

***Cannabis sativa sp.* como adjuvante no manejo de dores orofaciais: Revisão narrativa**

Cannabis sativa sp. as an adjunctive therapy in orofacial pain's treatment: Narrative review

Cannabis sativa sp. como coadyuvante en el manejo del dolor orofacial: Revisión narrativa

Recebido: 17/06/2023 | Revisado: 29/06/2023 | Aceitado: 01/07/2023 | Publicado: 05/07/2023

Estéfane Sobral Campos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8641-5083>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: estefanesobral.28@gmail.com

Lucas Fonseca Carvalho Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9899-8160>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: lucasfcad@hotmail.com

Caian Dourado Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1219-0230>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: caiandourado@hotmail.com

Marcela Santos Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6147-5462>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: marcela15.ms@gmail.com

Valéria Pinto dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-3622>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: valeriasantos2807@gmail.com

Lucas Alves da Mota Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8261-1504>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: lucassantana.pat@gmail.com

Sara Juliana de Abreu de Vasconcellos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0922-6738>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: sarajulianad@yahoo.com.br

Resumo

A planta *Cannabis sativa sp.* é conhecida pelos seus potenciais terapêuticos há pelo menos 5.000 anos, como relata a primeira farmacopeia da humanidade, a Pen-ts'ao ching. Porém, em meados da década de 1960, a expansão neocolonial dos Estados Unidos da América (EUA) se utilizou da sua proibição para poder segregar povos originários (indígenas e quilombolas) que a tinham como parte da sua medicina e cultura. Em paralelo à proibição, a medicina baseada em evidência se encarregou de trazer à tona resultados que corroboravam com a eficácia do uso da planta em diversos tipos de patologias. Muitas destas, cujos tratamentos convencionais mostravam-se escassos, além de bastante associados a efeitos colaterais e resistência terapêutica. Isso fez com que a *Cannabis* fosse cada vez mais estudada e utilizada, inclusive em pacientes odontológicos, na tentativa de tratar a sintomatologia da dor orofacial. Tal patologia está diretamente ligada à odontologia, englobando condições dolorosas em região extra e intraoral. Diante disso, o objetivo deste trabalho é pesquisar artigos científicos obtidos nos bancos de dados eletrônicos, sem limite temporal, que tratavam da utilização de formulações contendo extrato de *Cannabis* na odontologia. Traz-se então evidências que justifiquem a possibilidade do seu uso por profissionais dentistas, como um possível caminho para tratamentos das dores orofaciais não responsivas aos tratamentos convencionais já existentes.

Palavras-chave: Dor; Dor facial; Odontologia; *Cannabis*; Canabidiol.

Abstract

The plant *Cannabis sativa sp.* is known by its therapeutic potentials at least 5.000 year ago, as says the first humanity's pharmacopoeia, the Pen-ts'ao ching. However, by the mid 60's, USA's neocolonial expansion used its prohibition to be able to segregate native peoples (indigenous peoples and africans) who had it as part of their medicine and culture. In parallel with the prohibition, evidence-based medicine was in charge of bringing to light results that corroborated the effectiveness of plant's use in numerous pathologies. Many of these whose conventional treatments were scarce, in addition to being quite associated with side effects and therapeutic resistance. This has made *Cannabis* increasingly studied and used, including in dental patients, in an attempt to treat orofacial pain symptoms. Such pathology is directly linked to dentistry, encompassing painful conditions in the extra and intraoral region. In view of

this, the objective of this work is to search for scientific articles, without time limit, which dealt with the use of formulations containing Cannabis extract in dentistry. Evidences are then presented to justify the possibility of its use by dental professionals, as a possible way to treat orofacial pain unresponsive to existing conventional treatments. The objective of this work is to search for scientific articles obtained from Google Scholar, Scientific Electronic Library (Scielo), PubMed and CAPES journals, without time limit, dealing with the use of formulations containing Cannabis extract in dentistry. Evidences are then presented to justify the possibility of its use by dental professionals, as a possible way to treat orofacial pain unresponsive to existing conventional treatments.

Keywords: Pain; Facial pain; Dentistry; Cannabis; Canabidiol.

