



CORRELAÇÃO DO USO DO ÓLEO DE CANABIDIOL COM A REGULAÇÃO E MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE CORPORAL

Camilla Borja de Siqueira Diniz ¹, Fernanda Prado de Mello ², Francisco Jazon de Araújo Neto ³, Karoline Maciel Lopes ⁴, Maria Luiza Pedroni Pires ⁵, Renata de Araújo Lins Bahia ⁶, Sheila Maria de Luna Nascimento ⁷, Rafael Espósito de Lima ⁸.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

OBJETIVOS: Correlacionar o uso da *Cannabis sativa*, seus efeitos terapêuticos, na manutenção e regulação da homeostase corporal. **METODOLOGIA:** Este estudo é uma revisão de literatura qualitativa, exploratória, baseada em uma pesquisa bibliográfica na plataforma PubMed. Sendo assim, seis estudos foram escolhidos, lidos integralmente e analisados para esta pesquisa. **RESULTADOS/DISCUSSÃO:** Os estudos elencados para essa revisão foram publicados nos anos de 2019 a 2023, sendo que 50% deles foram publicados no ano de 2022. A maioria dos trabalhos eram dos Estados Unidos 33,3%, contra 16,7% da Suíça, 16,7% do Canadá, 16,7% da Turquia e 16,7% de Israel. Foram observados em diversos estudos, que tais níveis de concentração circulantes de endocanabinóides, quando elevados, ativam a via anti-inflamatória colinérgica, e, por conseguinte, diminuem e previnem o estresse oxidativo associado a fisiopatogênese de doenças como ansiedade, depressão, obesidade e diabetes. Assim, apresenta que os endocanabinóides e a expressão de receptores endocanabinóides CB1 e CB2 como fundamentais no processo de regulação das respostas imunológicas inatas e adaptativas. Outros, correlacionam a modulação da resposta imunológica das vias aéreas a expressão de receptores CB1 e CB2, sugerindo que ligantes de receptores endocanabinóides apropriados possam vir a ser empregados no tratamento de asma devido seus efeitos anti-inflamatórios e broncodilatadores. Nesse sentido, corroborando os dados apresentados por um estudo, que aponta fortes evidências acerca da aplicabilidade da terapêutica envolvendo a modulação endocanabinóide e a sinalização dos receptores CB1 como um regulador da fisiologia do tecido adiposo com potencial de combate a obesidade. **CONCLUSÃO:** Este sistema não apenas regula o sistema nervoso central, mas também desempenha papel crucial na modulação de respostas imunológicas, físicas e metabólicas. Conclui-se que os impactos gerados pelo exercício físico no sistema de sinalização endocanabinoide representam uma abordagem não farmacológica promissora. Além disso, esses resultados fornecem uma base sólida para o desenvolvimento futuro de pesquisas que visam aprofundar o entendimento acerca do papel dos sistemas endocanabinóides.

Palavras-chave: Sistema Endocanabinoide, efeitos terapêuticos homeostase, *Cannabis sativa*.



CORRELATION OF THE USE OF CANNABIDIOL OIL WITH THE REGULATION AND MAINTENANCE OF BODY HOMEOSTASIS

ABSTRACT

OBJECTIVES: Correlate the use of *Cannabis sativa*, its therapeutic effects, in the maintenance and regulation of body homeostasis. **METHODOLOGY:** This study is a qualitative, exploratory literature review, based on a bibliographical search on the PubMed platform. Therefore, six studies were chosen, read in full and analyzed for this research. **RESULTS/DISCUSSION:** The studies listed for this review were published between 2019 and 2023, with 50% of them being published in 2022. The majority of studies were from the United States, 33.3%, compared to 16.7% from Switzerland, 16.7% from Canada, 16.7% from Turkey and 16.7% from Israel. It has been observed in several studies that such circulating concentration levels of endocannabinoids, when high, activate the cholinergic anti-inflammatory pathway, and, therefore, reduce and prevent oxidative stress associated with the pathophysiology of diseases such as anxiety, depression, obesity and diabetes. Thus, it presents that endocannabinoids and the expression of endocannabinoid receptors CB1 and CB2 are fundamental in the process of regulating innate and adaptive immune responses. Others correlate the modulation of the airway immune response with the expression of CB1 and CB2 receptors, suggesting that appropriate endocannabinoid receptor ligands could be used in the treatment of asthma due to their anti-inflammatory and bronchodilatory effects. In this sense, corroborating the data presented by a study, which points to strong evidence about the applicability of therapy involving endocannabinoid modulation and CB1 receptor signaling as a regulator of the physiology of adipose tissue with the potential to combat obesity. **CONCLUSION:** This system not only regulates the central nervous system, but also plays a crucial role in modulating immunological, physical and metabolic responses. It is concluded that the impacts generated by physical exercise on the endocannabinoid signaling system represent a promising non-pharmacological approach. Furthermore, these results provide a solid basis for the future development of research that aims to deepen the understanding of the role of endocannabinoid systems.

