

Cicatrização de ferida em uma cadela com uso tópico de óleo de *Cannabis*

Wound Healing in a Bitch with Topical use of *Cannabis* Oil

Carollina Mariga[✉], Bruna Antunes Teixeira[✉] & Saulo Tadeu Lemos Pinto Filho[✉]

ABSTRACT

Background: The presence of the endocannabinoid system (ECS) in the skin is unique, and the complexity among receptors, cannabinoids, enzymes, and cells involved results in various processes encompassing this microenvironment. The ECS involves CB1 and CB2 receptors in keratinocytes, nerve fibers, dermal cells, melanocytes, sweat glands, and hair follicles. This intricate interaction represents a therapeutic potential still scarce in veterinary medicine. Therefore, this study aims to report the topical use of *Cannabis* oil to aid in the healing of a surgical wound that presented suture dehiscence in the postoperative period.

Case: A 6-year-old not spayed bitch Great Dane experienced suture dehiscence after undergoing surgical excision. The owner reported local discomfort with pain and itching, leading to difficulty in wound care. A full-spectrum *Cannabis* oil rich in cannabidiol (CBD) was prescribed, with instructions for local application on the wound edges and directly on the lesion twice daily until resolution. The owner reported clinical improvement after the 1st application, applying only once daily for the remainder of the treatment. The animal exhibited accelerated healing, and the owner was satisfied with the ease of wound care, concluding the treatment in 7 days.

Discussion: The involvement of the ECS with TRPV, TRPA, TRPM, GPR, GlyR, and adenosine (A_{2A}) receptors located in various skin cell types results in functions such as maintaining the cutaneous barrier, cellular growth and differentiation, and immune and inflammatory processes. It has also been associated with the imbalance of the ECS contributing significantly to skin injuries, including the link between wounds and pain. CBD can increase adenosine signalling, resulting in anti-inflammatory effects, along with the ability to interact with other nuclear and vanilloid receptors with analgesic and anti-itch effects, thus acting in the initial phase of healing, transitioning to a less intense phase, and accelerating the overall process. The ECS is not only present extracellularly but also involves intracellular interactions through nuclear receptors and signalling pathways, allowing for epigenetic modulation to promote analgesia and healing. Some studies have shown that the presence of CBD leads to negative regulation of genes involved in healing and inflammation. CB2 receptor agonists in the wound microenvironment improve local unregulated inflammation through pro-inflammatory cytokines and transforming pro-inflammatory macrophages into anti-inflammatory ones. Additionally, in chronic wounds, the anti-inflammatory properties inhibit the proliferation of hyperproliferative keratinocytes. The topical application of phytocannabinoids and the reduction of the animal's local discomfort can be explained through the presence of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in skin nerve fibers, decreasing their excitation and, consequently, itching. Skin homeostasis is intrinsically linked to the ECS through the regulation of various aspects of cell proliferation, differentiation, and inflammatory signalling. Despite limited publications, evidence suggests that the topical application of cannabinoids is effective in cutaneous disorders, including chronic or acute wounds. It can be concluded that the treatment with full-spectrum *Cannabis* oil rich in CBD applied topically has proven to be a good therapeutic option in cases of surgical wound dehiscence in dogs and has high therapeutic potential in chronic and/or complicated diseases.

Keywords: *Cannabis*, cannabidiol, wound, inflammation, canine, skin, regeneration.

Descritores: *Cannabis*, canabidiol, ferida, inflamação, canino, pele, regeneração.

DOI: 10.22456/1679-9216.138424

Received: 21 February 2024

Accepted: 18 June 2024

Published: 8 July 2024

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

INTRODUÇÃO

A cicatrização é dividida em 3 fases que ocorrem simultaneamente: inflamatória, proliferativa/reparo e de maturação/remodelamento [9]. A liberação de mediadores celulares, que se inicia logo após o trauma, estimula a liberação de substâncias inflamatórias como histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas e tromboxanos, linfocinas e interleucina (IL-1 β , IL-6 e IL-8), fator de necrose tumoral (TNF- α) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) [8].