Resumen

La planta Cannabis sativa sp. se conoce por su potencial terapéutico desde hace al menos 5.000 años, como se informó en la primera farmacopea de la humanidad, el Pen-ts'ao ching. Sin embargo, a mediados de la década de 1960, la expansión neocolonial de EEUU utilizó su prohibición para poder segregar a los pueblos originarios (pueblos indígenas y quilombolas) que la tenían como parte de su medicina y cultura. Paralelamente a la prohibición, la medicina basada en evidencias se encargó de sacar a la luz resultados que corroboraran la efectividad del uso de la planta en diversos tipos de patologías. Muchos de estos cuyos tratamientos convencionales eran escasos, además de estar bastante asociados a efectos secundarios y resistencia terapéutica. Esto ha hecho que el Cannabis sea cada vez más estudiado y utilizado, incluso en pacientes dentales, en un intento de tratar los síntomas del dolor orofacial. Dicha patología está directamente ligada a la odontología, englobando condiciones dolorosas en la región extra e intraoral. En vista de ello, el objetivo de este trabajo es realizar una búsqueda de artículos científicos obtenidos de revistas Google Scholar, Scientific Electronic Library (Scielo), PubMed y CAPES, sin límite de tiempo, que traten sobre el uso de formulaciones que contienen extracto de Cannabis en odontología. Luego se presentan evidencias para justificar la posibilidad de su uso por profesionales de la odontología, como una posible forma de tratar el dolor orofacial que no responde a los tratamientos convencionales existentes. El objetivo de este trabajo es buscar artículos científicos, sin límite de tiempo, que traten sobre el uso de formulaciones que contienen extracto de Cannabis en odontología. Luego se presentan evidencias para justificar la posibilidad de su uso por profesionales de la odontología, como una posible forma de tratar el dolor orofacial que no responde a los tratamientos convencionales existentes.

Palabras clave: Dolor; Dolor facial; Odontología; Cannabis; Canabidiol.

1. Introdução

A dor orofacial é um fenômeno que acomete quase 25% da população mundial, sendo considerada uma das dores mais incapacitantes. Ela pode variar de uma simples dor intraoral, como a dor de dente, até as mais complexas, como dor miofascial, dor na articulação temporomandibular (ATM), dores por lesões dos nervos cranianos, dor orofacial idiopática e dores orofaciais que mimetizam outras etiologias de dor (como a enxaqueca) (Matsuka, 2021; de Siqueira et al., 2009). Comumente, a dor acaba por interferir diretamente na qualidade de vida e no fluxo de diversas doenças, sendo necessário o uso de polifarmácia, o que pode acarretar efeitos colaterais devido ao abuso de analgésicos, como os opióides (McDonough et al., 2014).

Recentemente, o mundo voltou o seu olhar para as inovações e mudanças científicas relacionadas ao potencial terapêutico que a planta *Cannabis sativa* sp. vem apresentando no tratamento sintomático da dor. Os estudos mais recentes mostram a interação que os princípios ativos presentes na planta, principalmente o Δ^9 -tetraidrocannabinol (Δ^9 -THC) e o Canabidiol (CBD), possuem nos sistemas fisiológicos envolvidos com a sinalização, condução e modulação da dor. Essas substâncias atuam no Sistema Endocanabinoide, um complexo sistema envolvido na homeostase do corpo humano, ativando os seus receptores canabinoides tipo 1 e 2 (CB1 e CB2 receptores) (Romero-Sandoval et al., 2018).

Dessa maneira, temos na planta uma importante promessa para o tratamento da dor orofacial, seja como adjuvante à terapia convencional, seja como tratamento de primeira escolha. O objetivo é a redução da quantidade de medicamentos prescritos para o controle algíco, com conseqüente redução de conhecidos efeitos colaterais das terapias alopáticas convencionais, buscando sempre uma melhor qualidade de vida para o paciente (McDonough et al., 2014).

2. Metodologia

Este artigo de revisão narrativa foi desenvolvido em maio de 2023, baseado em estudos e pesquisas na literatura, de acordo com as especificações de Rother, 2007. Objetivou-se analisar os trabalhos existentes sobre o uso terapêutico da Cannabis no tratamento das dores orofaciais. Para isso, foram examinadas as seguintes bases de dados: MEDLINE/Pub-med, periódico CAPES, biblioteca Scielo e Google Acadêmico. Os descritores utilizados na busca e seleção dos artigos foram “cannabis”, “canabidiol”, “dor”, “dor facial”, “odontologia”.