Keywords: Endocannabinoid System, therapeutic effects, homeostasis, *Cannabis sativa*.

Instituição afiliada – 1. Discente do curso de Medicina pela Universidade Potiguar – UNP, 2. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Afredo Nasser – UNIFAN, 3. Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC, 4. Discente do curso de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, 5. Discente do curso de Medicina no Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos – UNITPAC, 6. Discente do curso de Medicina pela Universidade Potiguar – UNP, 7. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG, 8. Doutorando – Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica – UFPE.

Dados da publicação: Artigo recebido em 29 de Outubro e publicado em 09 de Dezembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4932-4943>

Autor correspondente: Rafael Espósito de Lima espositobiomedico@gmail.com .





INTRODUÇÃO

A Cannabis, gênero de planta medicinal, recreativa e de fonte de fibras, compreende uma única espécie, Cannabis sativa, bastante utilizada desde os primórdios da humanidade, cujo uso é descrito nos papiros, nos hieróglifos egípcios, até os dias atuais, para inúmeras finalidades e motivos, tendo fins recreativos, abusivos, religiosos e terapêuticos. Os registros históricos de utilização são por via tópica, oral e inalatória, com objetivos de melhorar sintomas relacionados à ansiedade, transtornos do apetite e do sono, cólicas menstruais, dores musculares, tosse, entre outros. Contudo, ao longo do século XX, surgiram muitas divergências em pesquisas científicas sobre o uso da cannabis e suas repercussões no organismo humano, ao passo que surgiram medicações potencialmente e comprovadamente eficazes para controle dos problemas anteriormente melhorados pela cannabis, além de diversas medidas governamentais que coibiram e controlaram o plantio, cultivo e distribuição dessa planta na sociedade (Crocq MA., 2020).

Novos conceitos e pesquisas surgiram e ampliaram o entendimento sobre o uso dessa substância no organismo humano, a partir da identificação do sistema endocanabinoide (SEC), que se revelou pela existência de um sistema de produção endógeno de canabinoides, que realiza a interação e comunicação celular a partir de substâncias canabinóides internas e externas. Esse sistema de sinalização cerebral é complexo e entendeu-se seu papel em funções emocionais e cognitivas fisiológicas, além de participação significativa na regulação da homeostase do organismo. Considerado um grupo diversificado de lipídios endógenos, o SEC possui como receptor principal o receptor canabinóide tipo 1 (CB1), que é abundante no encéfalo humano e atua como sinalizador, além de produzir, conforme demanda, os endocanabinoides, que são neurotransmissores atuantes por sinalização retrógrada, cujas funções fisiológicas são de regulação e controle do humor, apetite, resposta imune, função cardiovascular, modulação da dor e do ciclo circadiano, resposta ao estresse, gametogênese e fertilidade (Lu HC., Mackie K., 2021) (Dudok B., Soltesz I., 2022) (Crocq MA., 2020) (Meccariello R. et al., 2020).