A pele possui seu próprio sistema endocanabinoide (SEC), com função essencial para a homeostase [28], permeabilidade cutânea [23], inflamação [15], cicatrização de feridas [24] e dor [13]. Os receptores canabinoides CB1 e CB2 estão presentes em células do sistema imune e também em células cutâneas específicas como queratinócitos, fibroblastos, melanócitos e sebócitos, representando possíveis alvos terapêuticos [14].

O objetivo deste trabalho é relatar o uso tópico do óleo de *Cannabis sativa* no auxílio à cicatrização de uma ferida cirúrgica, a qual apresentou deiscência de pontos no pós-operatório.

CASO

Uma cadela não castrada da raça Dog Alemão, com 6 anos de idade, apresentava nódulos cutâneos na lateral direita do tórax com evolução de 20 dias. Classificado como um sarcoma de tecidos moles

(indiferenciado) de grau II, por meio de avaliação histopatológica, foi, então, realizado exérese com margem de segurança. Pela presença de tensão local, houve deiscência de pontos (Figura 1A & B) e, devido ao tamanho do animal, havia dificuldade para realização do curativo.

Mesmo após a retirada de pontos, a tutora relatava bastante desconforto do animal, presença de dor, principalmente durante o manejo da ferida, e prurido local (Figura 1C & D). Foi prescrito para tratamento tópico com um óleo de *Cannabis*¹ amplo espectro contendo 1.500 mg de canabidiol (CBD) e 72 mg de tetrahydrocannabinol (THC), considerado um óleo rico em CBD. Foi recomendada aplicação do óleo sobre ferida aberta e nas bordas da lesão com o auxílio de uma luva, 2 vezes ao dia, após a limpeza local com solução fisiológica 0,9%.

Após a 1ª aplicação a tutora relatou que o animal parou de se importunar com a manipulação no local, também notou a diminuição do prurido e facilidade na aplicação do óleo. A partir do 2º dia de tratamento a tutora passou a utilizar o óleo apenas 1 vez ao dia, até o 8º dia de tratamento (Figura 1E & F). Diante da rápida resposta frente ao tratamento, o mesmo foi interrompido após o período de 7 dias.

DISCUSSÃO

O SEC envolve receptores CB1 e CB2 presentes em queratinócitos, fibras nervosas, células

