

Dermatite atópica canina: indicadores sistêmicos do uso terapêutico da *Cannabis*

Canine Atopic Dermatitis: Systemic Indicators of *Cannabis* Therapy

Carollina Mariga¹, Eduarda Laís Villa¹, Arthur Viana Joner¹, Bruna Pacheco de Freitas¹,
Paloma Félix Coelho¹, André Vasconcelos Soares¹, Ângela Isabel dos Santos Dullius¹,
Erik Amazonas de Almeida² & Saulo Tadeu Lemos Pinto Filho¹

ABSTRACT

Background: The therapy for controlling Canine Atopic Dermatitis (CAD) involves a multidrug approach, which can often lead to frustration for both the responsible veterinarian and the owner when a satisfactory clinical response is not achieved. There is an increasing need to offer new options, especially in cases that are recurrent and challenging to control. *Cannabis* is becoming increasingly relevant for various therapies, and the unique presence of the endocannabinoid system (ECS) in specific skin cells makes it a candidate with high potential for treating this syndrome. Due to this strong connection between cannabis and therapeutic potential in the skin, combined with the difficulty of control, this work aimed to evaluate the safety of cannabinoid therapy considering it as a possible future treatment option for canine atopic dermatitis.

Materials, Methods and Results: For this, 14 canines with atopic dermatitis were divided into 2 groups: the treated group [using full-spectrum *Cannabis* oil with a higher prevalence of cannabidiol (CBD)] and the control group (treated with olive oil). The evaluation methods for the safety of the therapy were based on the evaluation of behavior, measurement of temperature and systolic blood pressure, blood glucose, and blood tests. The measurements were compared at the pre-treatment stage and at 60 days into the treatment with a protocol involving 2 administrations per day at a dosage of 2.5 mg/kg. Despite some significances, this work did not obtain statistically achieved results between the compared treatments.

Discussion: The World Health Organization (WHO) acknowledges the safety of treatment with cannabidiol (CBD), but there is still limited research on its clinical applicability in veterinary medicine. Although not completely elucidated, the ECS plays a role in regulating anxiety and stress responses, with its effects dependent on oil profile, dosage, route of administration, as well as individual patient characteristics, which may explain the absence of significant findings. The ECS also affects cardiovascular function by controlling vascular tone, cardiac contractility, blood pressure, and vascular inflammation, which can result in hypo- or hypertension, as well as bradycardia or tachycardia. Despite the involvement of various receptors, there is currently no literature evaluating blood pressure similar to this study. Cannabinoids are also capable of dose-dependent alteration in body temperature, causing hypothermia at high doses and hyperthermia at low doses, through neurochemical mediators both pre- and postsynaptically or by directly acting on the hypothalamus. Temperature measurements remained within normal ranges, highlighting their safety in terms of thermoregulation. The ECS regulates blood glucose levels by modulating glycogenesis, glycogenolysis, and insulin activity in tissues; therefore, even with its direct and indirect action on pancreatic cells, it did not significantly alter glucose levels in animals within physiological ranges. In contrast, the blood test values, with alterations primarily related to red blood cell count and eosinophils, do not have current literature linking them to cannabis. On a biochemical level, while some studies report dose- and time-dependent increases in alkaline phosphatase (ALP), it is important to emphasize the safety of the present protocol. Like the literature, this study also presents occasional, mild, and self-limiting adverse effects. It is concluded that full-spectrum *Cannabis* oil high CBD has good safety and high tolerability for future adjunctive treatment to multimodal therapy of canine atopic dermatitis.

Keywords: blood pressure, blood test, *Cannabis*, glycemia, temperature.

Descritores: pressão sanguínea, exame de sangue, *Cannabis*, glicemia, temperatura.

DOI: 10.22456/1679-9216.134918

Received: 20 August 2023

Accepted: 22 December 2023

Published: 10 January 2024

¹Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. ²Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), SC, Brazil. CORRESPONDENCE: C. Mariga [carollina.mariga@hotmail.com]. Av. Roraima n.1000. Prédio 97. CEP 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica canina (DAC) é considerada uma doença de caráter genético e presença de prurido e inflamação crônicas [13,14]. Possui patogenia multifatorial não completamente entendida, mas é sabido do envolvimento de predisposição genética, alteração do sistema imunológico com inflamação na pele e defeitos na barreira cutânea [12]. O sistema endocanabinoide (SEC) possui ação imunomoduladora e sua desregulação está relacionada à diversas inflamações crônicas [1].

