

Eletoacupuntura e o sistema endocanabinoide

Electroacupuncture and the endocannabinoid system

Lys de Barros Fogagnoli*, Luiz Guilherme Achcar Capriglione, Pedro Vicente Michelotto Junior, Luiza Prado Ricardo dos Santos Mariani

Programa de Pós-Graduação em Acupuntura Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

***Correspondência:** lysbarrosf@gmail.com

Pnft ~ £

A cannabis é uma planta com um histórico de mais de 10 mil anos de cultivo e uso na medicina chinesa, porém seu mecanismo de ação no organismo humano e animal só começou a ser descoberto recentemente. A partir dos estudos dos componentes da cannabis, descobriu-se o que hoje é denominado sistema endocanabinoide (SEC), complexo sistema de regulação da homeostase do organismo. Novos estudos apontam a relação entre a eletroacupuntura (EA) e a expressão de receptores canabinoides. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é demonstrar a relação entre a EA e o SEC. Para isso, realizou-se uma breve revisão sobre a utilização da cannabis, a descoberta e função do SEC e os mecanismos de ação da EA, e foram escolhidos quatro artigos sobre o tema publicados nos anos de 2021 e 2022. A conclusão obtida é de que a EA está ligada à expressão de receptores CB1 e CB2 e tem potencial adjuvante no tratamento de dor crônica.

Mãja" fãfij ua" nø Analgesia. Eletoacupuntura. Sistema endocanabinoide.

Abstract

Cannabis is a plant with a history of over 10,000 years of cultivation and use in Chinese medicine, but its mechanism of action in the human and animal organism has only recently begun to be discovered. From studies of the components of cannabis, it was discovered what is now called the Endocannabinoid System (ECS), a complex system for regulating the body's homeostasis. New studies point out the relationship between electroacupuncture (EA) and the expression of cannabinoid receptors, thus the objective of this work is to demonstrate the relationship between EA and ECS. To this end, a brief review was conducted on the use of cannabis, the discovery and function of SEC, the mechanisms of action of EA, and 4 articles from the years 2021 and 2022 on the topic were chosen. The conclusion obtained is that EA is linked to the expression of CB1 and CB2 receptors and has adjuvant potential in the treatment of chronic pain.

Keywords: Analgesia. Eletoacupuntura. Endocannabinoid system.

Introdução

A cannabis é uma planta com um histórico de mais de 10 mil anos de cultivo. Em Taiwan, o plantio tinha como objetivo a obtenção de fibras; apenas em 2.737 A.C. houve o registro de sua utilização medicinal pelo imperador farmacologista Shen Nung. Na China, os primeiros registros datam de aproximadamente 3000 anos A.C., com a utilização da planta como fibra (para roupas, papel e cordas), alimentação e medicamento. Há registros sobre a planta em toda a literatura chinesa em diferentes períodos e áreas, como filosofia, poesia, agricultura e medicina. Diferentes biotipos de cannabis vêm sendo utilizados desde então na cultura chinesa, principalmente o cânhamo, variedade com maior quantidade de fibras e menor quantidade de componentes psicoativos (Brand e Zhao, 2017).

A cannabis e suas aplicações médicas são descritas no *Ben Cao Gangmu*, considerado o mais completo compêndio chinês de matéria médica. Escrito pelo médico chinês Li Shi-zhen, no século XVI, o *Ben Cao* é a base da atual Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e traz detalhes de mais de mil substâncias animais, vegetais e minerais que podem ser utilizadas no tratamento de doenças. Todas as partes da planta podem ser utilizadas (sementes, caule, inflorescência, folha e raiz), mas a maior parte dos registros encontrados nos clássicos chineses se referem às sementes, em contraste com o uso atual ocidental, focado no uso da inflorescência feminina de variedades medicinais (Russo, 2006; Brand e Zhao, 2017).

Há também registros do uso da cannabis entre os gregos e romanos (em 2000 A.C.), incluindo o uso das fibras para produção e o uso medicinal para humanos e cavalos, e pelos indianos em 1000 A.C., onde há menção da utilização da planta nos escritos da Atarvaveda (parte do cânone sagrado que continha as práticas curativas hindus) (Russo, 2006; Coile, 2016).

A partir do século XIX a cannabis passa a ser utilizada em larga escala na medicina ocidental, introduzida por médicos britânicos e indicada principalmente como estimulante do apetite, analgésico, relaxante muscular, anticonvulsivante e hipnótico, até ser considerada como sem benefício algum e entrar para o Anexo 1 da Lei antidrogas de 1971 do Reino Unido (Russo, 2006; Costa, 2020).

