

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIA DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO ODONTOLOGIA

Isabelle Aparecida Monteiro Fernandes

**USO DE CANABINÓIDES PARA TRATAMENTO DE DOR OROFACIAL E
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

FLORIANÓPOLIS

2023

Isabelle Aparecida Monteiro Fernandes

**USO DE CANABINÓIDES PARA TRATAMENTO DE DOR OROFACIAL E
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Beatriz Dulcineia Mendes de Souza
Coorientadora: MSc Adriana Battisti Archer

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Fernandes, Isabelle Aparecida Monteiro
Uso de canabinoides para tratamento de dor orofacial e
disfunção temporomandibular: Uma revisão de literatura /
Isabelle Aparecida Monteiro Fernandes ; orientador,
Beatriz Dulcineia Mendes de Souza, coorientador, Adriana
Battisti Archer , 2023.
74 p.

2. Dor orofacial . 3. Disfunção Temporomandibular. 4.
Tratamento. 5. Canabinoides. I. de Souza, Beatriz
Dulcineia Mendes. II. Archer , Adriana Battisti . III.
Universidade Federal de Santa Catarina. . IV. Título.

Isabelle Aparecida Monteiro Fernandes

Uso de canabinoides para tratamento de Dores Orofaciais: uma revisão de literatura

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Cirurgião-Dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia

Florianópolis, 16 de maio de 2023.

Prof. Glaucia Zimmermann

Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Beatriz Dulcineia Mendes de Souza Dra.

Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Ana Paula Braghni

Avaliadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Lígia Figueiredo Valesan

Avaliadora

Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a *DEUS*. Ele que é meu refúgio e minha fortaleza em todos os momentos, sendo eles bons ou ruins, meu pai amado sempre esteve comigo. Além disso, me deu meu maior presente: minha vida.

Aos meus amados *pais* que são minha fonte de alegria e segurança. Desde criança os admiro por suas atitudes. Minha *mãe Gisele* sempre deu tudo de si para ajudar o próximo e nunca pediu nada em troca. Meu *pai Andrei* nunca desistiu de lutar até mesmo quando tudo parecia estar perdido. Essas são as pessoas que mais me apoiam e confiam em mim. Os valores que carrego são frutos do ensinamento de meus pais. Todos os meus passos são pensados para retribuir todo amor que recebo deles. Eles são meus melhores amigos.

Ao meu *namorado Caio*, por me apoiar e incentivar durante todo o tempo que passamos juntos. Seu caráter e perseverança me inspiram. Durante a reta final deste trabalho, ele me apoiou durante muitas horas na biblioteca.

Aos meus *avós*, por terem participado da minha criação enquanto meus pais trabalhavam. Em especial, gostaria de agradecer minha *avó Nilda*, pois ela foi um dos motivos de interesse em pesquisar sobre o tema do meu trabalho, e aos demais membros de minha família, em especial minhas primas *Ana Clara e Manoela* que são minhas melhores amigas. Aos meus tios e tias por sempre dizerem palavras de carinho.

Aos meus amigos *Renata e Daniella*, em especial *Rodrigo e Tainá* que me acolheram no início da faculdade, nunca esquecerei a nossa primeira risada. Eles são mais do que amigos, considero minha família. Aos *meus amigos* de fora da Odontologia, por sempre me apoiarem e darem suporte. E aos *pacientes, funcionários e professores* por estarem presentes nessa jornada. Todas essas pessoas ensinaram algo para mim, e isso eu valorizo muito em minha vida.

À minha *orientadora Beatriz* por ser uma inspiração para mim. Além de ser excelente profissional, também é uma pessoa com coração puro e sempre tenta ajudar as pessoas sem julgamentos. Sempre lembrarei com muito carinho e tentarei seguir seus passos. Desde a época do Pet Odonto-fono, sempre repassou muitos conhecimentos que vão além da odontologia, sou muito grata por todo aprendizado. Assim como à minha *coorientadora Adriana* por sempre me tratar com muito acolhimento. Suas palavras me acalmaram em vários momentos durante o trabalho. Gostaria de agradecer por toda paciência durante esta etapa, sem esquecer das *convidadas para banca examinadora*, por aceitarem meu convite. Mesmo com a vida cheia de tarefas, dedicaram tempo para avaliar esse trabalho.

RESUMO

A dor orofacial é considerada um problema de saúde pública devido ao aumento da quantidade de pessoas com essa condição e por afetar demasiadamente a qualidade de vida das pessoas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso de canabinoides para tratamento de Dor Orofacial e DTM. O levantamento bibliográfico inicial incluiu artigos publicados em revistas, assim como livros, dissertações e outras publicações científicas. Para realização da pesquisa sobre o tema principal do trabalho, foi feita uma busca por artigos científicos na base de dados PubMed. Para isso, foi elaborada uma chave de busca com os seguintes descritores: “Facial Pain”, “Temporomandibular Joint”, “Therapeutics”, “Treatment Outcome” e “Cannabinoids”. A partir dessa busca, obteve-se 27 artigos. Destes, 10 foram relevantes para o trabalho, pois passaram pelos critérios de inclusão e exclusão. A maioria dos estudos mostrou relevância para o uso de canabinoides no tratamento da dor orofacial e DTM. As condições mais investigadas foram a DTM muscular, a inflamação na articulação temporomandibular (ATM) e a dor neuropática. Apesar de existir crescimento do número de estudos sobre o uso de canabinoides para tratamento de dores em geral, ainda existe certa escassez de estudos para dor orofacial e DTM. Além disso, dos estudos que já existem boa parte foram realizados em animais, porém pode-se supor que é uma terapia promissora principalmente porque gera poucos efeitos adversos. Então, mais pesquisas são necessárias para explorar e fundamentar o papel terapêutico dos canabinoides no contexto da dor e inflamação na Dor Orofacial e DTMs.

Palavras-chave: Dor Orofacial. Disfunção Temporomandibular. Tratamento. Canabinoides.

ABSTRACT

Orofacial pain is considered a public health problem due to the increase in the number of people with this condition and because it greatly affects people's quality of life. Therefore, the objective of this work was to carry out a literature review on the use of cannabinoids for the treatment of Orofacial Pain and TMD. The initial bibliographic survey included articles published in journals, as well as books, dissertations and other scientific publications. To carry out the research on the main theme of the work, a search for scientific articles was carried out in the PubMed database. For this, a search key was elaborated with the following descriptors: "Facial Pain", "Temporomandibular Joint", "Therapeutics", "Treatment Outcome" and "Cannabinoids". From this search, 27 articles were obtained. Of these, 10 were relevant to the study, as they passed the inclusion and exclusion criteria. Most studies showed relevance for the use of cannabinoids in the treatment of orofacial pain and TMD. The most investigated conditions were muscular TMD, temporomandibular joint (TMJ) inflammation and neuropathic pain. Despite the growth in the number of studies on the use of cannabinoids to treat pain in general, there is still a certain lack of studies on orofacial pain and TMD. In addition, most of the studies that already exist were carried out in animals, but it can be assumed that it is a promising therapy mainly because it generates few adverse effects. So, more research is needed to explore and substantiate the therapeutic role of cannabinoids in the context of pain and inflammation in Orofacial Pain and TMDs.

Keywords: Orofacial pain. Temporomandibular Disorder. Treatment. Cannabinoids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de Metodologia da Revisão de Literatura.....	29
Figura 2 - Maneiras de Classificação da Dor.....	31
Figura 3 - Ilustração sobre as etapas da Fisiopatologia da dor.....	33
Figura 4 - Sensação normal.....	35
Figura 5 - Sensibilização Central.....	35
Figura 6 - As origens dos canabíoides.....	49
Figura 7 - O sistema endocanabinóide.....	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - As 3 subcategorias temporais da dor	26
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos	25
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Português

AEA - *N*-araquidonoiletanolamida/ anandamida

AINES – Anti-inflamatórios não-esteroidais

ATM – Articulação Temporomandibular

BMS/ SBA – Síndrome da Boca Ardente

CID – Classificação Internacional de doenças

CBC - Canabibichromene

CBD – Canabidiol

CBG – Canabigerol

CBR – Receptor canabinoide

DTM – Disfunção Temporomandibular

DON – Dor Orofacial Neuropática

THC - Tetrahydrocannabinol

SNC - Sistema Nervoso Central

SEC – Sistema Endocanabinoide

2-AG - 2- Araquidonoilglicerol

NT - Neurotransmissores

NPH – Neuralgia Pós-Herpética

Inglês

DC/TMD – Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders

IASP – International Association for the Study of Pain

ICOP – International Classification of Orofacial Pain

NOP – Neuropathic Orofacial Pain

RDC/TD – Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular

PIFP – Pain Idiopathic Facial Pain

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	MATERIAIS E METODOS	14
4	REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1	DOR	16
4.1.1	Classificação da dor.....	17
4.1.2	Fisiopatologia da dor.....	20
4.2	DOR CRÔNICA.....	24
4.2.1	Tipos de dores crônicas	25
4.3	DOR CRÔNICA OROFACIAL	25
4.4	DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES (DTMS)	27
4.4.1	Etiologia das DTMs.....	27
4.4.2	Prevalência da Dor orofacial e DTMs	27
4.4.3	Classificação das DTMs	28
4.4.4	Tratamentos para DTMs.....	31
4.5	CANABINOIDES NO CONTROLE DA DOR.....	36
4.5.1	Canabinoides	37
4.5.2	Cannabis sativa.....	38
4.5.3	Fitocannabinoides.....	39
4.5.4	Endocannabinoides.....	40
4.5.5	Sistema Endocanabinoide.....	41
4.5.6	Receptores Canabinoides	43
4.5.7	Administração	44
4.5.8	Indicação e contraindicação	45
4.6	ASPECTOS JURÍDICOS.....	46
4.7	RESULTADOS.....	48
5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXO A – ATA DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO	72

1 INTRODUÇÃO

Desde a história da humanidade e das profissões ligadas à saúde, sempre buscou-se estudar e resolver de forma mais eficiente o que se denomina como “dor”. Segundo a reavaliação da definição de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*), a dor pode ser descrita como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão real ou potencial de tecidos, ou descrita em termos de tais lesões”. Além disso, a nova revisão traz seis notas explicativas incluídas na nova etimologia, as quais, em resumo, enfatizam as questões sobre a subjetividade, a variabilidade da manifestação clínica e os diferentes componentes que determinam a dor (NAJA *et al.*, 2020).

A classificação da dor requer uma completa investigação para que posteriormente seja planejado o tratamento adequado. Durante a investigação, é necessário que algumas características sejam avaliadas: fisiopatologia da dor, tempo de duração, localização/distribuição corporal (FILLINGIM, 2022). De modo geral, a dor pode ser dividida em aguda ou crônica. A aguda tem duração relativamente curta. Já a crônica, expõe uma duração extensa, que varia de três/seis meses a vários anos, sucede, geralmente, de um processo de doença ou está associada a uma lesão já tratada, e manifesta-se de forma contínua ou recorrente (SALVETTI; PIMENTA, 2007).

A dor orofacial afeta questões importantes como a satisfação em viver. A DTM é a condição dolorosa orofacial não odontogênica mais comum. Então, o manejo da dor orofacial e DTM inclui melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Ao longo dos anos que estilo de vida tem total correlação com a interface saúde /doença do indivíduo. Além das terapias convencionais, novas alternativas estão sendo buscadas, A *Cannabis sativa* representa uma fonte interessante de compostos bioativos, incluindo canabinoides não psicoativos, flavonoides e terpenos, muitos dos quais são eficazes na atenuação da intensidade da dor (CRESCENTE *et.al.*, 2022).

Há grande crescimento na produção de artigos e evidências sobre a eficácia do uso de canabinóides em dores em geral. Visto que, através das pesquisas e experimentos houve identificação de dois de seus principais constituintes ativos, os fitocanabinoides: tetrahydrocannabinol delta 9- (THC) e canabidiol (CBD). Além disso, houve a descoberta das relações destes com receptores canabinoides e de substâncias endógenas (endocanabinoide) (PATEL *et al*, 2017).

Existem implicações legais para a aquisição e uso de medicamentos à base de cannabis no Brasil. Uma vez que, é consideravelmente recente a reclassificação dessas receitas de “proscrita” para “de uso controlado” (BRASIL, 2017). Ainda assim, há certa resistência por parte do Estado para fornecimento desses medicamentos aos indivíduos com indicação médica de uso do CBD. Por isso, há a necessidade de recorrer ao Poder Judiciário para obter o remédio. (MELO; SANTOS, 2016).

Desta forma, este trabalho teve como objetivo revisar a literatura em relação ao uso de canabinoides nos tratamentos de dores orofaciais e DTMs, as quais são o tipo de dor orofacial não odontogênica mais comum.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre o uso de canabinoides para o tratamento de Dores orofaciais e DTMs.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Buscar em base de dados, artigos científicos que abordem sobre Dor Orofacial e DTMs;
- b) Compreender os mecanismos do sistema endocanabinoide, bem como a relação com Dor Orofacial e DTMs;
- c) Reunir e indicar os aspectos jurídicos acerca do tema principal em relação ao cirurgião-dentista.

3 MATERIAIS E METODOS

Foi realizada uma revisão de literatura com o objetivo de pesquisar sobre trabalhos que abordassem sobre o uso de canabinoides no tratamento de Dor Orofacial e DTM. Para a primeira parte da revisão de literatura, no período de 2020 a 2023, foi realizada uma busca por publicações que abordassem sobre conceito de dor e suas vertentes, conceito de dor orofacial e DTM, prevalência de dor orofacial e disfunção temporomandibular, mecanismos fisiopatológicos da dor, tratamentos que podem ser realizados, canabinoides, *Cannabis sativa*, receptores canabinoides, aspectos jurídicos para aquisição de medicamentos contendo canabinoides. Essas publicações foram retiradas de livros e artigos científicos nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico.

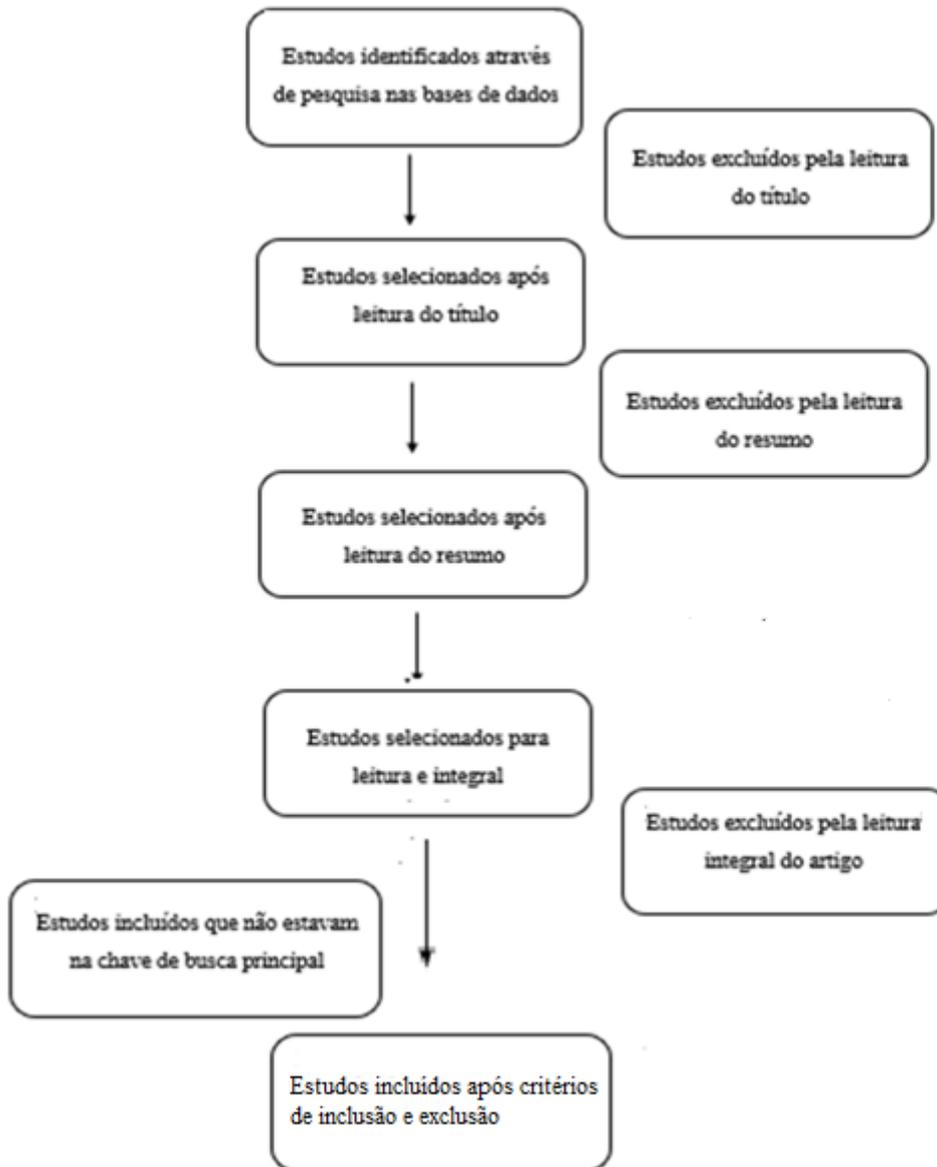
Para a segunda parte da revisão de literatura, a qual teve como objetivo o tema principal do trabalho, o estudo teve como base artigos científicos pesquisados na base de dados PubMed. Para a busca na base de dados, foram utilizados os seguintes Mesh Terms : ‘‘Facial Pain’’, ‘‘Temporomandibular Joint Disorders’’, ‘‘Therapeutics’’, ‘‘Treatment Outcome’’ e ‘‘Cannabinoids’’. Então, a chave de busca ficou no seguinte formato: (‘‘Facial Pain OR Temporomandibular Joint Disorders’’) AND (‘‘Therapeutics OR Treatment Outcome’’) AND (‘‘Cannabinoids’’) esta chave proporcionou 27 resultados entre os anos de 2001 a 2023.