Existe uma forte relação entre o sistema endocanabinoide e a homeostase da pele, representando um potencial terapêutico em que este trabalho objetivou avaliar a segurança do óleo de *Cannabis* espectro completo rico em CBD em cães com dermatite atópica através de avaliação do comportamento, pressão arterial sistólica (PAS), temperatura, glicemia e exames de sangue.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção dos animais

Cães com dermatite atópica foram separados aleatoriamente entre o grupo 1 (G1), grupo tratamento com o óleo de *Cannabis*, ou ao grupo 2 (G2), grupo controle, tratado com azeite de oliva (acidez máxima 0,4%). O grupo de tratamento utilizou um óleo de *Cannabis* espectro completo rico em canabidiol (CBD) contendo 1.500 mg, numa proporção de 21:1 (CBD:THC) (AMA+ME®)¹ [2,5 mg/kg, BID, durante 60 dias]. As avaliações foram realizadas pré (T0) e pós (T60) tratamento.

Coleta de amostras

Antes dos procedimentos invasivos foi realizada a aferição da pressão arterial² por 3 vezes, com auxílio de um ultrassom doppler na artéria digital palmar, sendo realizada uma média entre a 2ª e 3ª medida obtida. Também foi realizada a aferição da temperatura retal e avaliação do comportamento à manipulação. Foi coletado sangue para hemograma, perfil bioquímico e glicemia. A glicemia foi verificada com um monitor ambulatorial (Accu-Check® Performa)³. Foram avaliados hemograma e perfil bioquímico (ALT, FA, creatinina, ureia e proteínas totais). As análises hematológicas foram realizadas por um clínico veterinário e intervalos de referência para hemograma [2,6] e para perfil bioquímico [15].

Análise estatística

Foi realizada a estatística descritiva para as variáveis qualitativas como cálculo de frequências

(simples e relativas) e para as variáveis quantitativas o cálculo de medidas de tendência central e de variabilidade. O teste de Shapiro Wilk foi realizado para testar a normalidade dos dados. A comparação entre os 2 grupos foi realizada por meio de teste *t* de Student (grupos independentes) ou *t* pareado (grupos dependentes) quando não seguiam à normalidade, U Mann Whitney (grupos independentes) ou Wilcoxon (grupos dependentes). Para associação entre variáveis qualitativas foi utilizado o teste do Qui-Quadrado. O software “Statistical Package for Social Sciences”-SPSS v. 17.0 foi utilizado para realização das análises e a significância foi de 5%.

RESULTADOS

Tanto no G1 quanto no G2 5 (71,4%) animais mantiveram seu comportamento, seja ele agitado ou calmo. Dois (28,6%) animais de cada grupo responderam mais positivamente à manipulação, sendo 2 animais anteriormente estressados/agressivos apresentaram comportamento agitado na 2ª manipulação e 2 animais agitados com comportamento calmo. A descrição de cada paciente está relatada na Tabela 1.

Nenhuma dessas avaliações apresentaram diferença ou significância estatística dentro dos grupos e entre os tratamentos realizados. Os valores obtidos no pré e pós-tratamento dos pacientes deste trabalho estão descritos na Tabela 1.

No hemograma, as hemácias apresentaram diferença entre o pré e pós-tratamento no G2 ($P = 0,043$). Na avaliação da hemoglobina, houve um aumento pré e pós-tratamento no G2 ($P = 0,024$), enquanto no hematócrito, houve diminuição das taxas entre o pré e pós-tratamento de ambos os grupos, sendo $P = 0,014$ para o G1 e $P = 0,030$ para o G2. No leucograma, houve diminuição nos valores de eosinófilos entre o pré e pós-tratamento para ambos os grupos ($P = 0,033$) [Tabela 2].

Os valores máximos e mínimos obtidos no perfil bioquímico estão registrados na Tabela 3. O hemograma e perfil bioquímico não revelaram significância entre os tratamentos.

Durante o tratamento do G1 3 (21,4%) animais apresentaram sonolência, 1 (7,1%) paciente com fezes amolecidas, 1 para vômito, 1 para sialorreia e 1 para secreção ocular. Enquanto que o G2 apresentou apenas 1 caso de sonolência e 2 (14,3%) de vômito. Todos os relatos foram episódicos, leves e autolimitantes.