Apesar do seu uso medicinal durante milênios, o mecanismo de ação da cannabis no organismo humano e animal só começou a ser descoberto recentemente (Fonseca et al., 2013). A partir dos estudos dos componentes da cannabis, quase 50 anos antes da descoberta de como e onde esses componentes atuavam, descobriu-se o que hoje é denominado sistema endocanabinoide (SEC). Descrito a partir da década de 1990, o SEC

é uma complexa rede de sinalização responsável pela regulação de processos fisiológicos vitais, atuando sozinho ou em conjunto com outros sistemas do organismo de todos os vertebrados (Cital et al., 2021; MacDonald e Chen, 2021; Moskowitz, 2021). Ainda há muito a ser elucidado sobre o funcionamento do SEC e suas interações, porém sabe-se que alterações no sistema estão associadas a vários estados patológicos (Pacher e Kunos, 2013).

A acupuntura é uma técnica advinda da MTC, na qual são aplicadas agulhas em pontos reflexos específicos visando o equilíbrio do organismo e a restauração da saúde. Na teoria da medicina chinesa, as estruturas do organismo se encontram estáveis devido à atuação em harmonia de duas energias opostas - yin e yang - e o desequilíbrio nesse sistema, por sua vez, acarretará em doença (Maciocia, 1996). Sendo assim, um ponto em comum entre a acupuntura e o SEC passa pelo conceito ocidental de homeostase, termo cunhado pelo fisiologista Walter Cannon na década de 1920. Formado pelos radicais gregos *homeo* (que significa "o mesmo") e *stasis* (com significado de estase, permanecer), homeostase traz a habilidade do organismo em manter o meio interno em estabilidade independentemente das condições do meio externo. Seguindo essa teoria, perturbações externas deste equilíbrio induzem uma atividade compensatória para neutralizar ou reparar a perturbação. Hipócrates já havia descrito e sustentado a ideia da tendência do organismo em se equilibrar e se curar naturalmente, com a existência de forças prontas para atuar quando o estado normal do corpo é perturbado. No mesmo período, outros fisiologistas escreveram sobre a autorregulação dos seres vivos (Brito e Haddad, 2017).

Novos estudos apontam a relação entre a eletroacupuntura (modalidade recente de acupuntura que utiliza correntes elétricas para a estimulação de pontos) e o SEC. Diante da importância do SEC para a manutenção e restauração da saúde, das dificuldades de restrições ao uso da cannabis e da eletroacupuntura como opção não farmacológica de tratamento de doenças, o objetivo deste trabalho é demonstrar a relação entre a eletroacupuntura e a estimulação do SEC. Para isso, realizou-se uma revisão dos mecanismos de ação da eletroacupuntura e do funcionamento do SEC, com seus receptores, transmissores e enzimas degradativas e, por fim, foram escolhidos quatro artigos atuais sobre o tema.

O SEC e o endocanabinoidoma

E ffinj n« tffinlh; l fj a; ai v £v nfl

Atualmente, sabe-se que a cannabis possui mais de 480 substâncias químicas, sendo 150 desses compostos formados apenas por carbono, hidrogênio e oxigênio, os chamados fitocanabinoides. Os fitocanabinoides mais conhecidos e estudados são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) e o canabigerol (CBG) (Costa, 2020).

Em 1964, o Dr. Raphael Mechoulam, um químico de origem israelense, isolou o principal constituinte psicoativo da cannabis, o THC. A descoberta de Mechoulam, porém, não explicou completamente como a planta inibia náuseas, convulsões, inflamações ou a dor. Experimentos da época demonstraram que esses efeitos não se davam por interação da planta com o sistema endorfinico ou qualquer outro sistema conhecido (Coile, 2016). A princípio, acreditava-se que, pela natureza hidrofóbica do THC, seus efeitos aconteciam pela interação do composto com a membrana celular, linha de pensamento que perdurou por anos sem questionamentos. Como a ligação do THC com os receptores cerebrais é relativamente fraca, o desenvolvimento de análogos mais potentes do THC possibilitou identificar possíveis locais de ação dos canabinoides no sistema nervoso central. Os receptores ativados pelo THC e seus análogos foram denominados CB1 e se encontram em quantidade mais abundante no sistema nervoso central (Childers e Breivogel, 1998; Cital et al., 2021; Fonseca et al., 2013; Coile, 2016; Moskowitz, 2021).