Foram considerados como critérios de inclusão: publicações que abordassem sobre conceito de dor orofacial, DTM, prevalência, mecanismos fisiopatológicos, tratamento, canabinoides, receptores canabinoides. Além disso, publicações de artigos científicos indexados na base de dados desde 2001 a 2023, período desde o primeiro artigo publicado até o mais recente, e não houve restrição quanto ao idioma.

Foram considerados critérios de exclusão: cartas, resumos de congressos, opinião de experts, artigos técnicos, pôsteres, *guidelines* e estudos que não abordavam sobre pelo menos uma subcategoria de DTM e também não falavam sobre dor orofacial e o tratamento com canabidiol ou THC.

Conforme o modelo proposto na Figura 1, o método para obtenção dos resultados do trabalho seguiu uma ordem de execução. Primeiro foram lidos os títulos dos artigos obtidos. Após isso, foram lidos os resumos dos artigos selecionados pós-leitura de títulos. Posteriormente, houve a leitura integral trabalhos selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão. Apenas um estudo foi incluído manualmente.

Figura 1 – Fluxograma de Metodologia da Revisão de Literatura



Fonte: da Autora, 2023.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 DOR

Segundo a definição de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*), trata-se de uma “experiência sensorial e emocional desagradável ou semelhante àquela associada a uma lesão real ou potencial de tecidos, ou descrita em termos de tais lesões”. A definição atual da IASP reconhece que a dor pode estar presente mesmo quando não há dano tecidual, embora a lesão tecidual seja um antecedente comum da dor (RAJA *et. al*, 2020).

A presença de dor em ausência de lesão era um ponto ausente na antiga definição pela IASP. Entretanto, com o passar dos anos, o interesse e o avanço relacionados aos estudos sobre dor propiciaram melhor entendimento sobre as condições e mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Além disso, a questão biopsicossocial tem sido pauta relevante na área da saúde, com isso, foi entendido que o estado emocional pode influenciar diretamente na percepção de dor (SOUZA; BARROS, 2020).

Além dessa descrição, a atual definição de 2020 é complementada por 6 notas explicativas que passam a ser uma lista com itens: 1. A dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada, em graus variáveis, por fatores biológicos, psicológicos e sociais. 2. Dor e nocicepção são fenômenos diferentes. A dor não pode ser determinada exclusivamente pela atividade dos neurônios sensitivos. 3. Através das suas experiências de vida, as pessoas aprendem o conceito de dor. 4. O relato de uma pessoa sobre uma experiência de dor deve ser respeitado. 5. Embora a dor geralmente cumpra um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico. 6. A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar a dor; a incapacidade de comunicação não invalida a possibilidade de um ser humano ou um animal sentir dor (DE SANTANA *et al*, 2020).

Desde 1973, quando surgiu a IASP, os pesquisadores buscam atualizações sobre a identificação, a definição e a classificação de dor. Um dos objetivos principais dessas atualizações é desenvolver critérios para o melhor tratamento na prática clínica ou em pesquisas. Deste modo, o surgimento de novos meios de diagnóstico e a constante renovação dos métodos de tratamento implicam na necessidade eventual da mudança dos conceitos, dando um caráter dinâmico à classificação taxonômica da IASP. Assim, quando um termo ou

definição se distancia de seu objetivo primordial, e se torna alvo de divergência entre os autores, acaba sendo discutido e modificado (MIRANDA; SEDA; PELLOSO, 2016).

É importante ressaltar que existe frequente equívoco ao igualar ‘dor’ à ‘nocicepção’. Tendo em vista que, a nocicepção é, sumariamente, o processo de detecção e codificação de estímulos nocivos. Embora a ciência tenha amplo conhecimento sobre os processos nociceptivos, ainda há carência de teorias concretas sobre como as percepções subjetivas surgem. Dor nociceptiva não se limita à inflamação. Também existe atividade nociceptiva sem lesão (APKARIAN, 2018).

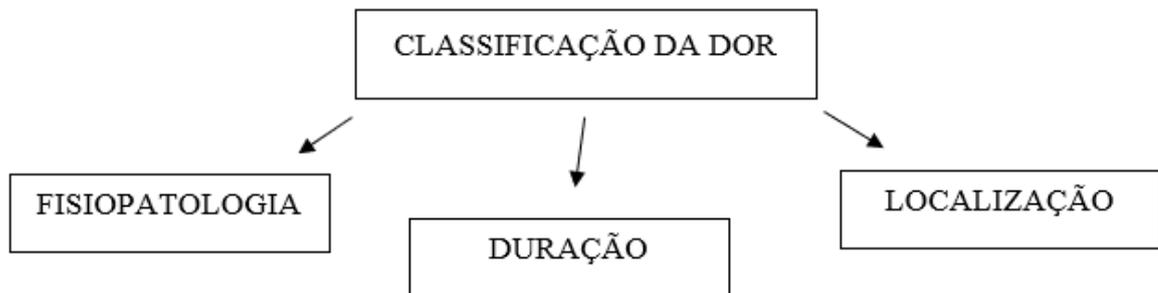
A percepção da dor por humanos ou outros animais requer a capacidade de avaliar o ambiente, formar um julgamento subjetivo sobre as informações nociceptivas recebidas com base em experiências e memórias passadas (APKARIAN, 2018). Então, por possuir um caráter subjetivo, entende-se que algumas pessoas experienciam respostas diferentes a um mesmo estímulo doloroso, e de modo semelhante diante de estímulos de intensidade e natureza distintas. Além disso, podem ocorrer mudanças estruturais no sistema nervoso central provocadas pela dor. Existem processos nociceptivos contínuos na ausência de dor. Essas definições são importantes para ter noção de que a dor por si também é o sinal para proteger o tecido de lesões (FERREIRA, 2009).

Apesar de ser uma experiência desagradável, a dor é uma experiência normal e essencial para a sobrevivência do ser humano. Ela pode ser descrita como detecção/avaliação/percepção do ‘fracasso’ em proteger o corpo de lesões (reais ou potenciais), ou seja, é uma experiência sensorial emocional desagradável. Porém, apesar de ter caráter evolutivo, viver com dor não deve ser normalizado, pois culmina em sofrimento (LOUW *et al*, 2016).

4.1.1 Classificação da dor

Basicamente, a dor pode ser classificada de três formas distintas: 1) de acordo com a fisiopatologia, ou seja, origem ou causa; 2) tempo de duração; 3) localização/distribuição corporal, conforme pode ser observado na Figura 2.

Figura 2 - Maneiras de Classificação da Dor



Fonte: da Autora, 2023.

Os três diferentes mecanismos fisiopatológicos: a) dor nociceptiva; b) dor neuropática; e c) dor nociplástica.

A **dor nociceptiva** é entendida como uma dor real ou potencial ao tecido não neural, proveniente da ativação de nociceptores. Esse tipo de dor está associado às lesões osteomusculares ou ligamentares, costumam ter boa resposta aos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES). Nesse tipo de dor, há dano tecidual demonstrável (osteoartrose, artrite reumatoide, fratura e rigidez muscular na dor lombar inespecífica etc.) (CURATOLO *et.al.*, 2006).

A **dor neuropática** é a dor onde existe lesão ou disfunção de estruturas do sistema nervoso somatossensorial. A presença de sintomas específicos como choque, queimação, agulhadas e dormência, são fundamentais para diagnóstico (BRASIL, 2012). Além disso, a dor neuropática não é responsiva aos AINES (BRASIL, 2012). Esse tipo de dor pode ser classificado como periférica ou central (TREED *et al*, 2019).

A **dor nociplástica** é considerado recente pela IASP. Oriunda da sensibilização do sistema nervoso central, sem anormalidade anatômica significativa para explicar sua severidade. É uma função alterada das vias sensitivas na periferia e sistema nervoso central, que resultam em uma sensibilidade nervosa aumentada. Este tipo de dor é caracterizado por ser mais irradiada do que localizada e está associada a sintomas como a fadiga, dificuldades cognitivas, insônia, ansiedade e depressão. Pode ser exemplificada por dor visceral crônica, cefaleia crônica, **dor orofacial crônica** e dor musculoesquelética crônica (FITZCHARLES *et al*, 2021). Atualmente esse descritor é constantemente associado à “sensibilização central” ou “central”, visto que, a dor nociplástica é relacionada à alteração da nocicepção, mesmo que não

exista real evidência de dano tecidual, há ativação de nociceptores periféricos (CHIMENTI; FREY-LAW; SLUKA, 2018).

Usualmente não há fator causal evidente para a dor nociplástica, porém pode-se citar como fatores predisponentes o histórico familiar de dor, história psicossocial, como o abuso físico, sexual, ou a combinação de ambos, conflitos familiares e no trabalho. Analgésicos não opioides que agem no sistema nervoso central, AINES, antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina e gabapentinoides podem promover benefício para o tratamento de dor nociplástica, porém podem desencadear efeitos adversos como fadiga e prejuízo cognitivo. Acredita-se que a disfunção do sistema endocanabinoide pode contribuir para a persistência dessa dor e que medicamentos à base de (CBD) possam fornecer alívio para estes pacientes (FITZCHARLES *et al*, 2021).

Em relação às dimensões temporais, os autores classificam a dor de acordo com o tempo em que a sensação dolorosa se manifesta no organismo e sua duração. Portanto, conforme Carvalho (1999), pode-se classificar a dor como aguda ou crônica:

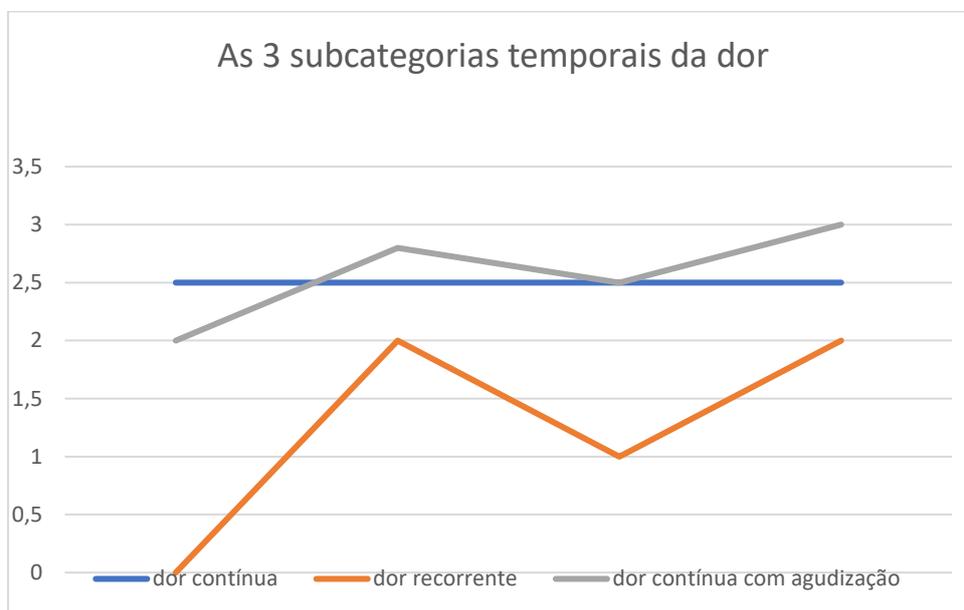
a) Aguda: apresenta uma duração relativamente curta, que varia entre minutos a algumas semanas, com início bem definido e evolução habitual.

b) Crônica: apresenta uma duração extensa, que varia de três/seis meses a vários anos, e geralmente, sucede de um processo de doença ou até mesmo de lesão sem dano tecidual evidente.

Quando a dor para de desempenhar papel adaptativo, pode-se então defini-la como dor crônica. Esta transforma-se em estado mal adaptativo, o que culmina em uma patologia. Porque a partir da passagem de dor aguda para crônica, é necessário considerá-la como verdadeira doença que perturba o indivíduo (APKARIAN, 2018).

Além de dor aguda e crônica, alguns autores, abordam sobre uma terceira classificação quanto ao tempo da dor: a dor recorrente. “A dor aguda está relacionada à dor recorrente, que pode, afinal, tornar-se crônica” (CAILLIET, 1999 p.36).

Além dessas divisões gerais temporais da dor, existem outras subcategorias que estão relacionadas ao padrão temporal. Incluem três subcategorias temporais da dor: a) dor contínua, b) dor recorrente e c) dor contínua com ataques de dor. Sendo a dor contínua caracterizada pela sua constância. A dor recorrente possui períodos inconstantes de intensidade da dor, ou seja, existe escape de dor entre intensidades, podendo ficar momento sem dor. Já a dor contínua com ataques de dor é a dor sempre presente, porém, possui picos de intensidade, há uma exacerbação de dor contínua subjacente (TREED *et al*, 2019), conforme pode ser observado no gráfico 1.

Gráfico 1 - As três subcategorias temporais da dor

Fonte: Treed *et al.*, 2019

Por fim, um terceiro método de divisão da dor, segundo Treed *et. al.* (2021) se dá pelo sistema somático e visceral. Sendo somático: ossos (fratura óssea, metástase); músculos (distonia, espasmo muscular); articulações (osteoartrite) e pele (dor pós-operatória, queimaduras). Visceral: lesão da mucosa (úlceras pépticas); obstrução ou distensão capsular (cálculos biliares, renais); isquemia (angina, isquemia mesentérica) e lesão do tecido (câncer, cirrose).

4.1.2 Fisiopatologia da dor

É preciso entender que desde o momento do estímulo até a percepção da dor existe um percurso repleto de substâncias e mecanismos. Então, de modo geral pode-se resumir em 4 etapas principais: 1) Transdução, 2) Transmissão, 3) Modulação e 4) Percepção.

1) Transdução: conversão de estímulos físicos ou químicos periféricos nocivos em estímulos elétricos. Ocorre alteração do potencial de membrana nos nociceptores. Existem

receptores nas terminações nervosas, quando elas recebem um estímulo, um gatilho no neurônio sensorial primário é gerado. Uma vez disparado, esses potenciais de ação podem seguir para o centro de processamento no sistema nervoso central e aí sim gerar uma experiência sensorial emocional desagradável, ou seja, a dor. Além disso, quando ocorre dano tecidual após estímulo cirúrgico ou outro evento, leva a ativação de terminações nervosas nociceptivas e de células inflamatórias (macrófagos, linfócitos, mastócitos, plaquetas) na periferia. Na inflamação, ocorre liberação de substância P e glutamato, o que resulta em vasodilatação, extravasamento de proteínas plasmáticas, com isso acaba por estimular as células inflamatórias a liberarem diversas substâncias que causam dor (DERBYSHIRE *et. al*, 2004).