Tabela 1. Descrição das avaliações comportamento, PAS, temperatura e glicemia dos 2 grupos de cães. 2023 UFSM.

Cães	Comportamento		PAS (mmHg)		Temperatura (°C)		Glicemia (mg/dL)	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
Grupo da <i>Cannabis</i>								
1	agitado	agitado	120	125	38,3	37,5	85	90
2	agitado	calmo	110	120	37,7	37,8	104	83
3	calmo	calmo	140	150	36,8	38	75	81
4	estressado	agitado	210	160	38,6	37,5	77	97
5	calmo	calmo	180	120	37,5	37,8	83	97
6	calmo	calmo	120	150	38	37,2	79	77
7	calmo	calmo	160	145	38,1	38,2	97	87
Grupo controle								
1	estressado	agitado	210	145	37,1	38,2	*	84
2	calmo	calmo	160	155	38	36,7	80	78
3	agitado	agitado	140	150	38,4	38	78	86
4	agitado	calmo	145	145	38	38,5	78	95
5	agitado	agitado	110	145	36,9	37,9	*	80
6	calmo	calmo	140	145	37,9	38,3	85	87
7	calmo	calmo	145	132	38,2	38,3	76	70

*Sem avaliação.

Tabela 2. Cálculo estatístico na avaliação de hemácias, hemoglobina, hematócrito e eosinófilos entre os cães dos Grupos 1 e 2 da pesquisa. 2023 UFSM.

Hematologia		Média	Erro Padrão
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)			
G1	Pré	6,40	0,49
	Pós	6,60	0,72
G2	Pré	5,91*	0,74
	Pós	6,34*	0,37
Hemoglobina (g/dL)			
G1	Pré	14,83	1,05
	Pós	14,06	0,78
G2	Pré	15,45*	1,53
	Pós	14,84*	0,77
Hematócrito (%)			
G1	Pré	43,86*	2,99
	Pós	45,25*	4,90
G2	Pré	40,68*	2,41
	Pós	43,22*	2,58
Eosinófilos (μL)			
G1	Pré	377,25*	66,46
	Pós	460,25*	106,32
G2	Pré	255,67*	156,39
	Pós	346*	141,38

* $P < 0,05$.

Tabela 3. Valores máximos e mínimos obtidos do perfil bioquímico no pré e pós-tratamento de cada grupo de cães. 2023 UFSM.

Perfil	Grupo da <i>Cannabis</i>		Grupo controle	
	Pré	Pós	Pré	Pós
ALT (UI/L)	26 $\pm$ 104	28 $\pm$ 137	28 $\pm$ 78	23 $\pm$ 55
Creatinina (mg/dL)	0,6 $\pm$ 0,9	0,8 $\pm$ 1	0,5 $\pm$ 1	0,6 $\pm$ 1,1
FA (UI/L)	39 $\pm$ 534	65 $\pm$ 251	16 $\pm$ 475	19 $\pm$ 253
PT	4,9 $\pm$ 6,7	5,1 $\pm$ 7,1	5,3 $\pm$ 7,4	5,1 $\pm$ 7,2
Ureia (mg/dL)	21 $\pm$ 42	22 $\pm$ 51	21 $\pm$ 55	21 $\pm$ 40

DISCUSSÃO

Sabe-se que, ainda não completamente elucidada, há a participação do endocanabinoidoma (eCBoma) na regulação da ansiedade e resposta ao estresse [29,35], objetivando avaliar, de forma subjetiva, a possibilidade da mudança comportamental dos animais quando manipulados. Uma pesquisa revelou redução do comportamento agressivo no grupo de cães que receberam CBD 5% SID durante 45 dias, porém, não houve diferença estatística entre os grupos de tratamento [7]. No presente estudo, mesmo com administrações mais frequentes, 2 vezes ao dia, e maior tempo de tratamento também não apresentou diferença estatística entre os grupos. Assim como os autores anteriores, acredita-se que seja devido ao número pequeno de amostra. Já em pesquisas com roedores, houve mudança significativa no comportamento quando a administração era intraperitoneal e não por via oral [9]. Reforça-se ainda que a ação ansiolítica é influenciada diretamente pelos tipos de canabinoides e terpenos utilizados, dosagem, via e tempo de administração [3].

O SEC está envolvido em diversos aspectos do sistema cardiovascular incluindo o controle do tônus vascular, contratilidade cardíaca, pressão sanguínea e inflamação vascular [27]. Em roedores, anandamida (AEA) e o 2-AG sintetizados de células endoteliais, macrófagos e plaquetas resultaram em hipotensão [21].