A clonagem de um receptor canabinoide periférico de células do baço demonstrou a existência de um segundo receptor canabinoide, denominado CB2 (Childers e Breivogel, 1998), encontrado em órgãos e tecidos periféricos (Fonseca et al., 2013). Tem-se, então, dois principais receptores endocanabinoides conhecidos, CB1 e CB2, ambos acoplados à proteína G, com a sua localização mais detalhada na Tabela 1.

Há ainda alguns receptores não CB1/CB2 que também são capazes de se ligar aos endocanabinoides: os receptores vaniloides 1 (TRPV1) e GPR55 estão relacionados às sensações térmicas e nociceptivas e funções neuroimunes, respectivamente (Ross, 2003; Costa et al., 2011).

Sai n)a# #Localização dos receptores CB1 e CB2

| | Pnj n« ‡£fnf# - ' . | Pnj n« ‡£fnf# - '' |
|---------------------------------|---|---|
| Mi j v« a) #Ej a) v akge | Córtex cerebral, gânglios da base, cerebelo e hipocampo. | Expressos principalmente em células hematopoiéticas, ossos, baço, pele e pâncreas. |
| B ni £flh..« fnf£flh~ | Tálamo, tronco cerebral, corno ventral da medula espinhal, sistema nervoso periférico e autônomo, coração, pulmão, timo, baço e sistema reprodutivo. Em células imunes é expresso em níveis até 100 vezes menores que CB2. | Células epiteliais e osteogênicas, cardiomiócitos, fibroblastos e células endoteliais. Podem ser encontrados também em células tumorais. |

Nota: Adaptada de Costa et al., 2011; MacDonald e Chen, 2021; Pacher e Kunos, 2013.

E flh; l £j a; ai v £v nfh

Logo após a identificação dos os receptores CB1 e CB2, foram descobertas duas substâncias endógenas capazes de interagir com os receptores canabinoides: a araquidonoiletanolamida (AEA, denominada anandamida - *ananda* do sânscrito "felicidade") e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), descritos em 1993 e 1995 (Childers e Breivogel, 1998). Produzida a partir de ácidos graxos (ácido araquidônico), a anandamida é um agonista parcial CB1/CB2 e agonista total TRPV. Já o 2-AG é mais seletivo para CB1/CB2, sendo agonista total destes receptores. A concentração de 2-AG é cerca de 200 vezes maior do que a anandamida, o que pode indicar que o 2-AG é o principal endocanabinoide (Costa et al., 2011; Pacher e Kunos, 2013).

Diferentemente de outros neurotransmissores, AEA e 2-AG são sintetizados sob estímulo, sem o armazenamento em vesículas sinápticas, e sua atuação se dá de maneira retrógrada no sistema nervoso central. Dessa maneira, são liberados do neurônio pós-sináptico para os CB1 pré-sinápticos, para a partir daí modular a ação de outros neurotransmissores (Costa et al., 2011; Fonseca et al., 2013; Pacher e Kunos, 2013). Os endocanabinoides também podem interferir com outras vias de sinalização a depender da região: no fígado, por exemplo, onde há baixa expressão de CB1, a estimulação dos receptores provoca um aumento de acetil coenzima A carboxilase e de ácidos graxos livre, o que incorre em um aumento da lipogênese (Costa et al., 2011).

Dois fatores estão envolvidos na estimulação da síntese dos canabinoides endógenos: um aumento na concentração de cálcio intracelular por despolarização neuronal e/ou ação enzimática direta pela proteína G (Costa et al., 2011). A degradação dos endocanabinoides acontece de maneira rápida, fazendo com que seu efeito seja transitório e localizado. A anandamida é degradada principalmente pela amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e o 2-AG é degradado pela monoacilglicerol lipase (MAGL). Ambos os canabinoides endógenos também podem ser metabolizados por ciclooxygenases, lipooxygenases e citocromo P450, resultando na formação de metabólitos bioativos que podem ativar outros receptores independentes (Costa et al., 2011; Pacher e Kunos, 2013).

2.1.1. Ação do CB1.

A ativação de CB1 gera uma cascata de reações que resultam em uma hiperpolarização neuronal: primeiramente, há inibição da adenilato ciclase, seguida da diminuição da conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e diminuição da proteína quinase A. Concomitante a essas reações, há também a inibição dos canais de cálcio sensíveis à voltagem (via receptores N-metil-D-aspartato também) e canais de potássio. A ativação de CB2 também inibe a adenilato ciclase, porém ativa a cascata da MAPK (proteína-quinases ativadas por mitógenos) (Costa et al., 2011). A cascata sinalizadora MAPK ativa processos celulares regulatórios como proliferação, diferenciação e desenvolvimento. A MAPK não é restrita apenas à sinalização de fatores de crescimento, sabendo-se que ela está relacionada, também, a vias iniciadas por ionóforos e proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*) (Evora e Nobre, 1999).