Como critérios de inclusão foram selecionados trabalhos científicos de revisões sistemáticas, revisão bibliográfica, ensaios clínicos randomizados, meta-análise, relatos de caso e monografias, publicados em português, inglês e espanhol que abordassem o uso da Cannabis sativa como intervenção terapêutica em dores orofaciais, sem limite temporal. Foram excluídos estudos duplicados e repetidos em bases de dados e que envolviam o uso de Cannabis com outras condições patológicas diferentes de dor.

A revisão narrativa proporcionou a divisão da discussão deste artigo nas seguintes categorias: Cannabis sativa sp., fisiopatologia da dor e dor orofacial, sistema endocanabinoide e as dores orofaciais.

3. Resultados e Discussão

3.1 Cannabis sativa sp.

A *Cannabis sativa sp.*, também conhecida como maconha, liamba, banzo, prensado, skunk, soltinha etc., é uma planta angiosperma, capaz de produzir flores, sementes e frutos (Small & Cronquist, 1976). Seus registros arqueológicos mais antigos associados às civilizações humanas são datados de cerca de 2.500 anos antes de Cristo, quando arqueólogos encontraram fósseis de vestígios vegetais em cachimbos, em uma região no oeste da China (Li, 1974). O primeiro registro escrito do uso terapêutico dessa planta está presente na mais antiga farmacopeia da humanidade, a *Pen-ts'ao ching*, datada do século primeiro do calendário Gregoriano. Nesta enciclopédia farmacológica, a Cannabis possuía indicação para o tratamento de patologias do trato reprodutivo feminino, malária, reumatismo, dentre diversas outras doenças, inclusive dor (Hou, 1977).

Apesar de EUA terem criado e difundido no século XX uma falsa propaganda contra a planta, na tentativa de criminalizar os povos minoritários que faziam uso cultural e ritualístico da mesma (africanos e latino-americanos), a ciência desenvolveu diversas pesquisas em paralelo ao contexto proibicionista (Musto, 1972). Seus princípios ativos começaram a ser descobertos, quando os bioquímicos Gaoni e Mechoulam (1964), conseguiram isolar pela primeira vez o composto mais enigmático da planta: o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC). Hoje já são conhecidos mais de 179 canabinoides presentes na Cannabis, como o Canabidiol (CBD) e o Canabinol (CBN), ambos com potenciais terapêuticos já conhecidos (Tanney et al., 2021).

O primeiro receptor endógeno responsável por se ligar ao composto da maconha foi descoberto em 1990. Foi descrito como um tipo de receptor acoplado à proteína G inibitória, denominado Receptor Canabinoide tipo 1 (CB1). Os pesquisadores referem-no como um dos neuromoduladores mais abundantes do Sistema Nervoso Central (SNC), presente em grandes concentrações em regiões do hipocampo, gânglios da base, córtex, cerebelo, dentre diversas outras regiões do SNC. O Receptor Canabinoide tipo 2 (CB2) também foi descoberto, porém, com mais abundância em células do Sistema Nervoso Periférico e Sistema Imunológico (Matsuda et al., 1990).

Todos os ligantes, receptores e sinalizações envolvidos com tais substâncias foram denominados de Sistema Endocanabinoide (SEC), um sistema capaz de regular todas as respostas orgânicas humanas. Esse sistema está envolvido na modulação de diversos outros receptores acoplados à proteína G, como GPR3 (reprodução), GPR6 (crescimento neuronal), GPR12 e GPR 119 (metabolismo energético), GPR18 (resposta inflamatória), GPR30 (reprodução/cardiovascular), GPR55

(osteogênese). Além destes, o SEC também exerce controle sobre os receptores opioides (Mi e Delta, predominantemente), envolvidos com a condução e percepção dos estímulos algícos (Pertwee et al., 2010).

O ligante endógeno N-Araquidonoiletanolamina (AEA - Anandamida) é uma outra molécula que foi encontrada e que é essencial para a compreensão do SEC (DEVANE et al., 1992). Este neurotransmissor produzido pelo corpo humano, assim como o THC produzido pela Cannabis, se liga ao receptor CB1, desencadeando suas cascatas de ativação. Outra molécula endógena foi descoberta logo em seguida, o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), com concentração plasmática cerca de 170 vezes maior que a Anandamida, porém com afinidade 10 vezes menor pelo receptor CB1 (Cluny et al., 2010).