Além dos fitocanabinoides clássicos, a administração aguda de canabigerol (CBG), numa dose entre 3,3 e 10 mg/kg por injeção intraperitoneal reduziu significativamente a pressão sanguínea de camundongos devido à ação agonista em receptores α -2AR e consequente redução da pressão sanguínea, sem ser dose dependente ou alterar o débito cardíaco [33]. Dada à complexidade do eCBoma na influência da pressão sanguínea, em casos de hipotensão ou de hipertensão, diversas são as variáveis que podem justificar a ausência na alteração da PAS deste trabalho, como a via de administração, particularidades de cada espécie, uso de diferentes canabinoides e a interação de receptores periféricos e centrais. Até o presente momento, não se tem conhecimento de trabalhos em cães que avaliaram a pressão sanguínea em metodologia semelhante à nossa.

A administração de canabinoides pode diminuir a produção de calor através de mediadores neuroquímicos pré e pós-sinápticos, atuando na termorregulação [34]. Canabinoides são capazes de mudar

a temperatura corporal de forma dose dependente, em altas doses causam hipotermia enquanto baixas doses causam hipertermia [30]. Evidências mostram que os canabinoides podem interagir diretamente no hipotálamo, mesmo que receptores CB1 não estejam distribuídos de forma muito densa nessa região [24]. Uma complexa combinação de temperaturas e canabinoides podem modular canais de íons, principalmente, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPA1 e TRPM8 e influenciar na termorregulação [25]. No presente trabalho houve leve alteração na temperatura retal, porém, sem significado clínico, intervalo de 37,8°C - 39,6°C e sem diferença significativa entre os 2 grupos de tratamentos, assim como já relatado pela literatura [4]. Apenas 1 trabalho relata alterações na temperatura como efeito adverso na administração de CBD em cães, registrando 40,1°C em 1 único animal do experimento [22].

Acredita-se que a ativação do sistema eCBoma interfere no metabolismo da glicose resultando em hipoglicemia ou hiperglicemia por meio de modulação da glicogênese [10], da glicosíntese [26] e atividade da insulina nos tecidos [19].

A ativação de receptores GPR55 resulta em um aumento da sinalização da insulina em adipócitos, enquanto que seu antagonismo regula a expressão do gene lipogênico e aumenta a deposição de gordura [18,32]. A expressão de TRPV1 no tecido adiposo branco é reduzido em ratos com obesidade e diabetes, enquanto sua ativação inibe o desenvolvimento da obesidade e resistência à insulina [17]. Os componentes do eCBoma modulam delicadamente mecanismos autócrinos e parácrinos do pâncreas, regulando a glicemia basal, na secreção de insulina induzida pela glicose e proliferação e sobrevivência de células β [16]. O trabalho anterior relata uma dose maior (25 mg/kg) devido à menor biodisponibilidade por via oral do CBD. Não foram verificadas alterações significativas nos níveis glicêmicos dos cães expostos ao óleo de *Cannabis* em nosso estudo. A ausência desses achados nesse trabalho corrobora com os resultados disponíveis em outra literatura [4].

Comumente os trabalhos descritos relatam as alterações hematológicas relacionadas às intoxicações, enquanto que este estudo busca testar a segurança do tratamento canábico. Considerando a linhagem vermelha como os principais achados do presente trabalho e associado ao grupo controle, com exceção ao hematócrito que também apresentou diminuição no

G1. Não foram encontradas citações que documentam a influência da *Cannabis* na variação da linhagem vermelha. Em relação ao hemograma, autores relataram pequenas mudanças, como diminuição na contagem de plaquetas, aumento na contagem de células brancas, neutrófilos e monócitos [31]. No presente trabalho, houve diminuição dos eosinófilos em ambos os grupos. Achado similar ao nosso foi relatado por outros autores que também apresentou uma diminuição na contagem de eosinófilos do sangue periférico, estudo realizado com humanos atópicos que aplicaram solução tópica com azeite de oliva durante 5 semanas de tratamento [28]. Esse mesmo grupo de pesquisa, assim como o nosso, não souberam explicar o motivo desse achado. As alterações deste trabalho não apresentaram significância clínica, além de também não haver diferença estatística entre o G1 e G2. Esses achados corroboram com a Organização Mundial da Saúde que em 2019 admitiu a boa tolerância, boa margem de segurança e baixa toxicidade sob ponto de vista hematológico do tratamento com CBD.