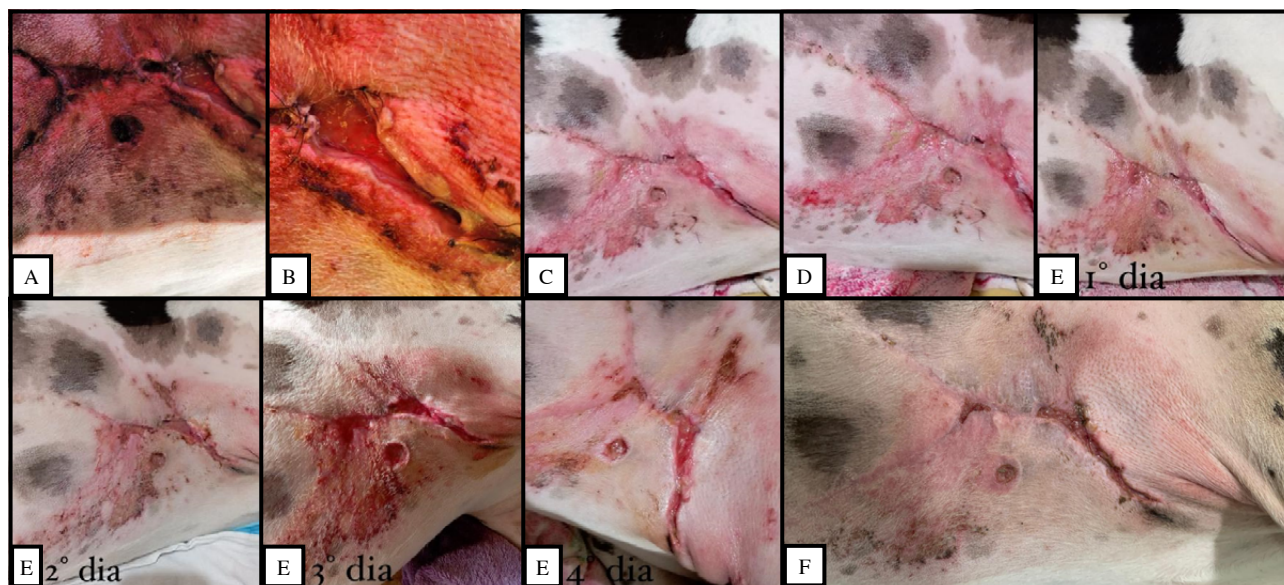


Figura 1. Uso tópico de óleo de *Cannabis* para cicatrização de ferida em uma cadela. A- Lesão cirúrgica com deiscência e acúmulo de fibrina. B- Pele eritematosa e acúmulo de fibrina. C- Áreas de ferida aberta e pele eritematosa. D- Acúmulo de fibrina. E- Evolução da cicatrização durante os quatro primeiros dias de tratamento com óleo de *Cannabis* de forma tópica. F- Apresentação da ferida cirúrgica em 7 dias de tratamento tópico com óleo de *Cannabis*.

dérmicas, melanócitos, glândulas sudoríparas e folículos pilosos. Esses receptores canabinoides são os principais alvos do SEC, além da habilidade de se envolver com a família dos receptores TRPV, TRPA, TRPM, GPR, GlyR e adenosina (A_{2A}) localizados em diversos tipos de células da pele resultando em diferentes funções como manutenção da barreira cutânea, crescimento e diferenciação celular, processos imunológicos e inflamatórios. Tem-se associado que a desregulação do SEC contribui significativamente para a patofisiologia de injúrias cutâneas, incluindo a relação entre feridas e dor [4,18,27].

Na pele, receptores CB1 estão localizados principalmente no estrato espinhoso e granuloso na camada de queratinócitos da epiderme, enquanto que CB2 é encontrado em queratinócitos basais, células epiteliais sebáceas e foliculares [27]. O PPAR γ é relatado em fibroblastos, queratinócitos, melanócitos e sebócitos, além de biossíntese de lipídeos [22]. A família de canais TRP envolvem-se em processos cutâneos como prurido, percepção da dor, homeostase e inflamação [3]. Receptores de glicina quando ligados ao CBD reduzem inflamação periférica e dor neuropática [30]. Esses são alguns mecanismos através dos chamados receptores órfãos em que a *Cannabis* atua podendo justificar a melhora clínica apresentada nesse caso.

É sabido que os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores do CBD é devido ao aumento da sinalização de adenosina através da inibição da captação dessa molécula [2]. O CBD também é um agonista dos receptores PPAR- γ , TRPV1 e TRPV2, com efeitos analgésicos e antipruriginosos [7]. Há relatos de cicatrização mais rápida e melhora da dor. Esses efeitos são secundários à ação anti-inflamatória do CBD e sua provável modulação da expressão de queratinócitos [27]. Com esses efeitos, a 1ª fase de cicatrização pode-se tornar menos intensa, acelerando o processo como um todo.

Os fitocannabinoides apresentam atividade nos TRP, principalmente TRPA1, presente em queratinócitos e melanócitos, que regula processos pró-inflamatórios e síntese de melanina [10]. A ação do CBD em fibroblastos, além da redução de inflamação, também há a regulação de matriz extracelular [14].

Além da expressiva presença do SEC extracelular, também há envolvimento intracelular através da família de PPAR e via NF- κ B, dessa forma, sua presença nas organelas celulares, pode permitir modulação

epigenética para promover analgesia e cicatrização [11,17]. A down-regulation de genes envolvidos tanto na cicatrização quanto na inflamação foi, mesmo que de forma parcial, devido à presença do CBD [24]. Receptores canabinoides afetam a expressão gênica da queratina via metilação do DNA [21]. A ativação de CB2 tem potencial de acelerar o fechamento do ferimento, assim como GP1a aumenta a velocidade de reepitalização de ferimentos em ratos [28].

A aplicação de agonista de receptores CB2 no leito da ferida melhora o microambiente inflamatório desregulado, através de redução de citocinas pró-inflamatórias, regulação de MMPs e modificando de macrófago M1 (pró-inflamatório) para M2 (anti-inflamatório) [5,29]. O CBD também apresenta potencial em feridas crônicas, pelas propriedades anti-inflamatórias que supostamente inibem a proliferação de queratinócitos hiperproliferativos além da diminuição da expressão de MMP-9. A deposição de colágeno e matriz extracelular pelos fibroblastos são necessários para a cicatrização, resultando em fibrose e formação de cicatriz [26].