O mecanismo de ação dos receptores Canabinoides ocorre de maneira retrógrada. Quando o terminal sináptico é hiperestimulado, como em um quadro algíco inflamatório, o terminal pós-sináptico sintetiza e libera à montante Anandamida e 2-AG, que se conectam nos receptores canabinoides presentes no terminal pré-sináptico. Após a ativação, ocorre a abertura de canais de potássio e o fechamento de canais de cálcio, o que gera uma hiperpolarização, diminuindo então sua excitabilidade. Essa mesma ativação dos receptores canabinoides pode ser feita através de ligantes canabinoides exógenos, como o THC presente na maconha ou a partir de canabinoides sintéticos. Isso demonstra seu incrível potencial na modulação das respostas neuronais (Wilson & Nicoll, 2002).

3.2 Fisiopatologia da dor e dor orofacial

De acordo com Associação Internacional para o estudo da Dor (IASP), a dor é definida como “uma sensação emocional e sensitiva desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (De Santana et al., 2020). A dor possui uma modalidade essencial à vida humana, já que fornece um rápido aviso ao sistema nervoso, através do acionamento da via nociceptiva. Fisiologistas diferenciam os termos nociceção e dor, sendo o primeiro determinado como um mecanismo fisiológico no qual sinais a estímulos nocivos percorrem até o sistema nervoso central (SNC), resultando na ativação de receptores sensoriais. Já o segundo, trata-se de um significado mais subjetivo desse acionamento, tendo uma maneira mais individualizada, a depender dos critérios emocionais e cognitivos do indivíduo. (Buffon, 2017; Fein, 2009).

As dores orofaciais podem ser determinadas pelas dores da cavidade oral, como também as musculoesqueléticas e neuropáticas. Elas abrangem a região abaixo da linha orbitomeatal, anterior ao pavilhão auricular e acima do pescoço. Entretanto, essas limitações entre face e cabeça trazem confusões na alusão da dor, já que ambas são comumente inervadas pelo nervo responsável por toda essa região, o trigêmeo. Isso gera uma semelhança nos mecanismos de transmissão da dor dos segmentos periféricos para o central. Dessa maneira, existe uma íntima relação clínica entre dor orofacial e cefaleia, relatada por 60% dos pacientes com esse tipo de dor. (Badel et al. 2019).

A Classificação Internacional de Dor Orofacial (ICOP) publicou em 2020 uma classificação ampla para dor orofacial: dor orofacial atribuída a distúrbios de estrutura dentoalveolares e anatômicas relacionadas, dor miofascial, dor na articulação temporomandibular (ATM), dor atribuída a lesão ou doença nos nervos cranianos, dores que se assemelham a apresentações de cefaleias primárias e dor orofacial idiopática). Dentre as dores gerais, a prevalência da dor orofacial é descrita entre 16,1 e 33,2%, com ênfase em disfunções temporomandibulares dolorosas, neuralgia do trigêmeo e cefaléia primária. Isso acarreta diminuição na qualidade de vida, problemas envolvendo o sono e perdas de capacidade funcional (Ananthan & Benoliel, 2020; Conti et al., 2022).

3.3 Sistema endocanabinoide e as dores orofaciais

O sistema endocanabinoide se torna crucial no manejo das dores orofaciais, tendo como alvo seus receptores Canabinoides CB1 e CB2, seus ligantes endógenos – AEA e 2-AG –, suas enzimas de degradação desses ligantes e a sua ativação através dos fitocanabinoides ou dos canabinoides sintéticos (Starowicz & Finn, 2017).

Estudos pré-clínicos comprovam que o SEC participa das vias nociceptivas, sendo já comprovado a presença de receptores do tipo CB1 envolvidos na inibição da transdução do estímulo álgico. Além disso, os receptores CB2 presentes nas células do sistema imune auxiliam na redução da liberação de citocinas inflamatórias, imunomodulando a ativação da nocicepção (Starowicz & Finn, 2017; Ferreira, 2022).