O SEC faz parte da maquinaria das atividades cerebrais, atuando como coadjuvante com os sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos, modulando-se e



regulando-se em conjunto, por meio da plasticidade e interação sinérgica entre si. A descoberta dessa mecânica dos neurotransmissores permitiu compreender mais profundamente as influências dos canabinóides, tanto endógenos como exógenos, na regulação dos sistemas de recompensa, reforço e vício, aprendizagem, comportamento flexível e adaptativo, além do impacto direto sobre a plasticidade das ações GABAérgicas inibitórias e glutamatérgicas excitatórias no sistema nervoso central. Ademais, as afinidades dos canabinóides endógenos humanos e exógenos da cannabis foram representadas, constatando-se semelhanças entre seus compostos, o que elucida suas funções análogas e sugere ainda mais pesquisas sobre o assunto. (Lu HC., Mackie K., 2021) (Peters KZ., Cheer JF., Tonini R., 2021).

As linhas de pesquisas acerca dos canabinóides exógenos despontam que um dos principais elementos psicotrópicos da cannabis é o canabidiol, que atua em receptores do SEC por meio de agonismo e antagonismo, além disso, os usos terapêuticos listados atualmente foram no controle de dor crônica, controle de náuseas e vômitos, alívio de espasticidade em pacientes portadores de esclerose múltipla, controle de epilepsias, doenças autoimune, neurodegenerativas, cardiovasculares e ansiedade. Segundamente, o fato de existir interação entre esses sistemas endógenos e exógenos revela que a modulação do SEC atua diretamente na integridade do estado de saúde/doença dos indivíduos, seja esta mediada por fármacos ou por sinais epigenéticos (estresse, tabagismo, etilismo, hábitos de vida).

Partindo do ponto deste entendimento, este trabalho busca elucidar a correlação o uso da Cannabis sativa na manutenção e regulação da homeostase corporal, além de fomentar maiores interesses em pesquisas futuras sobre o tema (Lu HC., Mackie K., 2021) (Dudok B., Soltesz I., 2022) (Crocq MA., 2020) (Meccariello R. et al., 2020).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura com abordagem qualitativa, do tipo exploratória, realizada a partir de uma pesquisa bibliográfica. A busca foi feita na plataforma de base de dados online: U. S. National Library of Medicine (PudMed).

Para o levantamento das publicações, foram utilizados descritores, em inglês, cruzados de diferentes formas pelo moderador booleano “AND”, sendo eles:



“Endocannabinoid system”, “endocannabinoid treatment” e “medicinal cannabis”.

Para refinar as buscas, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: Alinhamento com o tema proposto, publicação nos últimos 5 anos, trabalhos disponíveis na íntegra de forma gratuita, artigos em língua inglesa e portuguesa, e trabalhos no formato de revisões da literatura. Além disso, os critérios de exclusão foram: Artigos com grande presença de vieses, trabalho com conflitos de interesse, estudos duplicados e trabalhos com má qualidade de relatório.

Dentre os artigos selecionados, foram incluídos nessa pesquisa 6 revisões de literatura. Esses estudos foram lidos na íntegra e analisados qualitativamente nesta pesquisa.

RESULTADOS

Nessa perspectiva, abaixo se apresentam os resultados dessa pesquisa, divididos na Tabela 01, de caracterização dos artigos, e na apresentação de sessões para cada tópico abordado pelos artigos selecionados.

Tabela 1: Caracterização dos artigos (N=06).

Nº	TÍTULO	AUTORIA	ANO	PAÍS	TIPO DE ESTUDO
1	The endocannabinoid system in the adipose organ	JUNG, K.-M.; LIN, L.; PIOMELLI, D.	2022	Estados Unidos	Revisão
2	The endocannabinoid system and physical exercise	MATEI, D. et al.	2023	Suíça	Revisão
3	Role of the endocannabinoid system in the regulation of intestinal homeostasis.	CUDDIHEY, H.; MACNAUGHTON, W. K.; SHARKEY, K. A.	2022	Canadá	Revisão
4	Endocannabinoid system in the airways	BOZKURT, T. E.	2019	Turquia	Revisão
5	Cannabis, the endocannabinoid system and immunity—the journey from the bedside to the bench and back.	ALMOGI-HAZAN, O.; OR, R.	2020	Israel	Revisão
6	A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Exercise on the Endocannabinoid System	DESAI, S. et al.	2022	Estados Unidos	Revisão

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.