Com pacientes caninos e felinos sempre há um certo grau de mutilação nas feridas, principalmente devido à abrasão ocasionada pelo coçar e lambedura, interferindo no padrão de migração celular sistemático [10], como nesse caso relatado pela tutora. A dificuldade de manipulação e complicações, principalmente associadas a feridas abertas crônicas, na rotina veterinária, a terapia canábica de forma tópica pode ser uma opção a fim de evitar amputações e eutanásias.

A interação entre a aplicação tópica de fitocannabinoides e a diminuição do incômodo do animal pode ser explicado pela presença de receptores CB1 e CB2, presentes nas fibras nervosas da pele, podem diminuir a excitação e, conseqüentemente, o prurido [6]. Além desses 2 receptores clássicos, os canabinoides ainda podem modular o prurido através de canais iônicos TRP, como TRPV1, um receptor de capsaicina cujo bloqueio reduz a coceira [1].

Apesar do CBD ser a principal molécula farmacologicamente ativa com ação antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória, deve ser ressaltada a importância clínica de um óleo amplo espectro devido ao efeito comitativa que vem sendo comprovado da *Cannabis* [24].

Além do relato de melhora clínica do animal logo após a 1ª aplicação, por provável diminuição de

dor e prurido, houve também o contentamento da tutora na facilidade de aplicação da terapia prescrita. A manipulação da via tópica deve ser aprimorada, a fim de evitar difusão limitada sobre a pele, instabilidade, degradação pela temperatura, luz ou sua própria oxidação [12,19]. Embora haja poucas pesquisas sobre os efeitos dos canabinoides em melanócitos, células tronco de melanócitos e anormalidades de pigmentação na cicatriz, os efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides em uso tópico minimiza os possíveis efeitos negativos da cicatrização [29].

A importância do sistema endocanabinoide para a homeostase da pele se dá através de regulação em diversos aspectos na proliferação de células, diferenciação e sinalização inflamatória [16]. Apesar de publicações limitadas sobre o assunto, existem

evidências que sugerem que a aplicação tópica com canabinoides é eficaz em distúrbios cutâneos em geral, além de ferimentos, crônicos ou agudos [20,25,29]. No presente caso a aplicação da *Cannabis* auxiliou no conforto do paciente e melhora da cicatrização.

MANUFACTURER

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

Acknowledgements. Special thanks to AMA+ME (Associação Brasileira de Pacientes de *Cannabis* Medicinal) for the *Cannabis* oil. 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 interests. 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 **Ambrosino P., Soldovieri M.V., Russo C. & Tagliatela M. 2013.** Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPAR α agonist palmitoylethanolamide. *British Journal of Pharmacology*. 168: 1430-1444. DOI: 10.1111/bph.12029.
- 2 **Carrier E.J., Auchampach J.A. & Hillard C.J. 2006.** Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proceedings National Academy of Sciences of the United States of America*. 103: 7895-7900. DOI: 10.1073/pnas.0511232103.
- 3 **Caterina M.J. 2014.** TRP channel cannabinoid receptors in skin sensation, homeostasis, and inflammation. *ACS Chemical Neuroscience*. 5: 1107-1116. DOI: 10.1021/cn5000919.
- 4 **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.
- 5 **Du Y., Ren P., Wang Q., Jiang S.K., Zhang M., Li, J.Y., Wang L.L. & Gan D.W. 2018.** Cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation during skin wound healing by inhibiting M1 macrophages rather than activating M2 macrophages. *Journal of Inflammation*. 15: 25. DOI: 10.1186/s12950-018-0201-z.
- 6 **Dvorak M., Watkinson A., Mcglone F. & Rukwied R. 2003.** Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Journal of Inflammation Research*. 52: 238-245. DOI: 10.1007/s00011-003-1162-z.
- 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-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*. 75: 155-163. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.024.
- 8 **Hedlund C.S. 2005.** Cirurgia do Sistema Tegumentar. In: Fossum T.W. (Ed). *Cirurgia de Pequenos Animais*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.135-230.
- 9 **Hosgood G. 2006.** Stages of wound healing and their clinical relevance. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 36 (4): 667-685. DOI: 10.1016/j.cvsm.2006.02.006.
- 10 **Johnston D.E. 1984.** Wound Healing in Dog and Cats. *Clinics in Dermatology*. 2(3): 143-153.
- 11 **Lewis C.J., Mardaryev A.N., Sharov A.A., Fessing M.Y. & Botchkarev V.A. 2014.** The epigenetic regulation of wound healing. *Advances in Wound Care*. 3(7): 468-475. DOI: 10.1089/wound.2014.0522.
- 12 **Lucas C.J., Galettis P. & Schneider J. 2018.** The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 84: 2477-2482. DOI: 10.1111/bcp.13710.