Alguns estudos que utilizaram spray à base de Cannabis para tratamento sintomático de Dor Neuropática, por via mucosa oral, com concentração 1:1 de THC e CBD (Sativex®), comparando com placebo, observou-se melhora na avaliação da dor neuropática após lesão periférica tanto do uso do spray isoladamente, quanto associado a outros medicamentos analgésicos, demonstrando eficácia nos casos de esclerose múltipla com dor neuropática refratária a outras terapias (Maldonado et al., 2016)

Evidências comprovam que o dronabinol, um fármaco contendo THC sintético, possui ação analgésica. Esse composto ativa os receptores CB1 e CB2 no cérebro, minimizando os sintomas da dor neuropática associada à esclerose múltipla (Campos & Schwingel, 2023).

Por meio, do uso da palmitoiletanolamida (PEA), um ácido graxo produzido pelo organismo (encontrado também em alimentos como ovos, leite, amendoim e grão de soja) é possível ativar o SEC, gerando a redução de sintomas álgicos. Nos estudos avaliados, o PEA se mostrou mais eficaz que o ibuprofeno no tratamento da Disfunção Têmporo Mandibular (DTM) e da Síndrome da Boca Ardente (Tambeli et al., 2023).

3.3.1 Síndrome da Boca Ardente

A síndrome da boca ardente (SBA) é uma condição patológica referida como a sensação de queimação na cavidade oral, sem lesão mucosa associada, de etiologia indefinida. Comparou-se, através de uma imuno-histoquímica, a localização do Receptor Transitório do canal Vanilóide Tipo 1 (TRPV1), responsável por sensações de queimação, e dos receptores CB1 e CB2 no epitélio lingual saudável e suas alterações nos pacientes com SBA. Observou-se nestes um aumento da quantidade de receptores TRPV1, corroborando com a sua associação no sintoma de queimação. Também foi visto a diminuição de receptores CB1 e aumento de CB2 em células epiteliais da língua, indicando uma possível correlação na expressão de TRPV1 com as alterações no sistema endocanabinoide (Cunha et al., 2019; Borsani et al., 2014).

3.3.2 Neuralgia do trigêmeo

A Neuralgia do trigêmeo (NT) é definida como “um distúrbio caracterizado por dor recorrente unilateral, breve, tipo choque elétrico, abrupta no início e no término, limitada a distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo e desencadeada por estímulos inócuos” Essa alteração na função do nervo trigêmeo gera incapacitação e perda da qualidade de vida do paciente (Araya et al., 2020).

A principal etiologia desse tipo de dor decorre da compressão neurovascular na zona de entrada da raiz do nervo trigêmeo. Porém, sugere-se outras etiologias distintas como causa de tal condição. Tem como terapêutica de primeira linha o uso do anticonvulsivante carbamazepina, também usado em dores neuropáticas de outras origens. No entanto, essa droga está associada a reações adversas que limitam seu uso por longos períodos. Por isso, torna-se imprescindível novas abordagens para o tratamento (Araya et al., 2020).

Uma revisão retrospectiva avaliou 42 prontuários de pacientes com NT que fizeram uso de composto contendo Cannabis por via oral (com proporções iguais de THC e CBD). Observou-se que 81% dos pacientes apresentaram melhora sintomática. Além disso, dos pacientes que usaram a cannabis associada a opioides, 50% relataram uma redução no consumo dos últimos (Mechtler et al., 2019).

Um relato de caso retratou um paciente portador de Esclerose múltipla (EM) e NT – condições comumente associadas em pacientes com EM. Foi iniciado o uso de spray oromucoso à base de fitocanabinoides (Nabiximols – THC:CBD 1:1), protocolo validado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Observou-se redução significativa na espasticidade e nos sintomas de incontinência urinária, bem como melhora na autonomia da marcha, anteriormente comprometida. Contudo, o ponto crucial desse estudo observacional foi o fato de o paciente ter tido, concomitantemente à melhora sintomática da EM, uma resolução total dos sintomas relacionados NT, não necessitando de terapias adicionais (Gajofatoo, 2016).