Os efeitos da ação do SEC podem ser percebidos em vários sistemas do organismo. Os processos fisiológicos e patológicos nos quais a regulação endocanabinoide está envolvida incluem memória, dor, inflamação, apetite, reprodução, metabolismo e sistemas endócrino, imune e cardiovascular. Sendo assim, a modulação desse sistema se torna relevante em um ponto de vista terapêutico (Fonseca et al., 2013)

2.1.2. Ação do CB2.

Considerando os endocanabinoides, as enzimas de síntese e degradação e os receptores CB1 e CB2, temos o conceito clássico de SEC (Cital et al., 2021; Costa et al., 2011; MacDonald e Chen, 2021). O SEC, porém, é constituinte de um grupo maior de compostos vulgarmente denominados "endocanabinoidoma". Essas moléculas e

receptores não fazem parte do SEC, contudo possuem um efeito de sinalização cruzada com este. Estes compostos atuam em diferentes receptores como GRP55, GRP18, GPR119, TRPV1, TRPA1, receptores opioides, dopaminérgicos e serotoninérgicos e de glicina e são responsáveis pelo efeito *entourage*, efeito este que potencializa as ações ou níveis séricos de endocanabinoides. A palmitoiletanolamida (PEA) e oleoiletanolamida (OAE) são exemplos de substâncias endógenas que interagem com o SEC (Cital et al., 2021).

Eletoacupuntura

A eletroacupuntura (EA) consiste na utilização de correntes elétricas para a prática de acupuntura. Nesta técnica, são necessárias no mínimo duas agulhas que atuam como dois eletrodos pelos quais a corrente elétrica passará; pelo menos um dos pontos deve ser posicionado em um ponto de acupuntura. A EA foi introduzida na prática clínica a partir da década de 1950 e os resultados da técnica são particularmente relevantes em condições de dor crônica (Zhang et al., 2014; MacDonald e Chen, 2021).

O mecanismo de ação da EA sobre a dor crônica é complexo e passa por vários processos bioquímicos no organismo. O estímulo gerado pela eletroacupuntura ativa as fibras nervosas simpáticas, gerando um aumento de opioides endógenos de linfócitos, monócitos e macrófagos na região inflamada. Há também liberação de beta-endorfinas e estimulação de receptores adrenérgicos, o que resulta na inibição da dor (Zhang et al., 2014). A Tabela 2 mostra alguns compostos envolvidos na atenuação da dor crônica.

Sai n}a# " # ñ Compostos bioativos envolvidos no controle de dor crônica pela eletroacupuntura

| Sv« £# n# £fi :j sja~ a# fia | Pnt v£# n#isofij a | B nl · }a#fk#y ua} | Q «fãfk#y ua} |
|---|--|--|----------------------------------|
| | Adenosina, endocannabinoides, CB2, corticosterona, COX-2, IL-1b, IL-6, opioides, TNF-a | Receptores de dopamina, glutamato, noradrenalina, IL-1b, IL-6, opioides, serotonina, MAPK, TNF-a | GABA, IL-1, opioides |
| Cn· fE«b#j a | IL-1b, IL-6, TNF-a | Aspartato, COX-2, GABA, glutamato, glutamina, glicina, IL-6, IL-1b, noradrenalina, opioides, MAPK, serotonina, somatostatina, taurina, TNF-a | b-endorfinas |
| Yvfj nfa} | b-endorfinas, substância P, TRPV1, MAPK, serotonina | MAPK, serotonina | 5-ht, b-endorfinas, substância P |

Nota: Zhang et al., 2014.

Eletroacupuntura e o SEC

Um entendimento mais amplo a respeito do SEC tem incentivado pesquisas acerca do papel deste sistema sobre os efeitos induzidos pela EA. Os primeiros estudos encontrados datam do final da década de 2000 e a partir deles é possível estabelecer uma relação entre o funcionamento do SEC e as alterações bioquímicas provocadas pelas correntes elétricas da eletroacupuntura, em sua maior parte envolvendo inflamação e dor crônica.