2) Transmissão: condução do potencial de ação da periferia até o córtex cerebral. Ocorre através dos neurônios de primeira, segunda e terceira ordem localizados no gânglio da raiz dorsal, no corno dorsal da medula e tálamo respectivamente. As duas maiores classes de nociceptores incluem fibras aferentes, as quais são classificadas de acordo com o diâmetro, o grau de mielinização e a velocidade da condução:

- Fibras A delta mielinizadas, de médio diâmetro, que medeiam a dor bem localizada, de caráter em pontada e em queimação, conhecida como “dor primária”;

- Fibras não mielinizadas C, de diâmetro pequeno, as quais respondem a estímulos variados, são mais lentas e transmitem a dor surda, dolente, de natureza difusa, associada a aspectos afetivos e motivacionais, sendo conhecida como “dor secundária” (DERBYSHIRE *et al*, 2004). As fibras c estão mais ligadas a neurônios polimodais ou silenciosos (que são insensíveis até que sejam sensibilizados por substâncias químicas como alguns mediadores da inflamação), os quais transmitem a dor secundária, mais conhecida como dor lenta, pois a velocidade de condução dessa fibra é menor. As fibras c fazem sinapse com mais de um neurônio secundário, isso faz com que a localização não fique muito precisa, o que caracteriza uma dor difusa (DERBYSHIRE *et. al.*, 2004).

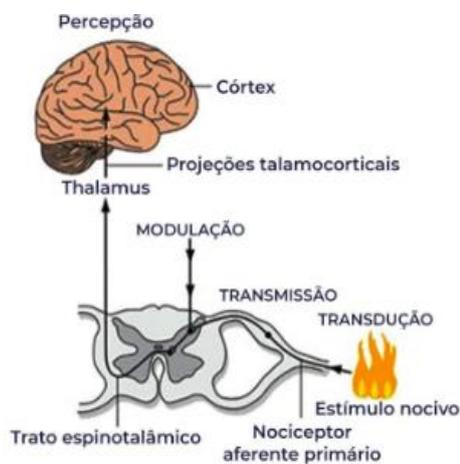
3) Modulação: é através dela que uma dor pode ser suprimida em situações de lesão ou de ameaça. O corno dorsal da medula é o sítio mais comum de modulação da dor, nesse local existem diversos neurotransmissores (NT), aminoácidos e neuropeptídeos que são liberados pelos terminais dos aferentes primários. Além disso, o sistema modulador tem papel determinante nas condições dolorosas crônicas. A modulação pode ser por facilitação, em casos em que a resolução rápida é necessária, e inibição, quando a dor não é considerada perigosa. Possui um valor biológico adaptativo (DERBYSHIRE *et al*, 2004).

4) Percepção: o impulso é percebido como dor por meio da integração entre os estímulos

nocivos com áreas corticais e do sistema límbico. A relação da percepção com o estímulo é variável, dependendo não apenas do estímulo propriamente dito, mas também das expectativas e crenças prévias, do estado cognitivo e emocional. A experiência de dor, entretanto, pode ocorrer sem aferência nociceptiva primária, podendo não haver relação direta entre a dor e o dano tecidual. A dor crônica cursa com essa característica: o dano tecidual não é proporcional a dor e muitas vezes está ausente (TRACEY; MANTYH, 2007).

A fim de ilustrar as etapas da Fisiopatologia da dor são apresentadas na Figura 3.

Figura 3 - Ilustração sobre as etapas da Fisiopatologia da dor



Fonte: Smyth, 2021

A transição da dor aguda para crônica não está totalmente esclarecida. Porém, sabe-se que envolvem alterações ao nível da medula espinhal (ME) e do cérebro a diversos níveis. Contudo, há uma teoria descrita em que a possível cronificação da dor pode surgir como resultado de alterações nas propriedades dos neurônios no SNC pelo fenômeno da sensibilização central. As vias nociceptivas estão sujeitas a modulações excitatórias e inibitórias. O desequilíbrio das modulações pode alterar as propriedades funcionais dos neurônios e reduzir o limiar de dor, aumentar a magnitude e duração das respostas às aferências nociceptivas, com isso permitindo que aferências normalmente não dolorosas passem a gerar sensações de dor. A dor não é somente reflexo das aferências vindas da periferia, mas um reflexo dinâmico de plasticidade neuronal central. A neuroplasticidade altera a sensação dolorosa (ASHMAWI; FREIRE, 2016).

4.1.2.1 Sensibilização Central

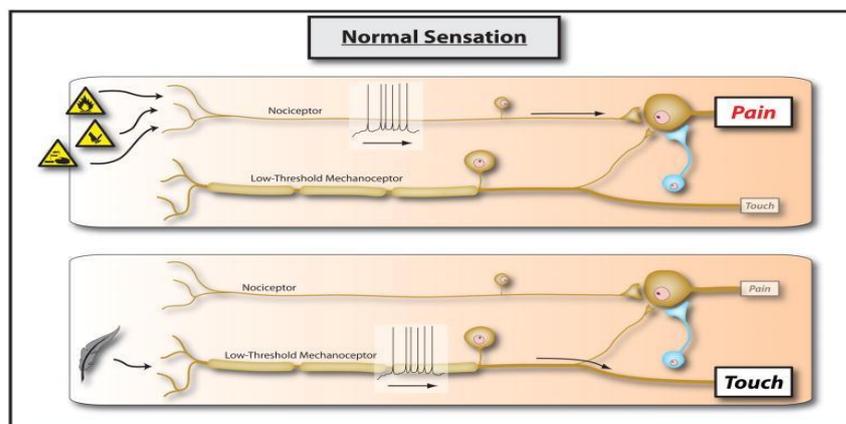
A Síndrome de Sensibilização Central (SSC) é a ativação disfuncional do sistema nervoso central (SNC) (DEITOS *et al*, 2015). Ocorrem modificações na atividade neuronal, também conhecida como plasticidade neuronal, que podem ser temporárias ou permanentes (ASHMAWI; FREIRE, 2016). Com isso, podem aparecer diferentes sinais e sintomas relacionados. Os sintomas podem manifestar-se como dor espontânea ou como alodinia (resposta dolorosa a um estímulo não nocivo) e hiperalgesia (resposta exagerada a um estímulo doloroso), em combinação com estados emocionais e afetivos negativos e um desejo persistente de eliminar a dor (ELMAN; BORSOOK, 2016)

Com a estimulação persistente dos nociceptores, observa-se redução do limiar de sensibilidade (intensidade mínima para sentir dor), com isso, estímulos normalmente não dolorosos resultam em dor (alodinia) podem persistir mesmo após a resolução da lesão tecidual (GARCIA; ISSY; SAKATA, 2009). Encontram-se comumente nessa síndrome transtornos psicológicos, alterações de sono, fadiga, dor, alodinia, hiperalgesia, aumento da área de sensibilidade, hipersensibilidade ao ruído e a substâncias químicas (DEITOS *et al*, 2015).

De acordo com a Figura 4, observa-se a sensação normal, que:

O sistema somatossensorial é organizado de forma que os neurônios sensoriais primários altamente especializados que codificam estímulos de baixa intensidade ativam apenas as vias centrais que levam a sensações inócuas, enquanto estímulos de alta intensidade que ativam nociceptores ativam apenas as vias centrais que levam à dor e as duas vias paralelas não se cruzam funcionalmente. Isso é mediado pelas fortes entradas sinápticas entre as entradas e vias sensoriais específicas e os neurônios inibitórios que concentram a atividade nesses circuitos dedicados. (WOOLF, 2011)

Figura 4 – Sensação Normal

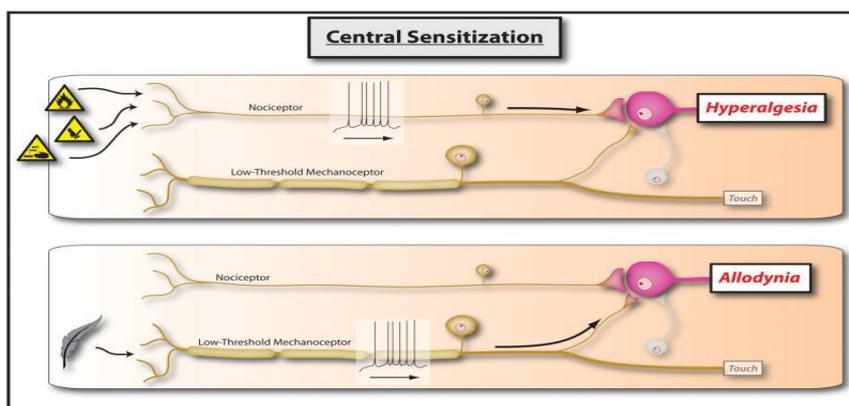


Fonte: Woolf, 2011

Enquanto a Figura 5 demonstra como é a Sensibilização Central.

Com a indução de sensibilização central nas vias somatossensoriais com aumentos na eficácia sináptica e reduções na inibição, ocorre uma amplificação central aumentando a resposta dolorosa a estímulos nocivos em amplitude, duração e extensão espacial, enquanto o fortalecimento de sinapses normalmente ineficazes recruta entradas subliminares de tal forma que entradas sensoriais de baixo limiar agora podem ativar o circuito de dor. As duas vias sensoriais paralelas convergem. (WOOLF, 2011)

Figura 5 - Sensibilização Central



Fonte: Woolf, 2011

4.2 DOR CRÔNICA

Apesar da dor crônica não ser ameaçadora, acaba interferindo em um quesito substancial às pessoas: a qualidade de vida. Ou seja, pessoas com dor crônica geralmente convivem com má qualidade de vida (TREEDE *et al*, 2019).

Em 2019, a Classificação Internacional da Dor – 11ª revisão CID-11, revisou a classificação de dor crônica e a introduziu em um formato de “modelos de conteúdo” em que ela é o “código central” para 7 outros códigos que compreendem os grupos clinicamente mais comuns relevantes. São eles: (1) dor crônica primária; (2) dor crônica relacionada com o cancro; (3) dor crônica pós-cirúrgica ou pós-traumática; (4) dor neuropática crônica; (5) **dor de cabeça crônica secundária ou dor orofacial secundária** (6) dor crônica visceral; e (7) dores musculoesqueléticas crônicas secundárias (TREEDE *et al*, 2019).

Apesar dessas divisões, existem condições que acabam pertencendo a mais de um grupo, como por exemplo: dores neuropáticas causadas pelo cancro ou o seu tratamento; e entre os códigos de dor e outros códigos existentes no CID-11 (por exemplo dores de cabeça crônicas e dores orofaciais) (TREED *et al*, 2019).

4.2.1 Tipos de dores crônicas

Pode-se dividir a dor crônica em dois grandes grupos que são de acordo com a origem/causalidade de seus sinais e sintomas. São elas: dor crônica primária e dor crônica secundária (TREED *et al*, 2019).

Nas síndromes de dor crônica primária, ela por si própria pode ser concebida como uma doença, ela não é sentida em consequência de outra questão dolorosa (NICHOLAS *et al*, 2019). Segundo Treed *et al* (2019), as entidades de diagnóstico incorporadas nessa categoria são subdivididas em: a) dor crônica generalizada (por exemplo, fibromialgia), **b) síndromes regionais complexas da dor, dor de cabeça primária crônica e dores orofaciais (por exemplo, enxaqueca crônica ou disfunção temporomandibular**, c) dor visceral primária crônica (por exemplo, síndrome cólon irritável), e d) dores musculoesqueléticas crônicas primárias (por exemplo dor lombar não específica).

Já nas síndromes de dor crônica secundária, a dor manifesta-se inicialmente como um sintoma de outra doença subjacente, ou seja, ela por si só não é considerada doença. Porém, de acordo com, há possibilidade deste sintoma se tornar um problema maior. Visto que, em muitos casos, mesmo que a doença subjacente seja tratada, pode ocorrer de a dor crônica se manter presente. Como por exemplo: neuropatia diabética, doença inflamatória intestinal ou artrite reumatóide (TREED *et al* (2019).

Pode ocorrer diagnóstico diferencial entre essas duas divisões de dor crônica (primária e secundária). Independente da classificação, a dor do paciente necessita de cuidados críticos quando é moderada ou grave. Mesmo que ocorra cura espontânea ou tratamento bem-sucedido da doença subjacente à dor crônica secundária, por vezes é necessário orientar um tratamento para essa dor, pois seus sintomas podem permanecer (SCHOLZ *et al*, 2019).

4.3 DOR CRÔNICA OROFACIAL

Dor Orofacial (DOF) é um termo amplo, associado a afecções dolorosas, agudas ou crônicas, que podem acometer os tecidos moles e duros da face e da cavidade oral, podendo ser: pele, vasos sanguíneos, ossos, dentes, glândulas e músculos. Usualmente, essa dor pode ser

referida na região da cabeça e/ou pescoço ou mesmo estar associada a cervicalgias, cefaleias primárias e doenças reumáticas como fibromialgia e artrite reumatoide (LEEUEW, 2010).

Embora a duração da cronicidade da dor, em geral, tenha sido definida como superior a 3 meses, em DOF é diferente. A cronicidade em DOF é definida como dor ocorrendo há mais de 15 dias por mês e duração por mais de 4h diárias pelo menos nos últimos 3 meses. O critério de 4h de duração por dia foi usado para excluir cefaleias paroxísticas (variam de 2h a 30 min). (ANANTHAN; BENOLIEL, 2020).

Clinicamente, o termo dor orofacial crônico refere-se à dor persistente em certas áreas da face e da cabeça. Simplificadamente, pode-se separar a dor orofacial crônica em duas categorias principais: dor musculoesquelética e dor neuropática (ANATHAN; BENOLIEL, 2020)

Vale ressaltar que a *Internacional Classification of Orofacial Pain* (ICOP) adota as definições temporais de cronicidade em dores de cabeça para DOF. A ICOP é uma iniciativa internacional multiprofissional para estabelecer uma classificação abrangente sobre dor orofacial (ICOP 2020). Como esse sistema de classificação baseia-se pela Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaleias (ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders), acaba definindo a DOF de maneira limitada (ANANTHAN; BENOLIEL, 2020).

A ICOP divide as dores orofaciais em capítulos que descrevem os critérios diagnósticos para:

1. Dor orofacial atribuída a distúrbios de estruturas dentoalveolares e anatômicas relacionadas;
2. Dores orofaciais miofasciais;
3. Dor na articulação temporomandibular (ATM);
4. Dor orofacial atribuída a lesão ou doença dos nervos cranianos;
5. Dores orofaciais semelhantes a apresentações de cefaleias primárias;
6. Dor orofacial idiopática;
7. Avaliação psicossocial de pacientes com dor orofacial.

A condição dolorosa orofacial não odontogênica mais comum é a Disfunção Temporomandibular (ANANTHAN; BENOLIEL, 2020)

4.4 DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES (DTMS)

A DTM é definida como uma desordem musculoesquelética que envolve a ATM, os músculos da mastigação e estruturas anexas. Pode estar associada a outras desordens dolorosas crônicas como dor nas costas, fibromialgia e enxaquecas. Comorbidades como bruxismo, depressão e síndrome do intestino irritável podem estar associadas às DTMs (DURHAM; NEWTON-JOHN; ZAKRZEWSKA, 2015).

4.4.1 Etiologia das DTMs

Atualmente, a etiologia envolve fatores predisponentes, perpetuantes e agravantes (HERPICH et al., 2015). Os fatores desencadeantes costumam estar relacionados aos traumas de face ou pescoço, sendo eles: 1) trauma direto ou macrotrauma: golpe súbito diretamente na articulação; 2) trauma indireto: golpe repentino sem contato direto com as estruturas da articulação, representado por lesões do tipo “chicote”; 3) microtrauma: traumas de pequena magnitude, porém, repetitivos, como os hábitos parafuncionais e o bruxismo (WANG et al., 2008).

Em circunstâncias diferentes, existem fatores capazes de atuar como desencadeantes, predisponentes ou perpetuadores (LEEUEW; KLASSER, 2018). Na literatura, são abordados fatores relevantes para o desenvolvimento das DTMs. Entre eles estão os fatores: fisiopatológicos, como as doenças degenerativas, endócrinas, infecciosas, metabólicas, neoplásicas e reumatológicas; genéticos, como a presença de genes associados à sensibilidade dolorosa; e fatores locais, como alteração na viscosidade do líquido sinovial que nutre a ATM e aumento da pressão intra-articular. Além disso, problemas psicossociais como ansiedade, depressão, sofrimento emocional e estilo de vida não saudável, costumam influenciar na perpetuação da DTM (LEEUEW; KLASSER, 2018).