Desse modo, os estudos selecionados para essa revisão foram publicados nos anos de 2019 a 2023, sendo que 50% deles foram publicados no ano de 2022. A maioria dos trabalhos eram dos Estados Unidos 33,3%, contra 16,7% da Suíça, 16,7% do Canadá, 16,7% da Turquia e 16,7% de Israel. Dessa maneira, os conteúdos das pesquisas encontradas são referidos adiante, os quais referiam-se sobre a correlação entre o sistema endocanabinóide e a regulação da homeostase corporal em diversos sistemas diferentes.

CORRELAÇÃO COM A MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE

Exercícios físicos

O estudo realizado por Desai, S. et al. comparou os efeitos de exercícios físicos agudos e crônicos nos níveis circulantes dos endocanabinóides, com maior enfoque em anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). O trabalho explora a influência de diversos fatores na resposta dos endocanabinóides durante a atividade física, tais como o impacto da duração, intensidade e modalidade do exercício. Foi constatado um aumento significativo nos níveis circulantes de AEA após exercícios agudos de todas modalidades, bem como em pacientes com e sem condições de saúde preexistentes.

Ainda, evidenciou-se um maior aumento nas atividades de intensidade moderada (realização da atividade entre 70% a 80% da frequência cardíaca máxima) quando comparado com outras intensidades. Já no que se refere aos efeitos dos exercícios agudos nos níveis de 2-AG, os resultados foram menos consistentes, observou-se um discreto aumento. No que respeita a exercícios crônicos, os resultados foram inconsistentes para ambos endocanabinóides. Dessa maneira, o estímulo do sistema endocanabinóide pelos exercícios físicos é bastante promissor, podendo servir como um controle não farmacológico da homeostase corporal de diversos órgãos e sistemas.

Matei, D. et al. realizou um estudo sobre a relação entre endocanabinóides e esforço físico, por meio de uma visão geral dos estudos publicados na literatura especializada sobre esse assunto. Há uma revisão sobre a ação do sistema endocanabinóide na homeostase de sistemas orgânicos diversos. Ademais, a pesquisa



trata sobre o sistema endocanabinóide no exercício, levantando a hipótese de que esse sistema age como uma fonte de analgesia, sedação, ansiólise e redução da depressão em praticantes de exercícios de resistência. Nesse sentido, o exercício físico estimula a produção de AEA, 2-AG e a expressão dos receptores endocanabinóides, o que promove alterações significativas na homeostase do indivíduo, como a redução da resistência à insulina, aumento da lipólise, melhora da atuação do sistema imune e estímulo de fatores cardioprotetores. Dessa maneira, a ativação de canabinóides endógenos reduz o estresse, a ansiedade e estimula a homeostase corporal, o que promove para que o exercício físico seja uma terapia não farmacológica valiosa para a melhora do bem-estar.

Vias aéreas

O estudo de Bozkurt, TE. buscou avaliar a eficácia do uso de canabinóides em doenças respiratórias inflamatórias como a asma, que utilizam basicamente como estratégia para o tratamento a supressão da inflamação e a broncodilatação. Os efeitos benéficos dos canabinóides nas respostas alérgicas das vias aéreas ocorre devido a ação dessas substâncias sobre as células do sistema imunológico, como os eosinófilos e monócitos (os quais expressam os receptores canabinóides CB1 e CB2), e a inibição da expressão de citocinas associadas. Constatou-se que, os endocanabinóides contribuem para o recrutamento de eosinófilos, visto que, o 2-AG é um fator quimioatrativo para eosinófilos primários humanos, e a interleucina-5 (responsável pela diferenciação e preparação de eosinófilos) pode aumentar o efeito do 2-AG. Da mesma forma, as células dendríticas (CDs) ao expressar esses receptores podem sintetizar AEA e 2-AG.

Além disso, a pesquisa demonstrou que a ativação de CDs por ligantes canabinóides pode inibir a liberação de citocinas inflamatórias e pode suprimir a resposta imune induzindo a apoptose dessas células.