MacDonald e Chen (2021) realizaram uma revisão incluindo doze experimentos sobre o tema, publicados entre 2009 e 2020. Um dos pontos de atenção na conclusão dos autores é o de que a natureza multidirecional do SEC e suas interações com outros sistemas farmacológicos e bioquímicos trouxe efeitos adversos que podem interferir e complicar as pesquisas, demonstrando a natureza complexa e multipotencial do SEC. Ainda em se tratando de interação, os artigos avaliados nesta revisão evidenciam que a analgesia da EA se dá por vários mecanismos atuando em conjunto e reforçam a participação das endorfinas e dos opioides endógenos neste processo. Os autores enfatizam que frequências diferentes de correntes elétricas atuam na liberação de diferentes opioides: enquanto frequências baixas (2 Hz) estão associadas à metencefalina e b-endorfinas (que ativam receptores μ e δ), frequências altas (100 Hz) estimulam a dinorfina (relacionado ao receptor κ). Por fim, MacDonald e Chen (2021) reconhecem a importância do SEC, afirmam que há evidências de que a EA é potencialmente eficaz em sua ativação e que o efeito analgésico da técnica pode estar associado à essa interação.

Em um estudo recente, Zhang et al. (2022) avaliaram os efeitos da EA sobre a dor visceral em ratos com doença inflamatória intestinal induzida. Para tal, foram utilizados 24 animais, divididos em quatro grupos: grupo controle; grupo que recebeu a solução indutora de inflamação, mas não a EA (grupo TNBS); grupo EA (TNBS tratado); e grupo EA simulado, que recebeu o tratamento com agulhas reais, mas não colocadas em acupontos. A eletroacupuntura foi realizada no ponto bexiga (B)25, com frequência de 2 hertz e intensidade de 1 miliampere (mA), durante sete dias consecutivos. Após avaliação histológica, os autores concluíram que a EA auxiliou no alívio da hiperalgesia e da inflamação induzidas, além de inibir a expressão da IL-1b no grupo TNBS tratado. A EA também aumentou a expressão do receptor CB2 e atenuou a ativação de macrófagos no cólon dos animais do grupo TNBS tratado. Outro fator importante avaliado foi que o bloqueio de receptores CB2 antagoniza os efeitos antinociceptivo e antiinflamatório da EA.

Sendo assim, os efeitos antinociceptivos e antiinflamatórios da EA nos animais do grupo TNBS tratado dependeram dos receptores CB2.

Em outro estudo do mesmo ano, Jiang et al. (2022) avaliaram os efeitos analgésicos da EA em ponto de acupuntura único (estômago 36 - E36) ou combinado (E36 e vesícula biliar 30 - VB30). Neste experimento, 40 ratos foram divididos em quatro grupos: controle, grupo com dor crônica induzida por injúria do nervo isquiático, grupo tratado com EA em ponto único e grupo tratado com EA em pontos combinados. A EA foi aplicada nos seguintes parâmetros: corrente densa-dispersa (2/10 hertz), aplicada por 30 minutos ao dia, durante seis dias consecutivos. Como resultado, os autores relataram que a analgesia a longo prazo da EA de pontos de acupuntura combinados é mais forte do que a estimulação por EA de acupontos únicos. Outros pontos observados foram: a intensidade e o número de locais de estimulação não são determinantes para o efeito analgésico superior dos acupontos combinados na EA; a estimulação por acupuntura em pontos simples ou combinados ativou o sistema de opioides endógenos; a EA em pontos combinados é mais eficaz do que em pontos simples para ativação do SEC - não houve diferença entre o grupo EA em ponto simples e o grupo com dor crônica - e, por fim, que a ativação do SEC está relacionado ao melhor efeito analgésico da EA em pontos combinados. A partir destes resultados, os autores concluíram que o efeito analgésico pela estimulação da EA em pontos combinados é devido ao envolvimento do SEC nesta modalidade de acupuntura e, portanto, a EA constitui um importante tratamento complementar.