4.4.2 Prevalência da Dor orofacial e DTMs

A prevalência de Dor Orofacial por si só é incerta, o que se encontra na literatura são prevalências de dores orofaciais isoladas. Segundo a revisão sistemática de Macfarlane *et al.* (2002) concluíram que a diversidade de metodologias utilizadas dificulta a comparação de dados de prevalência de dor orofacial. Contudo, apesar das dificuldades, constatou-se

incidência de estudos na área, com a identificação de importantes percentuais de dor orofacial entre adolescentes, adultos e idosos

A prevalência das DTMs envolve cerca de 5-12% da população adulta e a faixa etária mais afetada situa-se entre 20-40 anos de idade. Afetam de modo que induzem a uma redução significativa qualidade de vida, distúrbios do sono e incapacidade (SHUEB *et al*, 2015; ZAKRZEWSKA, 2013).

Existem aproximadamente 20% das condições agudas que podem se tornar condições de dor crônica se não forem tratadas de forma adequada e oportuna. Geralmente, os estados de dor crônica são incapacitantes e afetam negativamente o estilo de vida da pessoa afetada, o que causa uma variedade de dificuldades sociais e psicológicas (BITIENE *et al.*, 2018).

Aproximadamente 33% das pessoas que sentem dor sofrem de dor miofascial na face ou nos músculos da mastigação, tornando-se o segundo tipo mais comum de dor orofacial. É frequentemente associada à disfunção temporomandibular (DTM), afetando os músculos da mastigação, áreas periauriculares e estruturas relacionadas (AYOUB; SEMINOWICZ, 2018). Já a prevalência de DTM articular é de aproximadamente 31% para adultos/idosos e 11% para crianças/adolescentes (VALESAN *et al*, 2021)

4.4.3 Classificação das DTMs

As classificações mais aceitas e utilizadas para a DTM dos grupos de trabalho da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), da Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS), da Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP), do grupo de estudo dos Critérios de Pesquisa e Diagnóstico das Disfunções Temporomandibulares (RDC/TMD) e da Classificação Internacional de Dor Orofacial (ICOP)(CHAVEZ *et al.*, 2008).

Entretanto, atualmente as DTMs são classificadas pelo Critério Diagnóstico para Disfunção Temporomandibular (DC/TMD – Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorder). Sendo este critério, uma nova versão ampliada para o uso em ambiente clínico, além das pesquisas como era no Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorder (RDC/TMD). O DC/TMD divide as DTMs em eixo I- diagnóstico físico e eixo II – diagnóstico psicossocial (OHRBACH, DWORKIN, 2016).

O eixo I abrange o rastreio da dor (nos últimos 30 dias), sintomas relacionados a dor e exame físico. Enquanto o eixo II utiliza questionários sobre a intensidade e localização da dor,

limitação funcional, sofrimento, depressão, ansiedade, sintomas físicos e parafunção (SCHIFFMAN *et al*, 2014) Didaticamente, as DTMs podem ser divididas em dois grandes grupos segundo o DC/TMD: 1) Musculares e 2) Articulares. Abaixo foram listadas as subclassificações de acordo com Schiffman *et al* (2014).

4.4.3.1 MUSCULARES

4.4.3.1.1 Mialgia

Dor localizada no local da palpação. Dor localizada nos músculos da mastigação; dor modificada pelo movimento, função, ou parafunção mandibular e dor familiar à palpação ou abertura de boca.

4.4.3.1.2 Mialgia Local

Dor que se espalha além do local de palpação, mas dentro dos limites do músculo que está sendo palpado.

4.4.3.1.3 Dor Miofascial com espalhamento

Dor em um local além do limite do músculo que foi palpado, a dor se espalha no músculo.

4.4.3.1.4 Dor Miofascial com referência

Dor familiar durante a palpação e a dor estende-se além dos limites do músculo palpado. Diagnóstico diferencial em relação à identificação de dor em outras localizações anatômicas, incluindo dor referida nos dentes.

4.4.3.1.5 Cefaleia atribuída à DTM

Cefaleia de qualquer tipo na região temporal, modificada pelo movimento, função ou parafunção mandibular. Cefaleia familiar na região temporal à palpação do músculo temporal ou durante os movimentos mandibulares. Para confirmar o diagnóstico, este tipo de cefaleia não deve ser melhor explicada por outro tipo de cefaleia.

4.4.3.2 *ARTICULARES:*

4.4.3.2.1 Deslocamento de disco com redução

Presença de estalido na abertura e/ou fechamento e estalido na protrusão ou lateralidade.

4.4.3.2.2 Deslocamento do disco com redução, com travamento intermitente

Mesmos sintomas do deslocamento do disco com redução mais travamento intermitente atual com limitação de abertura.

4.4.3.2.3 Deslocamento de disco sem redução, com limitação de abertura

Travamento da ATM atual com limitação de abertura, limitação severa o suficiente para interferir com a habilidade de comer e abertura máxima assistida menor que 40mm.

4.4.3.2.4 Deslocamento de disco sem redução, sem limitação de abertura

História progressiva de travamento da ATM com limitação de abertura; limitação severa o suficiente para interferir com a habilidade de comer e abertura máxima assistida maior ou igual a 40mm.

4.4.3.2.5 Doença articular degenerativa

História atual de ruídos na ATM e crepitação detectada pelo examinador durante os movimentos mandibulares, confirmação com exames.

4.4.3.2.6 Artralgia

Dor familiar à palpação da ATM. Dor modificada por movimento, função ou parafunção mandibular.

4.4.3.2.7 Subluxação

Histórico de travamento da boca em posição de abertura ampla, o côndilo ultrapassa a eminência articular, então a mandíbula se desloca para além de onde deveria, mas retorna à posição original, sem ficar travada

4.4.4 Tratamentos para DTMs

É de extrema importância que o tratamento das DTMs tenha uma abordagem multidisciplinar e interdisciplinar. Dentistas, fonoaudiólogos, psicólogos, fisioterapeutas e médicos (otorrinolaringologistas, neurologistas, reumatologistas, acupuntura, psiquiatras e médico do sono) devem estar envolvidos a fim de planejar um tratamento integral, tratar as comorbidades e minimizar efetivamente os diversos sinais e sintomas de DTM para o sucesso no caso (TORRES et al., 2012; BARRETO; BARBOSA; FRIZZO, 2010).

Devido à complexidade no entendimento da etiologia e patogênese das DTMs, as manifestações clínicas são de difícil diagnóstico e tratamento. Em geral, a abordagem para o controle da dor combina medicação farmacológica com tratamentos complementares (MINERVINI *et al*, 2022). Portanto, inicialmente, deve-se evitar o uso precoce de tratamentos agressivos e invasivos como cirurgias. O tratamento de primeira escolha deve ser conservador abrangendo orientações de autocuidado, modificação comportamental, fisioterapia, farmacoterapia e placa oclusal (GREENE, 2010). Por esse motivo, pesquisadores tem buscado

novos meios para o manejo da dor, sugerindo compostos naturais à base de plantas como fonte de novas abordagens (MINERVINI *et al*, 2022).

A melhora na qualidade de vida dos pacientes com DTM está relacionado com o controle da dor orofacial (OKESON, 2013). Então, o tratamento tem como objetivo a diminuição da dor e da limitação de movimento. É necessário promover a educação e encorajamento dos pacientes a participarem no seu tratamento (DURHAM; NEWTON-JOHN; ZAKRZEWSKA, 2015).

No caso de DTMs de origem muscular, o tratamento inclui, em fase inicial aguda, a alteração da dieta e o uso de analgésicos e anti-inflamatórios, fisioterapia e autocuidado. Já quando está em fase crônica, além dessas recomendações, deve-se incentivar apoio psicológico e orientações para práticas de técnicas de relaxamento. Sobre as opções farmacológicas, ainda existe controvérsia (DURHAM; NEWTON-JOHN, 2015; ZAKRZEWSKA, 2013).

A seguir, algumas possíveis terapias para DTMs:

1) TERAPIA COMPORTAMENTAL E DE AUTOCUIDADO: esse tipo de terapia baseia-se no modelo biopsicossocial da dor. Na literatura, existem resultados que indicam o sucesso a respeito da aplicação de métodos de educação e autocuidados em DTM dolorosa crônica, contribuindo para a melhora dos sintomas dolorosos e desconforto (CAMPI *et.al*, 2014)

Algumas questões são primordiais para a rotina de autocuidado. Deve incluir o repouso dos músculos mastigatórios através da limitação voluntária da função da mandíbula, modificação de hábitos deletérios e exercícios domiciliares. A limitação da função da mandíbula consiste em evitar excesso de movimentos de lateralidade e ampla abertura bucal ao bocejar, cantar, gritar e tocar certos instrumentos musicais. Além disso, evitar a sobrecarga da musculatura mastigatória e da articulação reduzindo alimentos duros ou fibrosos ou que exijam mastigação contínua, como a goma de mascar. Já a modificação de hábitos deletérios inclui evitar encostar ou apertar os dentes ou manter a mandíbula tensionada (bruxismo da vigília), empurrar a língua contra dos dentes, morder a bochecha, lábios ou objetos, má postura para dormir ou trabalhar ou qualquer outro hábito deletério detectado (LEEUW *et al.*, 2018)

Nesse tipo de terapia, a motivação do próprio paciente é crucial para o êxito durante o tratamento. A explicação do problema é importante para o que é proposto e as recomendações devem ser feitos em linguagem clara para que o paciente compreenda (LEEUW *et al.*, 2018).

2) **PLACA OCLUSAL**: é a modalidade mais empregada para o tratamento das DTMs, com resultados positivos amplamente demonstrados na literatura, tanto para aspectos relacionados à sensibilidade dolorosa, quanto para os relacionados à biomecânica e ao sistema neuromuscular (VIEIRA *et al*, 2012). Têm como características serem removíveis, rígidos, fabricados em resina acrílica termopolimerizável ou autopolimerizável, envolvem a superfície oclusal da arcada dentária superior ou inferior, e ainda podem ser fresadas ou impressas (MENCHEL; GREENE; HUFF, 2021).

Comumente, são indicadas para proteger os dentes e diminuir a sobrecarga da musculatura mastigatória e da ATM em pacientes que possuem bruxismo do sono (DIMITROULIS, 2018). As placas oclusais podem servir como tratamento complementar, pois o bruxismo do sono é um fator contribuinte para o desencadeamento ou perpetuação da DTM, ele pode ocasionar dor e alterações articulares (MAGALHÃES *et al.*, 2018).

3) **TERAPIA FARMACOLÓGICA**: a utilização de fármacos pode proporcionar alívio e conforto ao paciente no tratamento da dor. Os medicamentos mais utilizados para DTM são os a) analgésicos, b) anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), c) corticosteroides, d) antidepressivos e) relaxantes musculares. Alguns menos utilizados são os gabapentinoides e os benzodiazepínicos (DIONNE, 2006; LEEW *et al.*, 2018).

Os opioides fortes são considerados fármacos de 3ª linha e a sua utilização deve ser cautelosamente reservada a doentes nos quais não se obteve alívio da dor com outras estratégias. A evidência do uso desse tipo de medicamento é relativamente fraca. Uma vez que, o risco acrescido de efeitos secundários torna desejável que o uso de opioides potentes decorra sempre em ambiente hospitalar (LAPA, 2015).

4) **FISIOTERAPIA**: o tratamento fisioterapêutico abrange aparelhos ou técnicas manuais como exercícios realizados por profissional ou pelo próprio paciente (TORSTENSEN *et al.*, 1998). Tem como objetivo reduzir a dor muscular, articular e restabelecer a função (ANDERSEN *et al.*, 2010). O tratamento fisioterapêutico inclui: eletrofísicas (ultrassom e laser), eletroanalgésicas (neuroestimulação elétrica transcutânea, corrente interferencial, biofeedback) e terapia manual (ARMIJO-OLIVO *et al.*, 2016).

Os exercícios são classificados em quatro grupos: 1. Exercícios de mobilização; 2. Exercícios de fortalecimento muscular; 3. Exercícios de coordenação e 4. Exercício postural

(HAGGMAN-HENRIKSON *et al.*, 2018). A fisioterapia domiciliar pode incluir automassagem nos músculos afetados, exercícios suaves de amplitude de movimento e terapia térmica. Sobre esta última terapia, o uso do calor úmido estimula o relaxamento muscular e a perfusão vascular. Contudo, não se deve aplicar calor úmido após lesão aguda (até 72 horas) ou para inflamação e infecção aguda. Já as bolsas de gelo são usadas para efeitos analgésicos e anti-inflamatórios locais dos tecidos articulares (LEEW *et al.*, 2018).

5) LASER DE BAIXA INTENSIDADE (LBI): tem sido utilizado como terapia alternativa para alívio da dor em quadros de DTM muscular e articular por induzir um efeito analgésico, anti-inflamatório e biomodulador das funções fisiológicas celulares (MORAES *et al.*, 2014; da SILVA *et al.*, 2012). Além disso, estudos já demonstraram que o LBI é considerado eficiente como agente terapêutico reduzindo o sintoma doloroso e aumentando a amplitude dos movimentos mandibulares (MELCHIOR *et al.*, 2013).

6) AGULHAMENTO SECO E ÚMIDO: é uma terapia comum no tratamento da dor muscular (dor miofascial). O agulhamento é realizado por meio da inserção intramuscular de uma agulha fina nos pontos-gatilhos a fim de inativá-los (CASANUEVA *et al.*, 2014).

7) VISCOSSUPLEMENTAÇÃO E BIOSUPLEMENTAÇÃO: uma das substâncias que podem ser infiltradas na ATM é o ácido hialurônico, esta infiltração chama-se viscosuplementação. A sua indicação na DTM articular decorre da melhoria da lubrificação (qualitativa e quantitativamente), melhora da biomecânica, diminuição da inflamação e dor. (TORUL; CEZAILLI; KAHVECI, 2021).

A biosuplementação é a injeção intra-articular de um agente biológico. Utiliza a primeira geração de concentrado de plaquetas, chamado de plasma rico em plaquetas e visa obter efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos, regular a síntese de ácido hialurônico endógeno, inibir a ação de algumas citocinas inflamatórias e auxiliar na regeneração do tecido cartilaginoso (TORUL; CEZAILLI; KAHVECI, 2021).

8) CIRURGIA: É um tratamento invasivo e irreversível, por isso, é indicada apenas quando os tratamentos não invasivos não obtiveram sucesso (ROSSI *et al.*, 2014). Os procedimentos cirúrgicos da ATM podem ser de campo fechado como a artrocentese e a

artroscopia, ou de campo aberto, como a artrotomia (DIMITROULIS, 2018). Abaixo os tipos de cirurgias: artrocentese, artroscopia e artrotomia.

A artrocentese é um método minimamente invasivo com a finalidade de lavar o espaço intra-articular e eliminar o infiltrado inflamatório através da injeção de soro fisiológico ou solução de ringer. Há a possibilidade de complementar com viscosuplementação, corticosteroides ou plasma rico em plaquetas (AL-MORAISSI et al., 2020).

A artroscopia é uma técnica mais sofisticada e envolve o uso de câmera acoplada ao artroscópio, que permite a realização de procedimentos complexos como debridamento, reparo e posicionamento de disco, além de possibilitar ao cirurgião ver imagens do espaço articular (DIMITROULIS, 2018).

A artrotomia, é uma cirurgia aberta da ATM, que expõe toda a articulação por meio de uma incisão pré-auricular e permite a realização de inúmeros procedimentos como reparo, reposicionamento e remoção do disco articular ou, até mesmo, a substituição protética total da articulação (DIMITROULIS, 2014).

9) CANABINOIDES: Existe capacidade dos canabinoides modularem as vias da nocicepção orofacial, então é razoável supor que esses compostos possam ser propostos como novos agentes analgésicos em condições de dor orofacial (BURGOS *et al.*, 2010).