Uma pesquisa testou a segurança da *Cannabis* através de 10 administrações, com aumento de dose gradual a cada 3 dias, em animais saudáveis [31]. Apresentou um aumento de FA em animais no grupo com óleo rico em CBD e CBD:THC 24h após o fim do tratamento e decréscimo de creatinina em 1 animal do grupo CBD, ambas alterações se normalizaram 7 dias após o término das administrações. Essas alterações não foram clinicamente significativas e animais do grupo com THC não apresentaram alterações. Um estudo envolvendo o controle da dor na osteoartrite também revelaram aumento de FA em 56% dos animais tratados com CBD por 4 semanas [11]. Outro estudo reportou um aumento dose-dependente de FA em 36% dos animais que recebiam 10-20 mg/kg de CBD, SID, durante 6 semanas por via oral [22]. Alteração também foi vista num trabalho semelhante em que 4 dos 17 animais apresentaram aumento da FA durante 4 semanas de tratamento com óleo rico em CBD e CBDA [20]. No entanto, outro estudo não revelou alteração de FA nos cães tratados com CBD e CBDA durante 12 semanas [8], assim como o presente trabalho que avaliou durante o período de 8 semanas. Ambas pesquisas usaram uma dosagem semelhante, fato que pode justificar a ausência dessa alteração.

Pesquisas em cães relatam a alta tolerabilidade em doses que vão de 2-2,5 mg/kg, BID, entre 4 a

12 semanas até 5-10 mg/kg, BID, por até 6 semanas [22]. Um trabalho com 8 cães atópicos relatou que apresentaram uma boa tolerância ao aumento de dose gradual quando tratados com óleo livre de THC [23]. O principal efeito adverso relatado pelos tutores foi a sonolência/sedação que já é esperada frente à literatura existente [5]. Outro trabalho revelou a ocorrência de efeitos adversos em pacientes tratados com CBD, com a presença de diarreia em todos os cães e, 1 único episódio de vômito em 20% dos que recebiam administração via oral [22]. Outra literatura disponível também observou a presença de diarreia em todos os animais e uma pequena taxa de ocorrência de vômito [8]. Ao contrário, este trabalho revela uma maior prevalência nos episódios de vômitos e apenas 1 único caso de fezes amolecidas. Secreção ocular e sialorreia foram os únicos efeitos adversos relatados neste trabalho e presentes na literatura consultada [22]. A intensidade dos efeitos adversos relatados neste trabalho corroboram com literatura já disponível anteriormente onde foram apenas sinais gastrointestinais leves [31]. Os presentes autores suspeitam que a ocorrência de vômitos seja por causa do azeite de oliva, os quais também são relatados por outros veterinários canabinologistas, porém, não foi encontrada citação na literatura atual.

A ausência de achados nas diferentes avaliações realizadas neste trabalho pode ser justificada principalmente por serem animais com uma dermatopatia e não uma patologia a nível sistêmico, além das alterações serem relacionadas à dose utilizada.

Limitações deste trabalho incluem o baixo número de animais além de ser uma terapia considerada curto-prazo. Porém, a ausência de achados adversos significativos deste trabalho garante que o óleo de *Cannabis* é seguro para ser um possível candidato no tratamento dessa síndrome.

CONCLUSÃO

A ausência de alterações significativas relacionada à temperatura, PAS, glicemia e achados hematológicos reforçam a segurança da terapia canabinoide. Reforça-se a individualidade de cada animal, mas, que de forma geral, este trabalho revela que o óleo de *Cannabis* rico em CBD na dosagem de 2,5 mg/kg apresenta alta tolerabilidade e segurança na terapia em cães com dermatite atópica, enfatizando a possibilidade de ser considerada como uma nova alternativa terapêutica.

MANUFACTURERS

¹Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal (AMA+ME®). Belo Horizonte, MG, Brazil.

²Prevtech Equipamentos e Móveis Veterinários. São Paulo, SP, Brazil.

³Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos. Santo Amaro, SP, Brazil.

Funding. We also thank the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for funding this research.

Acknowledgements. We express our gratitude for the partnership with the Brazilian Association of Medicinal Cannabis Patients (AMA+ME) for the realization of this work.