Wang et al. (2021) abordaram a relação entre o SEC e a EA em uma pesquisa na qual compararam os efeitos analgésicos da EA nos pontos de acupuntura intestino grosso (IG)18, intestino grosso (IG)4 com o pericárdio (PC)6 e E36 com o VB34 em caso de dor cervical induzida. Também avaliaram o papel dos receptores CB1 e CB2 na analgesia pela EA. Para isso, foram utilizados 316 animais divididos em cinco grupos (controle; modelo; EA IG18; EA IG4 com o PC6; EA E36 com o VB34) e os parâmetros utilizados para a eletroacupuntura foram corrente densa dispersa na frequência de 2/100 hertz e intensidade de 1 mA durante 30 minutos, em dois momentos após a indução da dor (20 horas e 44 horas após a incisão). Os autores relataram que a eletroacupuntura alivia a dor incisional cervical e que a EA no ponto IG18 aumenta a expressão de receptores CB1. Além disso, perceberam que EA aumenta a imunoatividade e a expressão de receptores CB1 em astrócitos na medula espinhal cervical. Com isso, os autores concluíram que há evidências experimentais de que a EA pode fornecer analgesia pós-operatória em cirurgias na região cervical, como tireoidectomia.

Conclusão

A acupuntura teve seu desenvolvimento de forma empírica ao longo do tempo, porém os estudos atuais vêm cada vez mais confirmando os benefícios da técnica e suas variantes como opção de tratamento complementar em diversas doenças, principalmente em casos de dor crônica e aguda. Alguns fatores envolvidos na analgesia pela EA já estão mais avançados em termos de pesquisa e confirmação, como a liberação de opioides endógenos; outros mecanismos estão em fase inicial de pesquisa, como é o caso do envolvimento do sistema endocanabinoide na eletroacupuntura.

Os artigos encontrados sobre o tema corroboram a hipótese de que a EA interage com os receptores canabinoides, abrindo caminho para novas possibilidades de regulação do SEC.

Apesar de ser considerado uma descoberta recente, é consenso que o SEC tem relevância na homeostase do organismo e manutenção da saúde, porém seu funcionamento ainda não foi totalmente elucidado. Devido a isso, são necessárias mais pesquisas para se compreender melhor o papel de cada componente do sistema endocanabinoide e suas interações nos processos fisiológicos, tornando assim a sua modulação (seja farmacológica ou física) uma opção assertiva de tratamento.

Referências

- Brand EJ, Zhao Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? *Front Pharmacol.* 2017;8:108.
- Brito I, Haddad H. A formulação do conceito de homeostase por Walter Cannon. *Filos Hist Biol.* 2017;12(1):99-113.
- Childers SR, Breivogel, CS. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend.* 1998;51(1-2):173-87.
- Cital S, Kramer K, Hughston L, Gaynor J. Cannabis therapy in veterinary medicine - A complete guide. Suíça: Springer; 2021.
- Coile C. Cannabis and CBD science for dogs. Nova York: Assisi Bio Press; 2016.
- Costa FHR. Cannabis Medicinal. O passado, o presente e o futuro. 2020 [acesso 18 out 2022]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/340449410_Cannabis_Medicinal_O_passado_o_presente_e_o_futuro.
- Costa JLGP, Maia, Lucas OM, Orlandi-Mattos P, Villares JC, Esteves, MAF. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *J Bras Psiquiatr.* 2011;60(2):111-22.

- Evora PRB, Nobre F. The role of G-proteins in the pathophysiology of the cardiovascular diseases. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(2):220-9.
- Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. O sistema endocanabinoide - uma perspectiva terapêutica. *Acta Farm Port.* 2013;2(2):97-104.
- Jiang Z, Li Y, Wang Q, Fang Z, Deng J, Zhang X, et al. Combined-acupoint electroacupuncture induces better analgesia via activating the endocannabinoid system in the spinal cord. *Neural Plast.* 2022;2022:7670629.
- MacDonald IJ, Chen YH. The Endocannabinoid System Contributes to Electroacupuncture Analgesia. *Front Neurosci.* 2021;14:594219.
- Maciocia G. Fundamentos da Medicina Chinesa: um texto abrangente para acupunturistas e fitoterapeutas. São Paulo: Roca; 1996.
- Moskowitz MH. Cannabis medicinal. Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2021.
- Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease: successes and failures. *FEBS J.* 2013;280(9):1918-43.
- Ross RA. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol.* 2003;140:790-801.
- Russo E, A tale of Xvjo cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 16. 2006;66(2):234-46.
- Wang J, Zhang J, Gao Y, Chen Y, Duanmu C, Liu J. Electroacupuncture Alleviates Hyperalgesia by Regulating CB1 Receptor of Spinal Cord in Incisional Neck Pain Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:5880690.
- Zhang H, He W, Hu XF, Li YZ, Liu YM, Ge WQ, et al. Electroacupuncture reduces visceral pain via cannabinoid CB2 receptors in a mouse model of inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:861799.
- Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology.* 2014;120(2):482-503.