Imunidade

O estudo de Almogi-Hazan et al., descreve a atuação do sistema endocanabinóide na imunidade. A pesquisa debate sobre a função reguladora essencial que o sistema endocanabinóide desempenha na imunidade, levando a



hipótese de utilizar-se dessa regulação para tratamento de doenças relacionadas ao sistema imunológico, ou seja, as doenças infecciosas, as neoplasias, as doenças autoimunes e aos transplantes. Há um enfoque para os fitocanabinóides mais amplamente estudados, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), sendo descrita a ação desses fitoterápicos em cada uma das afecções do sistema imunológico. Além disso, sugeriu-se que, devido à combinação de canabinoides com terpenos e flavonoides, os tratamentos à base de Cannabis alcançam melhores resultados clínicos do que os canabinóides puros.

Sistema digestivo

O estudo de Cuddihey; Macnaughton; Sharkey, aborda sobre o papel do sistema endocanabinoide (SEC) na manutenção da homeostase intestinal. O sistema é mencionado como essencial na regulação da permeabilidade intestinal, na secreção de fluídos e na regulação imunológica. Foi constatado que a atuação do SEC na regulação da barreira e na permeabilidade intestinal acontece através de um mecanismo dependente de CB1. Ainda, os endocanabinóides AEA e o 2-AG (agonistas de CB1) atuam aumentando a permeabilidade e protegendo a barreira intestinal, respectivamente. Além disso, o aumento nos níveis de AEA foram associados ao aumento no acúmulo de fluídos intestinais em resposta a toxinas luminiais, reforçando a atuação dos agonistas endógenos do receptor CB1 na redução da secreção para níveis de controle, e de antagonistas no aumento. No que respeita à regulação imunológica, constatou-se que o receptor CB2 age aumentando a expansão das células T reguladoras no intestino com ações anti-inflamatórias.

Tecido adiposo

Também foi incluído nessa revisão o estudo de Jung et al., o qual descreve sobre como a Cannabis sativa age no tecido adiposo. É discutida inicialmente a fisiologia, presença e função dos receptores canabinóides nos tecidos adiposos, os receptores canabinóides CB1 e CB2. Além disso, é discutido o papel da AEA e do 2-AG, as moléculas endocanabinóides mais bem descritas na literatura, sendo abordada sua produção e função no controle da adipogênese, da lipólise e da termogênese. Sendo o enfoque do artigo a atuação do sistema endocanabinoide como uma possibilidade de tratamento seguro da obesidade, já que a sinalização endocanabinoide nos receptores



CB1 é um regulador essencial da fisiologia dos tecidos adiposos, sendo um alvo em potencial para medicamentos.

DISCUSSÃO

Diante dos resultados obtidos por meio deste estudo, é possível estabelecer que os estudos de Desai, S. et al. (2022) e Matei, D. et al. (2023) buscam correlacionar a prática de exercícios físicos de moderada intensidade com o aumento dos níveis circulantes da concentração de endocanabinóides, sobretudo, o AEA e 2-AG. Semelhantemente, foram observados em ambos os estudos, que tais níveis de concentração circulantes quando elevados ativam a via anti-inflamatória colinérgica, e, por conseguinte, diminuem e previnem o estresse oxidativo associado a fisiopatogênese de doenças como ansiedade, depressão, obesidade e diabetes (Desai, S. et al.) (Matei, D. et al. 2023).

Com uma abordagem do efeito do sistema endocanabinóide na imunidade, o estudo de Almogi-Hazan, O.; OR, R. (2020), apresenta os endocanabinóides e a expressão de receptores endocanabinóides CB1 e CB2 como fundamentais no processo de regulação das respostas imunológicas inatas e adaptativas. Sob a mesma óptica, o estudo de Bozkurt, TE. (2019), correlaciona a modulação da resposta imunológica das vias aéreas a expressão de receptores CB1 e CB2, sugerindo que ligantes de receptores canabinóides apropriados possam vir a ser empregados no tratamento de asma devido seus efeitos anti-inflamatórios e broncodilatadores. Dessa forma, medicamentos com canabinóides que atuem nesses receptores, como o THC e CBD podem ser empregados devido a seu efeito imunomodulador para tratar dores crônicas, distúrbios do sono e epilepsia, contudo, podem também impedir reações imunológicas desejadas contra patógenos e células tumorais (Almogi-Hazan, 2020) (Bozkurt, TE. 2019).