A DTM pode influenciar diretamente na qualidade de vida de um indivíduo e a dor associada a ela é a principal razão pela qual o paciente procura tratamento. ADTM causa sofrimento psicológico como ansiedade, depressão, prejuízo social, menor capacidade produtiva, compromete o equilíbrio afetivo e cognitivo e causa, até mesmo, redução da renda devido aos gastos com serviços médicos e odontológicos (CONTI *et al.*, 2012). Devido a necessidade de disponibilizar novas ferramentas terapêuticas, sobre o uso de derivados da Cannabis Sativa, os pesquisadores estão entusiasmados em pesquisá-la e os clínicos estão empolgados para usá-la. Além disso, há crescentes evidências sugerindo que os canabinoides são benéficos para uma variedade de condições clínicas, incluindo dor, inflamação, epilepsia, distúrbios do sono, sintomas de esclerose múltipla, anorexia, esquizofrenia e outras condições (BRUNI *et al.*, 2018).

4.5 CANABINOIDES NO CONTROLE DA DOR

Como apontam as evidências, os endocanabinoides podem estar envolvidos na fisiologia da sensação de dor, formação óssea, função imunológica e em mecanismos importantes no controle de diversas doenças. De forma complementar, propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, ansiolíticas e antimicrobianas foram atribuídas aos compostos da *C. sativa*. (BRUNI *et al.*, 2018). O sistema endocanabinoide, juntamente com o sistema opioide, representa um dos mais importantes sistemas endógenos de controle da dor e está envolvido no desenvolvimento e manutenção dos estados de dor (FINN *et al.*, 2021).

Os efeitos analgésicos dos canabinoides também podem ser o resultado do envolvimento de outros sistemas de neurotransmissores, incluindo noradrenalina, serotonina, sistemas peptídicos (orexinas, endorfinas), bem como sistemas purinérgicos (adenosina). Os canabinoides modulam vários mediadores, como o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA) (GRECO *et al.*, 2022)

Os canabinoides exercem um efeito anti-inflamatório através da modulação da produção de citocinas e quimiocinas, modulação da sinalização de adenosina, expressão de moléculas de adesão e migração, proliferação e apoptose de células inflamatórias. Após uma lesão, o nível de endocanabinoide aumenta, ocorre localmente (no local da lesão), e sistematicamente (em outros alvos da via da dor). Com base no tipo de dor, os canabinoides podem atuar via CB1 e/ou CB2 para reduzir a nocicepção (GRECO *et al.*, 2022)

Apesar de atualmente ter um aumento do número de estudos sobre canabinoides, o uso terapêutico da Cannabis vem sendo utilizado há séculos (FONSECA *et al.*, 2013). A dor crônica está entre as principais causas de busca pelo tratamento com os derivados da Cannabis (CROWELL, 2016; KILCHER *et al.*, 2017).

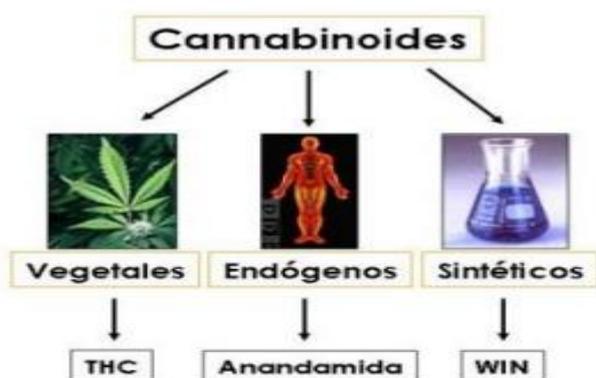
Estudos sugerem que os canabinoides agem sinergicamente com os opioides, aqueles atuam como agentes poupadores, favorecendo a utilização de doses mais baixas desses. Sendo assim, menos efeitos colaterais durante o tratamento, pois a utilização de opioides acarreta esses efeitos. O sistema endocanabinoide representa um alvo ideal porque é um sistema endógeno chave na modulação das vias de processamento da dor (MECHOULAM; HANUŠ; PERTWEE; HOWLETT, 2014).

Conforme o uso medicinal de canabinóides vem crescendo em todo o mundo, sua aplicação para potencial benefício terapêutico odontológico está sendo explorada (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2021).

4.5.1 Canabinoides

Canabinoides são produtos químicos capazes de ativar receptores canabinoides (CBR) presentes no corpo humano (REMEDERI, 2020). Podem ser organizados em três grandes classes ou categorias: a) fitocanabinóides (à base de plantas; os constituintes moleculares individuais da planta *Cannabis*), b) canabinoides sintéticos (canabinoides artificiais) e c) endocanabinóides (canabinoides produzidos pelo próprio corpo) (SCHURMAN *et al.*, 2021). Pode verificar na figura 6 as origens dos canabinoides.

Figura 6 – As origens dos canabinoides



Fonte: Ribeiro, 2014

Os fitocanabinoides mais conhecidos são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Contudo, existem outros constituintes, os quais estão sendo estudados, tais como canabigerol (CBG), canabichromene (CBC) e tetrahydrocannabivarina (THCV) (FLORES-SANCHEZ; VERPOORTE, 2008). Além disso, apesar de os fitocanabinóides terem estruturas químicas semelhantes, podem provocar diferentes ações farmacológicas. Inicialmente, pensou-se que a estrutura química do canabinoides endógenos (endocanabinoide) seria igual à estrutura do $\Delta 9$ -THC. Porém, existe diferença estrutural entre eles (CRAVALTT, 2001). Situação semelhante ocorre entre opioides endógenos (endorfinas) e opioides derivados de plantas, ou seja, dos alcaloides do ópio e da morfina (JOY, 1999).

Os endocanabinoides ou canabinoides endógenos, referem-se a mensageiros lipídicos endógenos que interagem com receptores canabinoides (CBR) no nível central ou periférico e regulam funções fisiológicas. Os endocanabinoides são derivados de ácidos graxos poli-

insaturados e incluem *N*-araquidonoiletanolamida (anandamida, AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG), 2-araquidonil gliceril éter (noladina, 2-AGE), virodamina (O-araquidonoil etanolamina), *N*-araquidonoil-dopamina (NADA). Sendo os dois endocanabinoides mais conhecidos: AEA e 2-AG (CRESCENTE *et al.*, 2022).

Os canabinoides sintéticos apesar de não compartilharem a mesma estrutura química dos outros canabinóides, agonizam CB1 e CB2 e geralmente têm uma afinidade maior com o CB1 do que os endocanabinoides (VOTRUBEC *et al.*, 2022). Inicialmente concebidos para explorar o sistema canabinoide endógeno, mas atualmente foram aprovados para analgesia em humanos (RODRIGUEZ *et al.*, 2022).

Então, para poder compreender o mecanismo de ação e interação dos canabinoides (podendo ser os três citados acima) com os receptores canabinoides e assim entender o sistema endocanabinoide, é necessário dividir em partes.

4.5.2 **Cannabis sativa**

Existem três tipos de Cannabis: a *Cannabis sativa*, a *Cannabis indica* e a *Cannabis ruderalis*. Ela é uma planta dioica, ou seja, possui plantas masculinas e femininas. A planta macho produz os “estames”, órgãos sexuais masculinos, repletos de pólen. A planta fêmea apresenta floração robusta rica em “pistilos”, órgãos sexuais femininos, e apresenta elevada concentração de fitocanabinoides (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

A *Cannabis sativa* possui substâncias ativas de várias classes, dentre os quais pode destacar os terpenofenóis (composto relacionado ao cheiro da planta), flavonóides (composto relacionado a coloração da planta), esteróides e enzimas, produzidos pelo seu metabolismo secundário. Essa planta é recoberta por tricomas, estes são pelos secretores contendo uma glândula que concentra uma grande quantidade de substâncias com uma estrutura de terpeno e fenol, não detectada em outras plantas, denominada fitocanabinóides, estes compreendem cerca de 100 componentes quimicamente relacionados (ZHORNITSKY; POTVIN, 2012; BOGGS *et al.*, 2016).

Em relação ao cultivo da *C. sativa*, existem duas formas de classificar: o cânhamo e a maconha (marijuana). Apesar de ambas serem plantas da mesma espécie *Cannabis sativa*, são geneticamente diferentes, e geralmente usadas para finalidades distintas. O cânhamo é uma planta cultivada pela fibra, semente e caule, cultivada ao ar livre, onde plantas machos e fêmeas são semeadas de modo a favorecer a polinização pelo vento. Contém alto teor de CBD e baixo

teor de THC (no máximo 0,3%). Já a maconha (marijuana), é a *Cannabis* cultivada em ambiente fechado em que luz, temperatura e umidade possam ser controladas, além de só haver planta fêmea com o objetivo de obter as flores da planta, uma vez que nela há alto teor de THC (em níveis de até 15%) (GELLER; OLIVEIRA, 2021; HEMPMEDSBR, 2021). A concentração dos canabinoides obtidos nas preparações de extratos de cannabis variam de acordo com a época de colheita, parte da planta utilizada, subespécie e cepa (FASINU *et al.*, 2016).

Existe uma diferença entre cannabis medicinal à base de plantas e medicamentos à base de cannabis. Os medicamentos farmacêuticos à base de cannabis (sendo os mais conhecidos: Sativex, Nabilone, Dronabinol), não apresentam claras considerações quanto ao uso de segurança para a cannabis herbácea (MACCALLUM; LO; BOIVI, 2021).

4.5.3 Fitocanabinoides

Em 1964, houve isolamento do composto da cannabis pela primeira vez, o principal composto psicoativo é o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC). Este é o principal responsável pelos efeitos psicoativos e atua por meio da ativação do sistema endocanabinoide. Interage com os receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e canabinóides tipo 2 (CB2), o THC subsequentemente modula a liberação de neurotransmissores que afetam a nocicepção, a função imunológica, o apetite e o humor (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2021).

O THC proporciona os efeitos eletrizantes enquanto o CBD não produz esses efeitos, mas apresenta outros efeitos psicotrópicos como por exemplo efeito ansiolítico anticonvulsivante e anti-inflamatório. O THC tem uma característica de efeito paradoxal, mas em baixas doses ele tem um efeito semelhante ao CBD (ATAKAN, 2012).

Em contraste, o CBD, que é o principal componente fitocanabinóide não psicoativo da *C. sativa*, tem pouca afinidade pelos receptores canabinoides e atua como um antagonista parcial CB1 e como um agonista CB2 inverso fraco (ATAKAN, 2012). Acredita-se que o CBD iniba a degradação da anandamida. A anandamida (AEA) também atua em outro tipo de receptor: receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1), apresentando consequentemente potentes propriedades anticonvulsivantes, antieméticas e anti-inflamatórias (ANAND; WHITESIDE; FOWLER; HOHMANN, 2009).

4.5.4 Endocanabinoides

Como descrito anteriormente, o próprio organismo produz canabinoides. Até o momento, na literatura, dois endocanabinoides são retratados: anandamida (AEA) e 2-aracondonilglicerol (2-AG). Os endocanabinoides são sintetizados e liberados sob demanda localmente em resposta a estímulos fisiológicos e patológicos, sintetizados a partir de fosfolípidios de membrana, em neurônios pós-sinápticos e relacionados com as prostaglandinas (LIU *et al.*, 2006).

Os EC não são armazenados em vesículas, sendo imediatamente liberados após a ativação pós-sináptica para atuarem na modulação dos neurônios pré-sinápticos, processo este denominada neurotransmissão retrógrada. Atuam "sob demanda", então são acionados quando necessário e funcionam para reparar ou modular a função de outros mediadores (LIU *et al.*, 2006). O papel do sistema endocanabinoide é regular esse papel de comunicação entre as células, é chamado de neurotransmissor retrógrado, atuando de maneira contrária ao impulso nervoso ao trajeto da comunicação elétrica (MARZO; PETROSINO, 2016; BRUNETTI *et al.*, 2020).

O primeiro canabinóide endógeno descoberto foi o araquidoniletanolamina, conhecido como anandamida (AEA). Comparada com o $\Delta 9$ -THC, a anandamida apresenta uma afinidade de quatro a vinte vezes menor pelo receptor canabinoide CB1 (HILLIARD, 2001). Porém, a anandamida assemelha quase todos os efeitos farmacológicos do $\Delta 9$ -THC (DEVANE, 1992).

Em relação a presença de AEA no corpo humano, foi encontrada em várias regiões do cérebro humano (hipocampo, estriado e cerebelo), nos quais os receptores CB1 são abundantes. Este ponto pode explicar o fato de os canabinóides endógenos terem papel fisiológico nas funções cerebrais controladas por essas zonas do cérebro (memória, padrões do sono, alívio da dor e fome (DIMARZO, 1994). Além desses sítios, a AEA está presente em outras regiões do corpo, tais como, o baço, onde existem altas concentrações de receptores CB2 e no coração, porém lá, a quantidade de AEA é muito menor (FOWLER, 2003).

A AEA liga-se parcialmente à CB1 e CB2 e totalmente aos receptores vanilóides de potencial transitório 1 (TPRV-1). Exerce papel na regulação da inflamação, humor e memória, sensação de dor e calor, além de ter efeito calmante (CALLADO; PRETE; KISHI, 2021; ANAND; WHITESIDE; FOWLER; HOHMANN, 2009).

Enquanto o 2-AG, que possui afinidade pelo CB1 e CB2, está relacionado ao controle da aprendizagem, memória e convulsões, desencadear ou reduzir processo inflamatório, a

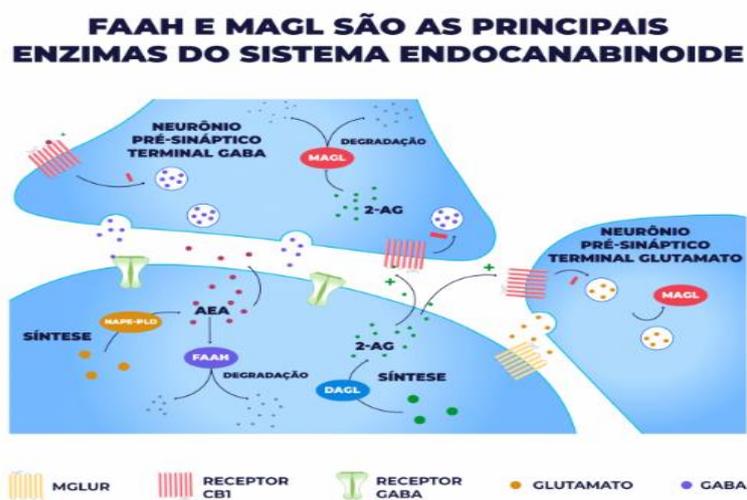
dependem do estímulo. Ambos endocanabinoides agem ainda sobre o crescimento humano e desenvolvimento reprodutivo (CALLADO; PRETE; KISHI, 2021; ANAND; WHITESIDE; FOWLER; HOHMANN, 2009).

AEA e 2-AG são degradados por enzimas hidrolisantes. A AEA é degradada principalmente pela amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), e o 2-AG é degradado principalmente pela monoacilglicerol lipase (MAGL). embora outras enzimas também possam estar envolvidas na 2- Degradação de AG e AEA (LU; MACKIE, 2016; MURATAEVA, STRAIKER, MACKIE, 2014; LIU *et al*, 2006).

4.5.5 Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinóide é constituído pelos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), endocanabinóides anandamida (AEA) e 2- araquidonoil glicerol (2-AG, pelas enzimas metabolizadoras FAAH (“fatty acid amide hydrolase”) que degrada a anandamida e MAGL (1 - monoacylglycerol lipase)) que decompõe a 2-AG e pelo transportador de membrana (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). Está distribuído em todo o cérebro e medula espinal. Esse sistema atua em muitos processos fisiológicos regulatórios do corpo humano (BARON, 2015). Podendo ser verificado na figura 7.

Figura 7 – O sistema endocanabinoide



Fonte: Jikomes, 2022.

Esse sistema é complexo e difícil de ser entendido, pois existem expressões de substâncias de vários componentes na transmissão excitatória e inibitória, além de papéis complexos, tornam o desenvolvimento de terapias baseadas em seus aparatos bioquímicos altamente desafiador, tendo em vista ser um sistema de modulação chave da plasticidade sináptica (KENDALL; YUDOWSKI, 2017).

