà M. 2019. A therapeutic effect of bd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clinical Therapeutics*. 170(2): 93-e99. DOI: 10.7417/CT.2019.2116.
- 22 Pellati F., Borgonetti V., Brighenti V., Biagi M., Benvenuti S. & Corsi L. 2018. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *BioMed Research International*. 2018: 1691428. DOI: 10.1155/2018/1691428
- 23 Pereira D.T., Cunha V.E.S., Schmidt C., Magnus T. & Krause A. 2015. Sensitization Study of dogs with atopic dermatitis in the central region of Rio Grande do Sul. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 67: 1533-1538. DOI: 10.1590/1678-4162-8224
- 24 Pollastro F., Minassi A. & Fresu L. G. 2018. Cannabis phenolics and their bioactivities. *Current Medicinal Chemistry*. 25(10): 1160-1185. DOI: 10.2174/0929867324666170810164636
- 25 Roelandt T., Heughebaert C., Bredif S., Giddelo C., Baudouin C., Msika P., Roseeuw D., Uchida Y., Elias P.M. & Hachem J.P. 2012. Cannabinoid receptors 1 and 2 oppositely regulate epidermal permeability barrier status and differentiation. *Experimental Dermatology*. 21: 688–693. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01561.x
- 26 Sangiovanni E., Fumagalli M., Pacchetti B., Piazza S., Magnavacca A., Khalilpour S., Melzi G., Martinelli G. & Dell’agli M. 2019. Cannabis sativa L. extract and cannabidiol inhibit *in vitro* mediators of skin inflammation and wound injury. *Phytotherapy Research*. 33(8): 2083-2093. DOI: 10.1002/ptr.6400
- 27 Scheau C., Badarau I.A., Mihai L.G., Scheau A.E., Costache D.O., Constantin C., Calina D., Caruntu C., Costache R.S. & Caruntu A. 2020. Cannabinoids in the pathophysiology of skin inflammation. *Molecules*. 25: 652. DOI: 10.3390/molecules25030652
- 28 Silver R. 2021. The Endocannabinoid System and Endocannabinoidome. Chapter 1. In: Cital S., Kramer K., Hughston L. & Gaynor J.S. (Eds). *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A complete guide*. Cham: Springer, pp.1-16.
- 29 Scott D.W. 1981. Observations on canine atopy. *The Journal of the American Animal Hospital Association*. 17: 91-100.
- 30 Szabi I.L., Herczeg-lisztes E., Szegedi A., Nemes B., Paus R., Biro T. & Szollosi A. G. 2019. TRPV4 is expressed in human hair follicles and inhibits hair growth *in vitro*. *The Journal of Investigative Dermatology*. 139(6): 1385-1388. DOI: 10.1016/j.jid.2018.11.020
- 31 Toth K.F., Adam D., Biro T. & Olah A. 2019. Cannabinoid signaling in the skin: Therapeutic potential of the “c(ut)annabinoid” system. *Molecules*. 24(5): 918. DOI: 10.3390/molecules24050918
- 32 Vaughn D., Kulpa J. & Paulionis L. 2020. Preliminary investigation of the safety of escalating cannabinoid doses in healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 7: 51. DOI: 10.3389/fvets.2020.00051
- 33 Vernail V.L., Bingaman S.S., Silberman Y., Raup-konsavage W.M., Vrana K.E. & Arnold A.C. 2022. Acute cannabigerol administration lowers blood pressure in mice. *Frontiers in Physiology*. 13: 871962. DOI: 10.3389/fphys.2022.871962