3.3.3 Bruxismo, DTM e as dores miofasciais.

O Bruxismo é definido como uma atividade repetitiva dos músculos da mastigação, provocando o ranger dos dentes com projeções para frente ou para os lados. Tal condição involuntária e deletéria é considerada como uma manifestação temporomandibular, distúrbio do sono ou um distúrbio comportamental comumente associado ao estresse e a ansiedade (Golanska et al., 2021; Vladutu et al., 2022). Os principais sinais associados ao bruxismo como fadiga, dores miofasciais, dores mastigatórias e distúrbios do sono estão relacionados também à DTM. Nesta última o paciente ainda pode apresentar outros sintomas como dores articulares, contratura muscular, ruídos articulares, remodelamento articular e cefaleia. (Santos, 2018; Vladutu et al., 2022).

O Sistema endocanabinoide é responsável por modular o controle fisiológico e comportamental associado à ansiedade, a ação dos canabinoides no controle desta e na conseqüente melhoria dos sintomas associados de bruxismo e distúrbios do sono. (Campos & Schwingel, 2023).

Em um ensaio clínico com 60 pacientes que se apresentavam com DTM e dores miofasciais, decorrentes do bruxismo, avaliou-se o efeito miorrelaxante e analgésico do CBD. Foram realizadas aplicações tópicas de uma pomada com formulação contendo CBD em metade dos pacientes, enquanto na outra metade foi aplicado o placebo, ambos sobre o músculo masseter. Como resultado, o grupo que utilizou a pomada à base de Cannabis, quando comparado ao grupo placebo, teve uma diminuição significativa na avaliação da contração muscular, como também nos níveis médios de dor envolvendo músculos massetéricos. (Nitecka-Buchta et al., 2019).

4. Conclusão

O presente trabalho de revisão narrativa pôde observar como os canabinoides derivados da maconha atuam no alívio das dores orofaciais, por meios de mecanismos envolvendo os receptores CB1 e CB2, com modulação da dor e da inflamação, além da possibilidade de interações com opioides, potencializando a ação analgésica e diminuindo os casos refratários.

A carência de uma legislação que abranja as terapias da medicina canabinoide em nosso país se torna um obstáculo para a produção de mais ensaios clínicos e protocolos baseados em evidência científica. É necessário mudanças nas políticas públicas de criminalização e saúde, no intuito de diminuir o preconceito sobre a planta, gerando mais acessibilidade para pacientes que necessitam da terapia canábica. Pois, observa-se que tais indivíduos são geralmente conduzidos à polifarmácia com elevados custos terapêuticos, sujeitos a sintomas refratários e importantes efeitos colaterais. Dessa forma, é de perspectiva a sugestão de novos ensaios clínicos randomizados controlados, visto que se trata de uma temática que oferece demanda e que pode trazer contribuições importantes para o bem-estar e saúde da população.