Ethical approval. This study was approved by the Ethics Committee for Animal Use and Experimentation of the Federal University of Santa Maria (CEUA/UFSM) (number 8656301121 - ID 003662) and was conducted in accordance with the ethical principles of the Nacional Council for Animal Experimentation Control (CONCEA).

Declaration of interest. The authors declare no conflicts of interest. The authors are solely responsible for the content and writing of the article.

REFERENCES

- 1 Anil S.M., Peeri H. & Koltai H. 2022. Medical cannabis activity against inflammation: active compounds and modes of action. *Frontiers in Pharmacology*. 9: 13:908198. DOI: 10.3389/fphar.2022.908198
- 2 Bonamigo R. 2022. Intervalos de referência para exames laboratoriais de cães da região de Santa Maria. Rio Grande do Sul, Brasil. Dissertação (mestrado) – Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, 22f, Universidade Federal de Santa Maria.
- 3 Bortolato M., Bini V. & Tambaro S. 2010. Vulnerability factors for the psychiatric and behavioral effects of 593 cannabis. *Pharmaceuticals*. 3(9): 2799-2820. DOI: 10.3390/ph3092799
- 4 Coelho M.P.R.C., Leme F.O.P., Moreira F.A., Branco S.E.M.T., Melo M.M. & Melo E.G. 2021. Current review of hemp-based medicines in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapy*. 44(6): 870-882. DOI: 10.1111/jvp.13016.
- 5 Copas G., Amazonas E. & Brandon S. 2021. The pharmacology of cannabinoids. In: Cital S., Kramer K., Hughston L. & Gaynor J.S. (Eds). *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: a complete guide*. Berlim: Springer, pp.47-49.
- 6 Cornell University. 2017. Hematology (Advia 2020): Routine Hemogram Reference Intervals.
- 7 Corsetti S., Borruso S., Malandrucchio L., Spallucci V., Maragliano L., Perino R., D'Agostino P. & Natoli E. 2021. *Cannabis sativa* L. may reduce aggressive behavior towards humans in shelter dogs. *Scientific Reports*. 11: 2773. DOI: 10.1038/s41598-021-82439-2
- 8 Deabold K.A., Schwark W.S., Wolf L. & Wakshlag J.J. 2019. Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. *Animals*. 9(10): 832. DOI: 10.3390/ani9100832.
- 9 Deiana S., Watanabe A., Yamasaki Y., Amada N., Arthur M., Fleming S., Woodcock, H., Dorward P., Pigliacampo B., Close S., Platt B. & Riedel G. 2012. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidiol-varine (CBDV), Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology*. 219(3): 859-873. DOI: 10.1007/s00213-011-2415-0.
- 10 El-Souroy M., Malek A.Y., Ibrahim H.H., Farag A. & El-Shihy A. 1966. The effect of *Cannabis indica* on carbohydrate metabolism in rabbits. *Journal of the Egyptian Medical Association*. 49: 626-628.
- 11 Gamble L.J., Boesch J.M., Frye C.W., Schwark W.S., Mann S., Wolfe L., Brown H., Berthelsen E.S. & Wakshlag J.J. 2018. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 5: 165. DOI: 10.3389/fvets.2018.00165.
- 12 Gedon N.K.Y. & Mueller R.S. 2018. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational allergy*. 8: 41. DOI: 10.1186/s13601-018-0228-5
- 13 Gugliandolo E., Palma E., Cordaro M., D'Amico R., Peritore A.F., Licata P. & Crupi R. 2020. Canine atopic dermatitis: Role of luteolin as new natural treatment. *Veterinary Medicine and Science*. 6: 926-932. DOI: 10.1002/vms3.325.
- 14 Hensel P., Santoro D., Favrot C., Hill P. & Griffin C. 2015. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*. 11: 196. DOI: 10.1186/s12917-015-0515-5.
- 15 Idexx Laboratories. 2019. Reference Intervals for the IDEXX ProCyte Dx Hematology Analyzer.
- 16 Jourdan T., Godlewski G. & Kunos G. 2016. Endocannabinoid regulation of β -cell functions: implications for glycaemic control and diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 18: 549-557. DOI: 10.1111/dom.12646.