O CB1 é particularmente abundante no córtex, hipocampo e gânglios da base, mas também é expresso em menor extensão no hipotálamo, vasos sanguíneos e terminais nervosos simpáticos. Detectável em gânglios trigêmeos, gânglios da raiz dorsal e terminações nervosas dérmicas de neurônios sensoriais primários, regula a nocicepção por meio de fibras nervosas aferentes. Como resultado, a ativação do CB1 pode desencadear efeitos antinociceptivos nos nervos periféricos (ZOU; KUMAR, 2018)

A ativação desses receptores leva ao fechamento e abertura dos canais de Ca^{2+} e K^{+} . Após o aumento dos níveis de Ca^{2+} na célula, o 2-AG é produzido intracelularmente e liberado no terminal pré-sináptico, onde se liga ao CB1. Através da inibição dos canais de Ca^{2+} , o influxo pré-sináptico de Ca^{2+} é reduzido, suprimindo a liberação de neurotransmissores (KHAN; GHORI; GHANI, 2022).

Então, basicamente o funcionamento do sistema endocanabinoide se dá pela liberação de neurotransmissores na fenda sináptica (que é o espaço de comunicação entre duas células nervosas). O neurotransmissor é liberado e se liga na membrana pós-sináptica sinalizando pro interior da célula que essa comunicação química foi realizada. Essa comunicação sinaliza pra enzimas que estão presentes nessa membrana, a produzirem endocanabinoides, eles são liberados na fenda e se ligam no receptor canabinoide do tipo 1, que tá no terminal pré-sináptico. Essa ligação sinaliza pro interior da célula que a comunicação já foi realizada e não há necessidade de liberar mais neurotransmissores, evitando gasto energético desnecessário (KHAN; GHORI; GHANI, 2022)

O sistema Endocanabinoide tem papel regulador fisiológico da homeostase, ou seja, equilíbrio do organismo. A contribuição do sistema endocanabinóide para a regulação de uma variedade de processos torna a modulação farmacológica fitocanabinóide uma estratégia terapêutica promissora para muitas áreas médicas, incluindo os estudos de atividade analgésica, neuroprotetora, anti-inflamatória e antibacteriana (CALLADO; PRETE; KISHI, 2021).

4.5.6 Receptores Canabinoides

Até o momento na literatura, os dois tipos de receptores mais citados são: CB1 e CB2. Presentes em várias vias de sinalização para exercerem os seus efeitos nos diferentes tecidos e órgãos. Eles medeiam a maioria dos efeitos da *Cannabis*, porém essa não é a questão mais importante, eles são primariamente ativados por ligantes canabinoides endógenos (endocanabinoide), que juntos formam uma rede neuromoduladora. Ambos receptores CB1 e CB2 são do tipo receptores acoplados a proteína G (SCHURMAN *et al.*, 2021).

Os canabinoides também podem atuar em outros receptores da família GPCRs relacionados a canabinoides não CB1 e não CB2 (por exemplo, GPR18 e GPR55). Juntamente com os receptores canabinoides, foi observado que o AEA atua em outros receptores implicados no processamento da dor, como os receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) e os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs). (O'SULLIVAN, 2016; FENWICK *et al.*, 2017).

O receptor CB1 é responsável pelas reações psicotrópicas dos canabinoides. No (SNC) podem ser vistos nos axônios, nas células da Glia e no sistema límbico, que é reguladora dos processos emocionais, mecanismos de memória, aprendizagem e motora. Atua em diferentes vias de sinalização: nos neurônios inibe a liberação de neurotransmissores (FONSECA *et al.*, 2013). Esses receptores que os canabinoides ativam são até mesmo na a polpa dentária e o periodonto (GROSSMAN, GADIWALLA, 2021).

A ativação destes receptores está associada à liberação de NT como a dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, glutamato e ácido γ -aminobutírico (GABA), exercendo influência sobre a cognição, emoção percepção de dor, metabolismo e processos inflamatórios. Acredita-se que este receptor esteja relacionado aos efeitos psicoativos da cannabis (BRUNETTI *et al.*, 2020; CALLADO; PRETE; KISHI, 2021).

Já os receptores CB2 estão localizados preferencialmente no sistema imunológico e hematopoiético, mas também já foram encontrados em algumas áreas do sistema nervoso central (GIACOPPO *et al.*, 2014; FASINU *et al.*, 2016). Há outras vias de sinalização que o CB2 pode atuar, como nos processos fisiológicos das doenças relacionadas a memória, sistema cardiovascular, inflamação e na dor. Por isso, o efeito terapêutico de canabinoides em dores crônicas, pois nesse tipo de dor é possível observar o aumento da atividade de CB2 (FONSECA. *et al.*, 2013).

Segundo estudos recentes, existe um receptor canabinoide 3 putativo é o receptor 55

acoplado à proteína G (GPR55). A sequência de aminoácidos de GPR55 mostra apenas um baixo grau de identidade com CB1 (13,5%) e CB2 (14,4%), mas compartilha vários ligantes canabinóides. Há uma grande distribuição de GPR55 no corpo, e seu papel tem sido sugerido em numerosos processos fisiológicos, bem como processos fisiopatológicos, incluindo fisiopatologia intestinal, inflamação e dor neuropática, bem como modulação dos sistemas imunológico inato e adaptativo. O TRPV1, considerado um segundo CBR, também é conhecido como receptor de capsaicina e foi chamado de CBR ionotrópico por muitos pesquisadores. Quando ativado, TRPV1 induz a liberação da substância P e CGRP, que desempenham um papel importante na detecção de dor e inflamação tecidual (MULLER; MORALES, REGGIO, 2019).

4.5.7 Administração

A farmacocinética dos canabinoides varia de acordo com a formulação e via de administração. As vias de administração de medicamentos à base de *C. sativa* apontadas pela literatura incluem a via oral, sublingual, inalatória, tópica, transdérmica, retal e vaginal (CALLADO; PRETE; KISHI, 2021).

A farmacocinética e a dinâmica dos canabinoides variam em função da via de administração, com a absorção mostrando a maior variabilidade das principais etapas farmacocinéticas. A absorção é afetada tanto pela característica lipossolúvel do produto quanto pelas diferenças inerentes ao tecido do órgão (isto é, alveolar, dérmico ou gástrico). Uma variedade de fatores, como alimentação recente (para oral), profundidade da inalação, quanto tempo a respiração é mantida e a temperatura do vaporizador (para inalação), todos afetam a absorção de canabinóides, que pode variar de 20 a 30% para administração oral e até 10 a 60% para inalação (BRUNI *et al.*, 2018).

A biodisponibilidade oral dos canabinóides é baixa, o que levou ao desenvolvimento de outras técnicas mais eficazes de administração, como a transdérmica, intranasal e transmucosa. (BRUNI *et al.*, 2018).

Tanto o THC quanto o CBD têm alta lipofilicidade, o que significa que devem ser mais eficazes na absorção pela pele (LUCAS; SCHNEIDER, 2018).

Na terapia da dor miofascial, a administração transdérmica através de adesivos pode ser muito útil. Consequentemente, a administração oral é evitada, bem como injeções

intramusculares, resultando em melhor absorção sanguínea porque o metabolismo de primeira passagem não é encontrado (NITECKA-BUCHTA *et al.*, 2019).

4.5.8 Indicação e contraindicação

Ao iniciar um tratamento com cannabis medicinal, deve-se considerar uma série de fatores. Antes do início, deve haver rastreamento de possíveis precauções, contraindicações e interações medicamentosas. Além disso, recomenda-se o uso prévio de questionários sobre dor, pois assim pode-se monitorar e avaliar a resposta à terapia (MACCALLUM, LO, BOIVIN, 2021). As principais considerações ao iniciar e titular a cannabis medicinal:

Passo 1 – triagem para precauções e contraindicações

Passo 2- triagem de interações medicamentosas

Passo 3 – consideração sobre segurança da via de administração

Passo 4- consideração sobre a segurança da cepa

Passo 5- iniciar com baixa dose, estratégia de titulação lenta, ou seja, manter as doses de medicação concomitantes estáveis

Passo 6 – definição da frequência de monitoramento inicial

Segundo o estudo de Gomez; Garcia (2022), as indicações para o uso de canabinóides são: a) estimulante do apetite e antiemético, b) em doenças neurológicas, c) no controle de dor d) pesquisas sugerem ação antitumoral.

A principal desvantagem do uso de canabinóides para alívio da dor são seus efeitos colaterais (efeitos colaterais canabimiméticos), incluindo sedação, catalepsia (o corpo rígido), hipotermia, dependência, hipolocomoção ou comprometimento motor, comprometimento cognitivo e problemas psicológicos. Acredita-se que esses efeitos colaterais canabimiméticos surjam principalmente devido à ativação global da ampla distribuição de receptores CB1 no cérebro (VOLKOW, 2014).

4.6 ASPECTOS JURÍDICOS

De forma geral, os medicamentos disponibilizados pelo SUS e os que são utilizados por serviços privados de saúde, necessitam da aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), desde sua criação pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 (ANVISA, 2022). Os medicamentos considerados restritos, mesmo que aprovados pela ANVISA, precisam atender as condições do Decreto nº 7.508. Poderão ter sua aquisição e fornecimento impedidos pelo estado, com alegações quanto algumas questões: orçamentárias (não disposição de recursos para aquisição), de dúvida quanto a eficácia, ou mesmo ideológicas (os governantes por viés político, religioso ou por puro preconceito, não aprovam determinados medicamentos, por exemplo no Brasil são proibidos medicamentos que provoquem o aborto (GABARDO; MACIEL, 2020).

Neste caso, pessoas físicas (cidadãos que necessitam dos medicamentos) ou pessoas jurídicas, podendo ser privados ou do terceiro setor (organizações filantrópicas ou sem fins lucrativos) ou mesmo governamentais, podem buscar decisões judiciais, como pode ser verificado em: (GABARDO; MACIEL, 2020, p. 477)

[...] o Judiciário aprecia desde casos de medicamentos já fornecidos pelo SUS, até medicamentos de alto custo para portadores de doenças graves que não possuem condições financeiras, conforme reconhecida tese de repercussão geral do Supremo Tribunal Federal. Não distante desta situação, encontra-se na jurisprudência casos de concessão de medicamentos que não possuem registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo que o Supremo Tribunal Federal fixou parâmetros para determinar que seja possível, pela via judicial, haver determinação para que a Administração Pública os forneça. Estes patamares que estão contidos no voto do Ministro Luís Roberto Barroso, no Recurso Extraordinário nº 657.718/MG (Repercussão Geral nº 500), envolvem critérios de existência de solicitação de registro na ANVISA, assim como análise da eficácia do tratamento pleiteado, dentre outros.

A RDC nº 335 de 24 de janeiro de 2020 estabeleceu a permissão para importação de produtos derivados de cannabis, para uso próprio, mediante prescrição por profissional legalmente habilitado (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2020). Assim, considerando a Lei nº 5.081, de 24 de agosto de 1966, o Art.38 da Portaria SVS 344 de 12 de maio de 1988 e a Resolução CFO-82, de 25 de setembro de 2008, o cirurgião-dentista está habilitado para prescrever produtos à base de cannabis, quando para uso odontológico (BRASIL, 1966, p. 081; CFO, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988).

Contudo, a RDC nº 327 de 2019 proíbe a importação da planta ou partes da planta de

Cannabis spp., prevendo que as empresa que buscam fabricar e comercializar produtos à base de Cannabis no Brasil devem importar o insumo farmacêutico nas formas de derivado vegetal, fitofármaco, a granel, ou produto industrializado. Assim sendo, atualmente no Brasil não estão regularizados medicamentos fitoterápicos (contendo todos os metabólitos da planta), mas apenas fitofármacos (substâncias isoladas), a serem administradas necessariamente por via nasal, oral ou retal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

4.7 RESULTADOS



Fonte: da Autora, 2023.

Título Português Título Inglês	País	Autor, data	Tipo de estudo	Objetivo, resultado e discussão dos estudos
Terapêutica canabinoide no manejo da dor orofacial: uma revisão sistemática Cannabinoid therapeutics in orofacial pain management: a systematic review	Austrália	VOTRUBEC, C; TRAN, P; LEI, A; BRUNET, Z; BEAN, L; OLSEN B.W; SHARMA D. 2022	Revisão Sistemática	Foram investigadas evidências publicadas sobre os efeitos dos canabinoides (naturais e sintéticos) no controle da dor pós-operatória e/ou fora do consultório em pacientes que sofrem de dor orofacial que se apresenta no ambiente odontológico. Dos cinco artigos incluídos, um relatou efeito significativo no alívio da dor da disfunção temporomandibular usando uma formulação tópica de canabidiol em comparação com um placebo. Quatro artigos não relataram efeitos significativos de canabinoides para o controle da dor em várias condições de dor orofacial. Embora um estudo tenha relatado um efeito positivo, existem evidências insuficientes para apoiar um benefício clínico dos canabinoides no controle da dor orofacial, recomenda-se mais pesquisas para investigar os benefícios dos canabinoides.
Cannabis e dor orofacial: uma revisão sistemática Cannabis and orofacial pain: a systematic review	Estados Unidos	GROSSAMN, S; TAN, H; GADIWALLA, Y;2022	Revisão Sistemática	Na revisão sistemática, apenas um estudo abordou sobre DTMs. Estudo incluído era sobre a aplicação da formulação dérmica tópica de canabidiol mostrou resultados positivos, como redução da dor e melhora da função muscular em pacientes que sofrem de dor miofascial. Por outro lado, dois agonistas de receptores canabinóides sintéticos administrados por via oral (AZD1940 e GW842166) falharam em demonstrar efeitos analgésicos significativos após a remoção cirúrgica do terceiro molar.

<p>Novas Perspectivas para o Tratamento da Dor Orofacial</p> <p><i>Cannabis</i> Bioactive Compound-Based Formulations: New Perspectives for the Management of Orofacial Pain</p>	Suíça	<p>CRESCENTE, Giuseppina; MINERVINI, Giuseppe; SPAGNUOLO, Carmela; MOCCIA, Stefania 2022</p>	Revisão Sistemática	<p>Análise dos possíveis mecanismos de ação dos compostos bioativos naturais e sintéticos derivados do cânhamo responsáveis pelos efeitos modulatórios nas vias relacionadas à dor. 1- surgiram expectativas promissoras na aplicação tópica de formulações à base de canabidiol através da implementação da função muscular, resultando na melhora dos sintomas em pacientes com dor miofascial ; 2- Outra revisão sistemática recente com meta-análise investigou cuidadosamente o uso de medicamentos à base de Cannabis em pacientes com dor neuropática crônica, sugerindo um impacto significativo na percepção e intensidade da dor após intervenções com THC e THC/CBD em comparação com placebo 3- Estudos recentes apontam nessa direção, propondo um papel do sistema endocanabinoide no eixo microbiota-intestino-cérebro, que poderia desempenhar um papel fundamental no controle das funções cognitivas e possíveis alterações patológicas 4- o CBR está presente em vários tecidos, é razoável supor que os diferentes compostos bioativos do cânhamo podem interagir com as vias de sinalização da dor orofacial na redução da dor periodontal, miofascial e da ATM. A capacidade dos canabinóides de atuarem como analgésicos por meio de vários mecanismos sugere que os compostos bioativos do cânhamo, incluindo fitocanabinóides, terpenos e flavonoides, podem atuar sinergicamente modulando a via inflamatória e visando vários mecanismos envolvidos no início da dor orofacial na ATM.</p>
<p>Canabidiol tem potencial terapêutico para dor miofascial em ratos parkinsonianos fêmeas e</p>	Brasil	<p>VIVANCO Airam Nicole; PEREIRA,</p>	Experimento em animal	<p>A lesão do neurônio dopaminérgico diminuiu os limiares nociceptivos mecânicos e inflamatórios em fêmeas e machos em maior proporção nas</p>