O estudo de Cuddihey, H.; Macnaughton, WK.; Sharkey, KA., 2022 aborda a obesidade como um distúrbio metabólico associado a microbiota intestinal alterada, defeitos na função de barreira, fatores esses, intrinsecamente relacionados com a atuação do sistema endocanabinoide. Nesse sentido, corroborando os dados apresentados pelo estudo conduzido por Jung, KM.; Lin, L.; Piomelli, D. (2022), que



aponta fortes evidências acerca da aplicabilidade da terapêutica envolvendo a modulação endocanabinóide e a sinalização dos receptores CB1 como um regulador da fisiologia do tecido adiposo com potencial de combate a obesidade (Cuddihey, 2022) (Jung, KM.; Lin, L.; Piomelli, D., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A integração dos estudos revisados oferece uma visão abrangente do papel multifacetado do sistema endocanabinoide. Este sistema não apenas regula o sistema nervoso central, mas também desempenha papel crucial na modulação de respostas imunológicas, físicas e metabólicas.

Conclui-se que os impactos gerados pelo exercício físico no sistema de sinalização endocanabinoide representam uma abordagem não farmacológica promissora. Essa abordagem mostra potencial tanto para a prevenção, quanto para o tratamento de psicopatologias relacionadas ao estresse oxidativo.

Além disso, esses resultados fornecem uma base sólida para o desenvolvimento futuro de pesquisas que visam aprofundar o entendimento acerca do papel dos sistemas endocanabinóides. Essa compreensão expandida é necessária para a ampliação da aplicabilidade terapêutica desse conhecimento em diversas áreas de atuação clínica, abrangendo desde transtornos psicológicos até distúrbios metabólicos.

REFERÊNCIAS

Almogi-Hazan, O.; Or, R. Cannabis, the endocannabinoid system and immunity—the journey from the bedside to the bench and back. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 12, p. 4448, 2020.

Bozkurt, TE. Endocannabinoid system in the airways. **Molecules** (Basel, Switzerland), v. 24, n. 24, p. 4626, 2019.

Crocq, MA. History of cannabis and the endocannabinoid system . **Dialogues Clin Neurosci.** 2020 Sep;22(3):223-228. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq. PMID: 33162765; PMCID: PMC7605027.



Cuffihey, H.; Macnaughton, W. K.; Sharkey, K. A. Role of the endocannabinoid system in the regulation of intestinal homeostasis. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 14, n. 4, p. 947–963, 2022.

Desai, S. et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise on the endocannabinoid system. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 7, n. 4, p. 388–408, 2022.

Dudok B, Soltesz I. Imaging the endocannabinoid signaling system. **J Neurosci Methods**. 2022 Feb 1;367:109451. doi: 10.1016/j.jneumeth.2021.109451. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34921843; PMCID: PMC8734437.

Jung, KM.; Lin, L.; Piomelli, D. The endocannabinoid system in the adipose organ. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 23, n. 1, p. 51–60, 2022.

Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. **Int J Mol Sci**. 2021 Aug 31;22(17):9472. doi: 10.3390/ijms22179472. PMID: 34502379; PMCID: PMC8430969.

Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. **Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging**. 2021 Jun;6(6):607-615. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32980261; PMCID: PMC7855189

Matej, D. et al. The endocannabinoid system and physical exercise. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 3, p. 1989, 2023

Meccariello R, Santoro A, D'Angelo S, Morrone R, Fasano S, Viggiano A, Pierantoni R. The Epigenetics of the Endocannabinoid System. **Int J Mol Sci**. 2020 Feb 7;21(3):1113. doi: 10.3390/ijms21031113. PMID: 32046164; PMCID: PMC7037698.

Peters KZ, Cheer JF, Tonini R. Modulating the Neuromodulators: Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System. **Trends Neurosci**. 2021 Jun;44(6):464-477. doi: 10.1016/j.tins.2021.02.001. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33674134; PMCID: PMC8159866.