- 17 Kang J.H., Goto T., Han I., Kawada T., Kim Y.M. & Yu R. 2010. Dietary capsaicin reduces obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice fed a high-fat diet. *Obesity*. 18: 780-787. DOI: 10.1038/oby.2009.301.
- 18 Lipina C., Walsh S.K., Mitchell S.E., Speakman J.R., Wainwright C.L. & Hundal H.S. 2019. GPR55 deficiency is associated with increased adiposity and impaired insulin signaling in peripheral metabolic tissues. *The FASEB Journal*. 33: 1299-1312. DOI: 10.1096/fj.201800171R.
- 19 Liu J., Zhou L., Xiong K., Godlewski G., Mukhopadhyay B., Tam J., Yin S., Gao P., Shan X., Pickel J., Bataller R., O'Hare J., Scherer T., Buettner C. & Kunos G. 2012. Hepatic Cannabinoid Receptor-1 Mediates Diet Induced Insulin Resistance via Inhibition of Insulin Signaling and Clearance in Mice. *Gastroenterology*. 142(5): 1218-1228. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.032.
- 20 Loewinger M., Wakshlag J.J., Bowden D., Peters-Kennedy J. & Rosenberg A. 2022. The effect of a mixed cannabidiol and cannabidiolic acid based oil on client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 33: 329-e77. DOI: 10.1111/vde.13077.
- 21 Maccarrone M., Bari M., Menichelli A., Giuliani E., Principe D.D. & Finazzi-Agrò A. 2001. Human platelets bind and degrade 2-arachidonoylglycerol, which activates these cells through a cannabinoid receptor. *European Journal of Biochemistry*. 268: 819-825. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2001.01942.x.
- 22 McGrath S., Bartner L., Sangeeta R., Kogan L.R. & Hellyer P.W. 2018. A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *Journal of American Holistic Veterinary Medicine Association*. 52: 34-38.
- 23 Mogi C., Yoshida M., Kawano K., Fukuyama T. & Arai T. 2022. Effects of canna-bidiol without delta-9-tetrahydrocannabinol on atopic dermatitis: a retrospective as-sessment of 8 cases. *The Canadian Veterinary Journal*. 63(4): 423-426. PMID: 35368394; PMCID: PMC8922375.
- 24 Moldrich G. & Wenger T. 2000. Localization of the CB1 cannabinoid receptor in the rat brain. An immunohistochemical study. *Peptides*. 21: 1735-1742. DOI: 10.1016/s0196-9781(00)00324-7
- 25 Muller C., Morales P. & Reggio P.H. 2019. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 11:487. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00487.
- 26 Nakata M. & Yada T. 2008. Cannabinoids inhibit insulin secretion and cytosolic Ca²⁺ oscillation in islet beta-cells via CB1 receptors. *Regulatory Peptides*. 145: 49-53. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.08.009.
- 27 Pacher P., Bátkai S. & Kunos G. 2005. Blood pressure regulation by endocannabinoids and their receptors. *Neuropharmacology*. 48: 1130-1138. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.12.005.
- 28 Panahi Y., Rastgar N., Zamani A. & Sahebkar A. 2020. Comparing the therapeutic effects of *Aloe vera* and Olive oil combination cream versus topical betamethasone for atopic dermatitis: A randomized double-blind clinical trial. *Journal Pharmacopuncture*. 3: 173-178. DOI: 10.3831/KPI.2020.23.3.173.
- 29 Roncon C.V., Biesdorf C., Coimbra N.C., Audi E.A., Zangrossi Jr. H. & Graeff F.G. 2013. Cooperative regulation of anxiety and panic-related defensive behaviors in the rat periaqueductal grey matter by 5-HT_{1A} and u-receptors. *Journal of Psychopharmacology*. 27(12): 1141-1148. DOI: 10.1177/0269881113485144.
- 30 Sulcova E., Mechoulam R. & Fride E. 1998. Biphasic effects of anandamide. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*. 59: 347-352. DOI: 10.1016/s0091-3057(97)00422-x.
- 31 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
- 32 Veilleux A., Di Marzo V. & Silvestri C. 2019. The expanded endocannabinoid system/endocannabinoidome as a potential target for treating diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*. 19: 117. DOI: 10.1007/s11892-019-1248-9.
- 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.
- 34 Wenger T. & Moldrich G. 2002. The role of endocannabinoids in the hypothalamic regulation of visceral function. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 66(2-3): 301-307. DOI: 10.1054/plef.2001.0353.
- 35 Zhou J., Cao X., Mar A.C., Ding Y., Wang X., Li Q. & Li L. 2014. Activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors improve stress adaptation. *Psychopharmacology*. 231: 2067-2075. DOI: 10.1007/s00213-013-3350-z.