<p style="text-align: center;">machos</p> <p style="text-align: center;">Cannabidiol has therapeutic potential for myofascial pain in female and male parkinsonian rats</p>		<p>Estela Maurício Dos-Santos; GUIMARÃES, Francisco Silveira DEL-BEL, Elaine; NASCIMENTO, Glauce C do 2021</p>		<p>fêmeas. O tratamento local com CBD reduziu o aumento da alodinia e hiperalgesia orofacial, em machos e fêmeas. As ratas foram mais sensíveis ao efeito do CBD considerando a alodinia, respondendo à menor dose. Embora fêmeas e machos respondam ao efeito de três doses de CBD no teste da formalina, os machos mostraram uma redução superior na resposta hiperalgésica. Esses resultados indicam que fêmeas hemiparkinsonianas e machos respondem diferentemente às diferentes doses de terapia com CBD e testes nociceptivos. A terapia com CBD é eficaz para a nocicepção orofacial induzida por parkinsonismo.</p>
<p>A aplicação local do agonista do receptor canabinoide, WIN 55,212-2, no núcleo caudal do nervo trigêmeo afeta diferencialmente neurônios nociceptivos e não nociceptivos</p> <p>Local application of the cannabinoid receptor agonist, WIN 55,212-2, to spinal trigeminal nucleus caudalis differentially affects nociceptive and non-nociceptive neurons</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Alex M Papanastassiou, Howard L Campos, Ian D Meng, 2004</p>	<p>Estudo em animal</p>	<p>No presente estudo, o agonista do receptor canabinoide CB1/CB2, WIN 55,212-2 (WIN), foi aplicado em banho no tronco cerebral enquanto a atividade dos neurônios do núcleo caudal do trigêmeo espinal evocada por estimulação elétrica transcutânea foi registrada em. Os neurônios foram caracterizados usando estimulação mecânica e elétrica da face e foram classificados como mecanorreceptores de baixo limiar (LTM) ou ampla faixa dinâmica (WDR). Os neurônios LTM responderam ao leve toque do campo receptivo e receberam apenas entrada de fibra aferente primária Aβ. Os neurônios WDR mostraram uma resposta graduada à estimulação mecânica, respondendo ao máximo a estímulos nocivos e demonstraram atividade evocada por fibras A e C. Além disso, os neurônios WDR exibiram latência mais longa, atividade pós-descarga mediada por fibra C (PDC) após estimulação repetitiva. A aplicação local de banho de 2,0</p>

				mg/ml de WIN reduziu significativamente a atividade de PDC, atividade evocada de fibra C e atividade evocada de A β em neurônios WDR. Em contraste, a atividade evocada pela fibra LTM A β aumentou após a administração local de WIN. SR141716A, um antagonista do receptor CB1, impediu os efeitos de WIN na atividade evocada por WDR PDC e LTM A β . Esses resultados indicam que os agonistas dos receptores canabinóides podem ser agentes eficazes para a dor orofacial. Além disso, a sensibilidade particular da atividade do PDC, uma medida da hiperexcitabilidade neuronal, aos agonistas dos receptores canabinóides pode ser relevante para o tratamento da dor craniofacial persistente.
O bloqueio das vias centrais da ciclooxigenase (cox) aumenta os efeitos antinociceptivos induzidos por canabinóides na nocicepção inflamatória da articulação temporomandibular (ATM) Blockade of central cyclooxygenase (COX) pathways enhances the cannabinoid-induced antinociceptive effects on inflammatory temporomandibular joint (TMJ) nociception	Coreia	Ahn, Dong K.; Choi, yo S.; Yeo, SangP. Woo, Young W. ; Lee, Min K. ^a ; Yang, Gwi Y. ; Jeon, Hye J. ; Park, Jae S.; Mokha, Sukhbir S, 2007	Experimento em animal	Houve a investigação da participação das vias centrais da ciclooxigenase (COX) na modulação dos efeitos antinociceptivos do canabinoide WIN 55, 212-2 administrado por via intracisternal na nocicepção induzida pela inflamação da articulação temporomandibular (ATM) em ratos. Foi observado o comportamento de ratos que receberam a injeção do canabinoide sintético WIN 55, 212-2 (agonista CB1 E CB2) isoladamente e em combinação de inibidores de COX, administrados 20 min antes dos ratos receberem injeção de formalina. Os pesquisadores relataram que houve redução significativa do número de repetições e duração dos arranhões do grupo que recebeu WIN 55, 212-2 em comparação ao que não recebeu. Além disso, houve uma segunda etapa da pesquisa, em que o WIN foi administrado em três diferentes grupos, sendo eles 1. NS-308 inibidor seletivo de COX-2, 2. Indometacina inibidor não seletivo de COX 1/2; 3.

				Acetaminofeno, inibidor putativo da COX-3. Foi constatado que a administração de inibidores de COX isoladamente não atenuou a nocicepção, porém ao administrar WIN 55,212-2 com inibidor da COX-2, reduziu a dor inflamatória ao aumentar o efeito antinociceptivo induzido por canabinóides .
Os canabinóides sintéticos atenuam alodinia e hiperalgisia em um modelo de rato de dor neuropática trigeminal The synthetic cannabinoids attenuate allodynia and hyperalgisia in a rat model of trigeminal neuropathic pain	Taiwan	Liang Ying-Ching, Chiung-Chun Huang, Kuei-Sen Hsu, 2007	Experimentos em animal	Avaliou os efeitos do canabinóide sintético WIN 55,212-2 na alodinia mecânica e hiperalgisia térmica em um modelo de rato de dor neuropática trigeminal.. Tanto a alodinia mecânica quanto a hiperalgisia térmica são observadas ipsilateral e contralateral ao lado da lesão nervosa, mas são significativamente mais graves ipsilateralmente. A administração de WIN 55.212-2 (0,3-5 mg/kg ip) aumentou de forma dose-dependente os limiares mecânicos e de retirada de calor. . O efeito do WIN 55.212-2 foi imitado pelo agonista do receptor canabinóide CB1 HU 210 e foi antagonizado pelo antagonista do receptor CB1 AM 251, mas não pelo antagonista do receptor CB2 AM 630 ou pelo antagonista do receptor vanilóide 1 capsazepina,, ou seja, sugere-se que o envolvimento do WIN se dá com os receptores CB1. Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que os canabinóides podem ser uma abordagem terapêutica útil para o manejo clínico de distúrbios da dor neuropática trigeminal, já que observou-se aumento a dose-dependência os limiares mecânicos.

<p>Baixas doses de canabinóides aumentam os efeitos antinociceptivos de agonistas mglurs grupos II e III administrados intracisternalmente na nocicepção da ATM induzida por formalina em ratos</p> <p>Low doses of cannabinoids enhance the antinociceptive effects of intracisternally administered mGluRs groups II and III agonists in formalin-induced TMJ nociception in rats</p>	Coreia	<p>Lee Min K., Byung Y. Choi, Gwi Y. Yang , Hye J. Jeon, Hee M. Kyung, Oh W. Kwon, Hyo S. Park, Yong C. Bae, Sukhbir S. Mokha, Dong K. Ahn , 2009</p>	Experimento em animal	<p>A fim de determinar se os canabinóides modulam a nocicepção da ATM induzida por formalina, os efeitos de um agonista canabinóide administrado intracisternalmente foram testados no comportamento nociceptivo induzido pela injeção de formalina na ATM. efeito antinociceptivo do WIN 55,212-2 administrado intracisternalmente, um agonista do receptor CB1/2 não seletivo de subtipo, no número de arranhões produzidos pela injeção de formalina na região da ATM. Nem o veículo nem a dose de 3 µg de WIN 55,212-2 alteraram o comportamento de coçar induzido por formalina. Embora uma injeção intraesternal de 10 µg de WIN 55,212-2 tenha atenuado o número de arranhões, essa atenuação não é estatisticamente significativa. No entanto, uma injeção intraesternal de 30 µg de WIN 55,212-2 atenuou o número de arranhões em 75% (34 ± 10 no número de arranhões, $p < 0,05$), em comparação com o grupo tratado com veículo. Embora a administração intraesternal de 3 ou 10 µg de WIN 55,212-2 não tenha afetado nenhuma função motora em comparação com os ratos tratados com veículo, a dose de 30 µg de WIN 55 foi eficaz no efeito antinociceptivo.</p>
---	--------	---	-----------------------	--

<p>Efeito mio-relaxante da aplicação transdérmica de canabidiol em pacientes com dtm: um estudo randomizado, duplo-cego</p> <p>Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial</p>	Polônia	Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, Walczyńska-Dragon K, Olczyk P, Batoryna O, Kempa W, Baron S, 2019	Um estudo randomizado, duplo-cego	Foi avaliado o efeito mio-relaxante da aplicação transdérmica do canabidiol (CBD) em pacientes com dor miofascial. Um total de 60 pacientes foram divididos em 2 grupos, sendo um dos grupos recebeu o canabidiol transdérmico (Grupo 1) e outro grupo recebeu a aplicação tópica de placebo (Grupo 2), ambos grupos foram avaliados e acompanhados no período de 14 dias. A aplicação do placebo e o canabidiol indicadas foram duas vezes ao dia, realizando aplicações em quantidades semelhantes para cada lado do músculo masseter. A atividade do músculo masseter foi medida através da eletromiografia em cada lado do músculo dos pacientes de ambos grupos. No grupo que recebeu a aplicação transdérmica de canabidiol (Grupo 1) a média de redução de atividade muscular foi de 11% e 12,6%, para os lados direito e esquerdo respectivamente. Já o grupo que recebeu a aplicação tópica de placebo, a média de redução de atividade nos músculos masseteres foi de 0,23% e 3,3%, para os lados direito e esquerdo respectivamente. Seguindo uma escala visual analógica, o grupo que recebeu a aplicação transdérmica de canabidiol obteve a redução da dor em cerca de 70,2%, já o grupo placebo foi de 9,81%. Concluiu-se que a aplicação transdérmica de canabidiol foi capaz de reduzir a atividade do músculo masseter e a dor local dos pacientes.
Dor orofacial neuropática: canabinóides como via terapêutica	Estados Unidos	McDonough P, McKenna JP, McCreary	Artigo de revisão	Revisou e investigou sobre o uso potencial de canabinóides para tratamento dos sintomas associados à Dor Neuropática Orofacial (NOP). A NOP crônica

Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue		C, Downer EJ., 2014		muitas vezes não pode ser tratada satisfatoriamente com analgésicos convencionais, portanto, opções alternativas de tratamento são procurados. Dadas as propriedades analgésicas bem definidas dos canabinóides, além da evidência de que os canabinóides visam ativamente muitos mecanismos fisiopatológicos que contribuem para distúrbios NOP, canabinóides como Sativex® (spray bucal contendo CBD E THC) podem representar uma boa estratégia terapêutica para essas condições.
<p>Visando o receptor canabinóide periféricamente restrito 1, o receptor canabinóide 2 e as enzimas degradantes de endocanabinóides para o tratamento da dor neuropática, incluindo a dor orofacial neuropática</p> <p>Targeting peripherally restricted cannabinoid receptor 1, cannabinoid receptor 2, and endocannabinoid-degrading enzymes for the treatment of neuropathic pain including neuropathic orofacial pain</p>	Estados Unidos	Hossain MZ, Ando H, Unno S, Kitagawa J, 2020	Artigo de revisão	Discuti sobre as abordagens alternativas que mostram potencial para o tratamento da dor neuropática, incluindo Dor Orofacial Neuropática (NOP). Muitos estudos pré-clínicos relataram que essas estratégias são eficazes no tratamento da dor neuropática e não produzem ou produzem efeitos colaterais mínimos. Através da revisão de estudos, foi observado que a inibição da degradação do endocanabinóide 2-araquidonoilglicerol, pode atenuar o NOP após lesão do nervo trigêmeo em camundongos. Em um estudo mostrou que a administração sistêmica do composto atenuou a alodinia mecânica 2 h após a administração.

5 DISCUSSÃO

A dor relacionada a dor orofacial e às DTMs podem ser classificadas como aguda ou crônica e afetam a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Frequentemente, o tratamento dessas dores são um desafio e por isso novas alternativas terapêuticas estão sendo buscadas. A *Cannabis sativa* representa uma fonte interessante de compostos bioativos, incluindo canabinoides não psicoativos, flavonoides e terpenos, muitos dos quais são eficazes na melhora da intensidade da dor. Canabinóides como o CBD podem regular processos inflamatórios e sensação dolorosa associadas à ATM e aos músculos da mastigação, compondo uma fonte alternativa para tratamento da dor orofacial (WALCZYŃSKA-DRAGON, 2022).

Estudos usando abordagens em modelos animais têm mostrado a eficácia de canabinoides tanto de origem natural quanto de origem sintética no tratamento de dores. O canabinoide sintético, ou seja, produzido em laboratório, mais citado é o WIN55,212-2. Muitos dados indicam que ele (WIN55,212-2) tem propriedades analgésicas e promissoras em diferentes vertentes de dores orofaciais, sendo elas dores neuropáticas e inflamatórias da ATM. Em modelos animais de dor neuropática trigeminal, de fato, WIN55,212-2, inibe alodinia e hiperalgesia após lesão por constrição do ramo infraorbital do nervo trigêmeo via ativação de CB1 (LIANG *et al*, 2007).

No âmbito de estudos relacionados a revisões, existem evidências sobre uso do CBD, que é um fitocanabinoide. Um estudo que comprovou a eficácia do CBD em DTM muscular foi o estudo realizado por Nitecka-Buchta *et.al* (2019). Este estudo foi citado em três revisões sistemáticas incluídas nesse trabalho. Concluiu-se que a aplicação transdermal de canabidiol foi capaz de reduzir a atividade do músculo masseter e a dor local dos pacientes. Então, algo importante de se observar é a recente investigação sobre canabinoides em DTM muscular, já que o estudo é de 2019, e foi incluído em três RS (VORTRUBEC *et al*, 2022), as quais obtiveram poucos artigos incluídos (sendo que de 5 artigos incluídos, apenas um abordava sobre DTM muscular). Contudo, apesar de recente, mostrou-se uma alternativa de tratamento bem-sucedida.

Segundo a Revisão Sistemática de Votrubec *et.al* (2022), foram identificadas e avaliadas cinco publicações que avaliaram o uso de canabinóides no controle da dor, com resultados variados. Desses cinco estudos, apenas um era sobre DTM, três eram sobre controle

de dor pós-operatória em 3º molar e um sobre controle de dor pós-câncer. Embora todos os estudos incluídos na análise fossem estudos humanos, variações nas populações de amostras, diferenças de gênero na população do estudo, tipo de canabinóide, vias de administração e medições de resultados contribuíram para a heterogeneidade dos estudos incluídos. Isso apresenta dificuldades ao tentar fazer comparações diretas entre estudos para formular conclusões concisas. Essa revisão concluiu, que mais estudos são necessários para investigar os benefícios dos canabinóides em diferentes formulações para informar futuras mudanças nas políticas em torno de seu uso como terapia odontológica. Apesar de haver estigma para o uso de canabinóides no manejo e tratamento da dor orofacial, seu uso na área da saúde permanece incipiente.

Apesar de os canabinóides serem os mais famosos compostos da Cannabis, na revisão sistemática de Crescente *et. al.* (2022) existe evidência sobre os terpenos, sugerindo que são os agentes promissores, conforme demonstrado em modelos animais de nocicepção.

Condições de dor neuropática, incluindo dor orofacial neuropática (NOP) são difíceis de tratar. A dor orofacial neuropática (NOP) existe em várias formas, incluindo patologias como a síndrome da boca ardente (BMS), dor facial idiopática persistente (PIFP), neuralgia do trigêmeo (NT) e neuralgia pós-herpética (NPH) (McDONOUGH et al, 2014). Os agentes terapêuticos contemporâneos para dor neuropática são frequentemente ineficazes no alívio da dor e estão associados a vários efeitos adversos (HOSSAIN, 2020).

Recentemente, em um estudo observou-se que um inibidor seletivo de MAGL (enzima que degrada 2-AG que é um endocanabinóide). Foi observado que houve redução da NOP induzida por lesão de um ramo do nervo trigêmeo em camundongos. Então, o estudo sugere potencial ação de canabinóides e endocanabinóides para o tratamento de NOP. No entanto, poucos estudos foram conduzidos, e recentemente desenvolvidos agonistas de receptores de canabinóides periféricamente restritos e inibidores da enzima degradadora de endocanabinóides ainda não foram extensivamente testados em modelos de NOP em humanos. Agonistas de receptores CB1 restritos periféricamente, agonistas de receptores CB2 seletivos e alguns inibidores de FAAH e MAGL recentemente desenvolvidos mostraram ter efeitos colaterais canabimiméticos limitados. Esses agentes ou agentes recém-projetados devem ser testados em modelos NOP. Além disso, mais estudos randomizados controlados por placebo são necessários para determinar a utilidade clínica desses agentes em pacientes com

NOP (McDONOUGH et al, 2014).