Referências

- Ananthan, S., & Benoliel, R. (2020). Chronic orofacial pain. *Journal of Neural Transmission*, 127, 575-588.
- Araya, E. I., Claudino, R. F., Piovesan, E. J., & Chichorro, J. G. (2020). Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects. *Current neuropharmacology*, 18(2), 109-119.
- Badel, T., Zadravec, D., Bašić Kes, V., Smoljan, M., Kocijan Lovko, S., Zavoreo, I., ... & Anić Milošević, S. (2019). Orofacial pain—diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Clinica Croatica*, 58(Supplement 1), 82-89.
- Borsani, E., Majorana, A., Cocchi, M. A., Conti, G., Bonadeo, S., Padovani, A., ... & Rodella, L. F. (2014). Epithelial expression of vanilloid and cannabinoid receptors: a potential role in burning mouth syndrome pathogenesis.
- Buffon, A. C. (2017). Efeito do sistema endocanabinoide na ação anti-hiperalgésica da gabapentina em modelo animal de dor neuropática induzida por ligadura parcial do nervo isquiático. *Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde*.
- Campos, J. L. S., & Schwingel, R. A. (2023). O Uso de canabidiol como estratégia terapêutica para doenças inflamatórias e analgesia na odontologia. *Revista Mato-grossense de Odontologia e Saúde*, 1(1), 28-38.
- Cluny, N. L., Vemuri, V. K., Chambers, A. P., Limebeer, C. L., Bedard, H., Wood, J. T., ... & Sharkey, K. A. (2010). A novel peripherally restricted cannabinoid receptor antagonist, AM6545, reduces food intake and body weight, but does not cause malaise, in rodents. *British journal of pharmacology*, 161(3), 629-642.
- Conti, P. C. R., Gonçalves, D. A. D. G., Conti, A. C. D. C. F., Cunha, C. O., Rubira, C. M. F., Costa, D. M. F., ... & Costa, Y. M. (2022). Classificação Internacional de Dor Orofacial, primeira edição (ICOP). *Headache Medicine*, 13(1), 3-97.
- DeSantana, J. M., Perissinotti, D. M. N., Oliveira Junior, J. O. D., Correia, L. M. F., Oliveira, C. M. D., & Fonseca, P. R. B. D. (2020). Definição de dor revisada após quatro décadas. *BrJP*, 3, 197-198.
- de Siqueira, J. T. T., & Teixeira, M. J. (2009). Dores orofaciais: diagnóstico e tratamento. *Artmed Editora*.
- Devane, W. A., Hanuš, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., ... & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946-1949.
- Fein, A. (2009). *Nociceptors: the cells that sense pain*. Nociceptors.
- Ferreira, T. B. S. (2022). O uso da cannabis para o tratamento da dor orofacial: revisão de literatura.
- Gajofatto, A. (2016). Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 8, 64-65.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American chemical society*, 86(8), 1646-1647.
- Golanska, P., Saczuk, K., Domarecka, M., Kuć, J., & Lukomska-Szymanska, M. (2021). Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome—Aetiology and Biopsychosocial Modulation. A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15), 7807.
- Hou, J. P. (1977). The development of Chinese herbal medicine and the Pen-ts' ao. *The American Journal of Chinese Medicine*, 5(02), 117-122.
- Li, H. L. (1974). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic botany*, 28(4), 437-448.
- Maldonado, R., Baños, J. E., & Cabañero, D. (2016). The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*, 157, S23-S32.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564.
- Matsuka, Y. (2022). Orofacial Pain: Molecular Mechanisms, Diagnosis, and Treatment 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4826.
- McDonough, P., McKenna, J. P., McCreary, C., & Downer, E. J. (2014). Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 55, 72-78.
- Mechtler, L., Hart, P., Bargnes, V., & Saikali, N. (2019). Medical Cannabis Treatment in Patients with Trigeminal Neuralgia (P5. 10-020).
- Musto, D. F. (1972). The marihuana tax act of 1937. *Archives of General Psychiatry*, 26(2), 101-108.
- Natalia, G. R. C., & Thanízia, R. V. (2019). Síndrome da boca Ardente. *Uniube*, 2019/2.
- Nitecka-Buchta, A., Nowak-Wachol, A., Wachol, K., Walczyńska-Dragon, K., Olczyk, P., Batoryna, O., ... & Baron, S. (2019). Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patients with TMD: a randomized, double-blind trial. *Journal of clinical medicine*, 8(11), 1886.
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P. H., Di Marzo, V., Elphick, M. R., ... & Ross, R. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacological reviews*, 62(4), 588-631.
- Romero-Sandoval, E. A., Fincham, J. E., Kolano, A. L., Sharpe, B. N., & Alvarado-Vázquez, P. A. (2018). Cannabis for chronic pain: challenges and considerations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(6), 651-662.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm*, 20(2).
- santos, L. G. A. (2018). Associação entre o bruxismo do sono e DTM muscular: implicações e terapêuticas.
- Small, E., & Cronquist, A. (1976). A practical and natural taxonomy for Cannabis. *Taxon*, 405-435.

- Starowicz, K., & Finn, D. P. (2017). Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. *Advances in Pharmacology*, 80, 437-475.
- Tambeli, C. H., Martins, G. A., Barbosa, S. L., & Machado, T. T. (2023). Abordagem integrativa do uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais. *BrJP*.
- Tanney, C. A., Backer, R., Geitmann, A., & Smith, D. L. (2021). Cannabis glandular trichomes: a cellular metabolite factory. *Frontiers in Plant Science*, 1923.
- Vlăduțu, D., Popescu, S. M., Mercuț, R., Ionescu, M., Scriecișu, M., Glodeanu, A. D., ... & Mercuț, V. (2022). Associations between bruxism, stress, and manifestations of temporomandibular disorder in young students. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), 5415.
- Wilson, R. I., & Nicoll, R. A. (2002). Endocannabinoid signaling in the brain. *science*, 296(5568), 678-682.