- 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 & Ssangiovanni E. 2022. *Cannabis sativa* and Skin Health: dissecting the role of phytocannabinoids. *Planta Medica*. 88: 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: 210. DOI: 10.3390/ph15020210.
- 16 Milando R. & Friedman A. 2019. Cannabinoids: Potential role in inflammatory and neoplastic skin diseases. *American Journal of Clinical Dermatology*. 20: 167-180. DOI: 10.1007/s40257-018-0410-5.
- 17 O’sullivan S.E. 2016. An update on PPAR activation by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*. 173(12): 1899-1910. DOI: 10.1111/bph.13497.
- 18 Oddi S. & Maccarrone M. 2016. Endocannabinoids and skin barrier function: molecular pathways and therapeutic opportunities. In: Wondrak G.T. (Ed). *Skin Stress Response Pathways*. Cham: Springer International Publishing, pp.301-323.
- 19 Pacifici R., Marchei E., Ssalvatore F., Guandalini L., Busardò F.P. & Pichini S. 2018. Evaluation of long-term stability of cannabinoids in standardized preparations of *Cannabis* flowering tops and *Cannabis* oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 56: 94-96. DOI: 10.1515/cclm-2017-0758.
- 20 Pagano C., Navarra G., Coppola L., Avilia G., Bifulco M. & Laezza C. 2022. Cannabinoides: Therapeutic Use in Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*. 23: 3344. DOI: 10.3390/ijms23063344.
- 21 Pucci M., Rapino C., Di Francesco A., Dainese E., D’Addario C. & Maccarrone M. 2013. Epigenetic control of skin differentiation genes by phytocannabinoids. *British Journal of Pharmacology*. 170(3): 581-591. DOI: 10.1111/bph.12309.
- 22 Rio C.D., Millan E., Garcia V., Aappendino G., Demesa J. & Munoz 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.
- 23 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.
- 24 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: 2083-2093. DOI: 10.1002/ptr.6400.
- 25 Sivesind T.E., Runion T., Branda M., Schilling L.M. & Dellavalle R.P. 2021. Dermatologic Research Potential of the Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) Network. *Dermatology*. 238: 44-52. DOI: 10.1159/000514536.
- 26 Takeo M., Lee W. & Ito M. 2015. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 5(1): a023267. DOI: 10.1101/cshperspect.a023267.
- 27 Tóth K.F., Ádám D., Bíró T. & Oláh A. 2019. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the “C(ut)annabinoid” System. *Molecules*. 24: 918. DOI: 10.3390/molecules24050918.
- 28 Wang L.L., Zhao R., Li J.Y., Li S.S., Liu M., Wang M., Zhang M.Z., Dong W.W., Jiang S.K., Zhang M., Tian Z.L., Liu C.S. & Guan D.W. 2016. Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. *European Journal of Pharmacology*. 786: 128-136. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.06.006.
- 29 Weigelt M.A., Sivamani R. & Lev-Tov H. 2020. The therapeutic potential of cannabinoids for integumentary wound management. *Experimental Dermatology*. 30: 201-2011. DOI: 10.1111/exd.14241.
- 30 Xiong W., Cui T., Cheng K., Yang F., Chen S.R., Willenbring D., Guan Y., Pan H.L., Ren K., Xu Y. & Zhang L. 2012. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *Journal of Experimental Medicine*. 209: 1121-1134. DOI: 10.1084/jem.20120242.