De acordo com as pesquisas, os receptores canabinoides estão presentes em vários tecidos, então é razoável supor que os diferentes compostos bioativos da *Cannabis* possam interagir com as vias de sinalização da dor orofacial, miofascial e da ATM. A capacidade dos canabinóides de atuarem como analgésicos por meio de vários mecanismos sugere que os compostos da *Cannabis* podem atuar sinergicamente modulando a via inflamatória e visando vários mecanismos envolvidos no início da dor orofacial na ATM (CRESCENTE *et.al.*,2022).

Em relação à dor inflamatória na ATM, existem duas pesquisas em ratos, sendo que nas na primeira houve a administração combinada de canabinoides e inibidores de COX. Os pesquisadores relataram que houve redução significativa do número de repetições e duração dos arranhões do grupo que recebeu WIN 55, 212-2 junto com COX-2 (AHN *et al*, 2007).

O outro estudo sobre ATM concluiu que ativação central dos receptores canabinóides atenuou o comportamento nociceptivo induzido pela injeção de formalina na ATM. O pré-tratamento com uma dose baixa de canabinóides aumentou os efeitos antinociceptivos dos agonistas mGluR (um tipo de receptor de glutamato, envolvido na inflamação). Esses resultados destacam o importante potencial terapêutico da administração combinada de doses subanalgésicas de agonistas mGluRs com doses subanalgésicas de canabinóide para tratar efetivamente a dor inflamatória associada à ATM. Além disso, a potencialização dos efeitos dos agonistas de mGluRs do grupo II ou III permitirá a administração de canabinóides em doses que não gerem nenhum acúmulo significativo para produzir disfunção motora indesejável (LEE *et al*, 2008)

6 CONCLUSÃO

Apesar de existir crescimento do número de estudos sobre o uso de canabinoides para tratamento de diferentes tipos de dores, no âmbito de dor orofacial e DTM ainda existe certa escassez de estudos. Além disso, boa parte dos estudos que já existem foram realizados em animais. Baseado nos estudos presentes, pode-se supor que o uso de canabinoides, sendo eles sintéticos ou fitocannabinoides ou até mesmo por regulação de endocannabinoides, podem ser uma terapia promissora principalmente porque gera menos efeitos adversos em comparação com outras terapias medicamentosas. Porém, mais pesquisas são necessárias para explorar o papel terapêutico dos canabinoides no contexto da dor e inflamação na Dor Orofacial e DTMs e assim servir como mais uma fonte de terapia segura para essas questões.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ANAND, P. *et al.* Visando os receptores CB2 e o sistema endocanabinóide para o tratamento da dor. *Brain Res Rev.*, v. 60, p. 255–266, 2009.

ANANTHAN S, B.R. *Chronic orofacial pain. J Neural Transm*, v. 127, p.575-588, abr. 2020. Disponível em: doi: 10.1007/s00702-020-02157-3. Acesso em: 01 mar. 2022.

APKARIAN, A. V. Definitions of Nociception, Pain, and Chronic Pain with Implications Regarding Science and Society. *Neuroscience Letters*, v. 702, p. 1, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.039>. Acesso em: 01 mar. 2022.

ASHMAWI, H. A.; FREIRE, G.M.G. Peripheral and Central Sensitization. *Revista Dor*, v. 17, p. 31–34, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160044>. Acesso em: 01 mar. 2022.

AYOUB, L.J.; SEMINOWICZ, D.A., MOAYEDI, M. A meta-analytic study of experimental and chronic orofacial pain excluding headache disorders. *NeuroImage Clin.*, v.20, p. 901–912, 2018. Disponível em: doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.018 Acesso em: 15 out. 2022.

ATAKAN, Z. Cannabis, uma planta complexa: diferentes compostos e diferentes efeitos nos indivíduos. *Ther Adv Psychopharmacol*, v.2, p.241–254, 2012.

BARON, E.P. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been. *Headache*, v. 55, p. 885-916, jun. 2015. Disponível em: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/head.12570> Acesso em: 10 out. 2022.

BITINIENE, D. *et al.* Quality of Life in Patients with Temporomandibular Disorders. A Systematic Review. *Stomatologija*, v. 1, n. 20, p. 3-9, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806652/> Acesso em: 09 out. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica**. Brasília, 2012. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdtdorcronica2012.pdf>. Acesso em: 18 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 156, de 5 de maio de 2017. Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada – RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 1/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. **Diário Oficial da União**, Brasília,

DF, 8 maio 2017. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6326437/RDC_563_2021_.pdf/e206010b-c572-42c6-ad0a-f485834fef39?version=1.0 . Acesso em: 04 mar. 2022.

BRASIL, Ministério Da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC no 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, seq. 1, n. 239, p. 194, 11 dez. 2019. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327_09_12_2019.pdf Acesso em: 04 mar. 2022.

BRASIL, Ministério Da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Diretoria Colegiada. RDC no 335, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. **Diário Oficial da União**, seq. 1, n. 18, p. 54, 27 jan. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>. Acesso em: 04 mar. 2022.

BRUNI, N. *et al. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment*, **Molecules**, vol. 23, n. 10, p. 2478, 27 set. 2018, . Disponível em: doi: 10.3390/molecules23102478. Acesso em: 04 mar. 2022.

CALLADO, T.; PRETE, A. C. L.; KISHI, M. A. **Cannabis medicinal no Brasil**. São Paulo: Cia Farmacêutica, 2021.

CAMPI, L. B. et al. Influência de abordagens biopsicossociais e autocuidados no controle das disfunções temporomandibulares crônicas. **Rev Dor**, v. 14, n. 3, jul. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-00132013000300014>. Acesso em: 04 mar. 2022.

CARVALHO, M. **Dor: um estudo multidisciplinar**. 2. ed. São Paulo: Summus editorial, 1999.

CALLIET, R. **Dor: Mecanismos e Tratamentos**. Porto Alegre: Artmed, 1999.

CRESCENTE, G. et al Cannabis Bioactive Compound-Based Formulations: New Perspectives for the Management of Orofacial Pain. **Molecules**, v. 23, n.28, p.106, dez. 2022. Disponível em: doi: 10.3390/molecules28010106. Acesso em: 13 mar. 2022.

CROWELL, T. L. *Understanding Patients Process to Use Medical Marijuana*. **Journal Of Patient Experience**, v. 3, n.3, p. 81-87, set. 2016.

Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2374373516667002>. Acesso em: 18 set. 2021.

CHAVES, T. C. et al. Principais instrumentos para avaliação da disfunção temporomandibular, parte II: critérios diagnósticos; uma contribuição para a prática clínica e

de pesquisa. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 15, p. 101–106, 2008.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1809-29502008000100016>. Acesso em: 04 mar. 2022.

CHIMENTI, R. L. et al. A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. *Physical Therapy*, v. 5, n. 98, p. 302–314, maio 2018.

Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy030>. Acesso em: 04 mar. 2022.

CRAVATT, B. F.; DEMAREST, K.; PATRICELLI, M. P. *Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 98, p. 9371-9376, 2001.

CURATOLO, M. et al. Central Hypersensitivity in Chronic Pain: Mechanisms and Clinical Implications. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, v. 2, n. 17, p. 287–302, maio 2006,. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2005.12.010>. Acesso em: 04 mar. 2022.

DEITOS, A, et al. *Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients With Chronic Pain With and Without Structural Pathology. Clin J Pain*, v. 31, n. 11, p. 959-967, nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25551477/> Acesso em: 11 out. 2022.

DERBYSHIRE, S.W. G., et al. Cerebral Activation during Hypnotically Induced and Imagined Pain. *NeuroImage*, v. 1, n. 23, p. 392–401, set. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.04.033>. Acesso em: 04 mar. 2022.

DEVANE, W. A.; HANUS, L.; BREUER, A. *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science*, v. 258, p. 1946-1949, 1992 . Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1470919/> Acesso em: 12 mar. 2022.

DIMARZO, V.; BREIVOGEL, C. S.; TAO, Q. *Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. J. Neurochem*, v. 75, p. 2434-2444, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11080195/> Acesso em: 12 maio 2022.

DURHAM, J.; NEWTON-JOHN, T, ZAKRZEWSKA, J. M. Temporomandibular Disorders. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, v. 350, p. 1154, mar 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.h1154>. Acesso em: 15 maio 2022.

DWORKIN, R. H. et al. Manejo farmacológico da dor neuropática: recomendações baseadas em evidências . *Dor*, v. 132, p. 237–25, 2007.

ELMAN, I. ; BORSOOK, D. Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron*, vol. 1, no 89, p. 11–36, jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.027>. Acesso em: 15 maio 2022.

FERREIRA, M. **Variáveis Psicológicas na Lombalgia Crônica**: um Estudo com Doentes em Tratamento de Fisioterapia e Acupuntura. Tese de Doutorado, Universidade do Minho. 2009. Disponível em: <https://www.proquest.com/docview/2561962454?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true> Acesso em: 11 mar. 2022.

FENWICK, A.J. Ativação direta de anandamida de TRPV1 produz cálcio divergente e respostas atuais. *Frente. Mol. Neurosci*, v. 10, 2017.

FILLINGIM, R.B. *et al. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. J Pain*, v. 18, n. 9, p. 10-20, set. 2016. Disponível em: doi: 10.1016/j.jpain.2015.08.010. Acesso em: 20 maio 2022.

FINN, D. P. *et al. Rice AS Cannabinóides, o sistema endocanabinóide e dor: uma revisão de estudos pré-clínicos. Dor*, v.162, p.S5–S25, 2021. Disponível em: doi: 10.1097/j.pain.0000000000002268. Acesso em: 13 out. 2022.

FITZCHARLES, M.A. *et al. Nociceptive Pain: Towards an Understanding of Prevalent Pain Conditions". Lancet, London, England*, v. 397, n. 10289, p. 2098–110, maio 2021, Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00392-5). Acesso em: 20 maio 2022.

FLORES-SANCHEZ, I. J.; VERPOORTE, R. Metabolismo secundário em Cannabis . *Phytochem Rev*, v. 7, p. 615-639, 2008.

FONSECA, B. M. *et al. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. Acta Farmacêutica Portuguesa*. v.2, n.2, p.97-104, 2013. Disponível em: <http://www.actafarmacologicaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>. Acesso em: 15 set. 2021.

FOWLER, C. *Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, 'entourage' compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. Brain Res. Rev.*, v. 41, p. 26-43, 2003.

GABARDO, E.; CABRAL, R. M. Autorização para uso de medicamentos com princípios ativos proscritos no Brasil. *Núcleo de Investigações Constitucionais da UFPR*, v. 7, n. 2, maio/agosto 2020 Disponível em: www.ninc.com.br. Acesso em: 03 mar. 2022

GARCIA, J. B. S.; ISSY, A. M.; SAKATA, R. K. Analgesia preemptiva. *Rev. Bras. de Anestesiologia*, v. 51, n. 5, set. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/CyMjx7NDPThVNYkxRJZpkdM/?lang=pt>. Acesso em: 03 set. 2021.

GIACOPPO, S. *et al.* Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. **Fitoterapia**, v.116, p.77–84, jan.2017. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X16304476> Acesso em: 15 set. 2021.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**, 6. ed, São Paulo: Atlas, 2008.

GRECO, R. *et al* O sistema endocanabinóide e lipídios relacionados como alvos potenciais para o tratamento da dor relacionada à enxaqueca. **Dor de cabeça**, v. 62, p. 227–240, 2022. Disponível em: doi: 10.1111/head.14267. Acesso em: 03 set. 2022.

GROL-PROKOPCZYK, H. *Sociodemographic disparities in chronic pain, based on 12-year longitudinal data.* **Pain.**, v.158, n.2, p.313-22, 2017. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5242384/> Acesso em: 04 set. 2021.

GROSSMAN S, TAN H, GADIWALLA Y. Cannabis e dor orofacial: uma revisão sistemática. **Br J Oral**, v. 60, p.e677–e690, 2021.

IANOTTI, F. A.; DI MARZO, V.; PETROSINO, S. *Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders.* **Progress in Lipid Research**, v. 62, p. 107-128, abr. 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163782715300230>. Acesso em: 15 set. 2021.

Hilliard, C. J. *et al.* Synthesis and characterization of potent and selective agonists of the neuronal cannabinoid receptor (CB1). **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 289, p. 1427-1433. 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10336536/> Acesso em: 11 mar. 2022.

HERPICH, C. M. *et al.* Analysis of laser therapy and assessment methods in the rehabilitation of temporomandibular disorder: a systematic review of the literature. **J Phys Ther Sci**, v. 27, n.1, p. 295-230, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4305586/> Acesso em: 05 abr. 2022.

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF OROFACIAL PAIN, 1st edition (ICOP). **Cephalalgia**, v. 40, n. 2, p. 129–221, 1 fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103673/> Acesso em: 09 abr. 2022.

JIKOMES, N. O Que é Sistema Endocanabinoide e Qual é o Seu Papel? **Dor Crônica Blog**, 27 dez. 2002. Disponível em: <https://www.dorcronica.blog.br/o-sistema-endocanabinoide/> Acesso em: 10 maio 2022.

JOY, J. E.; WATSON, S. J.; BENSON, J. A. *Marijuana and medicine: assessing the science base*, **National Academy Press**, New York, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25101425/> Acesso em: 17 abr. 2022.

KOSEK, E. *et al.* Precisamos de um terceiro descritor mecanicista para estados de dor crônica?. **PAIN**, v.157, n. 7, p. 1382-1386, jul.2016. Disponível em: DOI:

10.1097/j.pain.0000000000000507 Acesso em: 05 maio 2022.

KHAN, H. *et al.* Canabinóide e sistema endocanabinóide: Uma intervenção terapêutica promissora para a esclerose múltipla. **Mol. Biol. Rep.**, v. 49, p. 5117–5131, 2022. Disponível em; doi: 10.1007/s11033-022-07223-5. Acesso em: 27 abr. 2022.

KHURANA, L. *et al.* Modulação do receptor canabinóide CB1 por ligantes alostéricos: oportunidades farmacológicas e terapêuticas. **Neuropharmacology**, v. 124, p. 3-12, 2017.

KO, G. D. *et al.* *Cannabis medicinal - a perspectiva canadense.* **J. Dor Res**, v. 9, p. 735-744, 2016. Disponível em: 2147/JPR.S98182. Acesso em: 03 mar. 2022.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. *Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity.* **J Pain**, v. 10, n.9, p. 895–926, set. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750819/> Disponível em: 07 out. 2022.

LEE, M. K. *et al.* *Low doses of cannabinoids enhance the antinociceptive effects of intracisternally administered mGluRs groups II and III agonists in formalin-induced TMJ nociception in rats.* **Pain**, v.15 n.139, p.367-375, out. 2008. Disponível em: doi: 10.1016/j.pain.2008.05.005. Acesso em: 9 mar. 2022.

LEEuw, R.; KLASSER, G. D. *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management.* Hanover Park: **Quintessence**, 6. ed., 2018. Disponível em: http://www.quintpub.com/display_detail.php3?psku=B0370#.ZFTm7HbMLIU Acesso em: 19 maio 2022.

LIMA, E.F. **Estudo da modelagem molecular do receptor canabinoide CB1 e suas interações com o Δ^9 -THC.** 2009. 107f. Tese (Doutorado em Físico-Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de Campinas, São Carlos, 2009. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75131/tde-25082009-110446/pt-br.php> Acesso em: 18 abr. 2022.

LIMA, M. ; TRAD, L. **A Dor Crônica sob o Olhar Médico: Modelo Biomédico e Prática Clínica.** Caderno Saúde Pública, 23 (11), 2672-2680. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/WncXWdf7wPTfgF6yZHbtyPN/?lang=pt> Acesso em: 15 set. 2021.

LIU, J. *et al.* Uma via biossintética para a anandamida. **Proc. Nacional Acad. ciência EUA** v.103 , p.13345–13350. 2006.

LOUW, A. *et al.* The Efficacy of Pain Neuroscience Education on Musculoskeletal Pain: A Systematic Review of the Literature”. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 32, n. 5, p. 332–355, jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09593985.2016.1194646>_Acesso em: 30 set. 2021.

LU, H.C.; MACKIE, K. Uma introdução ao sistema canabinóide endógeno. **Biol. Psychiatry** v.79, p. 516–525, 2016.

LUCAS, C.J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. A farmacocinética e a farmacodinâmica dos canabinóides. **Br. J. Clin. Pharmacol**, v. 84 p. 2477–2482, 2018, Disponível em: doi: 10.1111/bcp.13710, Acesso em: 09 fev. 2022.

McCALLUM, C. A.; LO, L.A.; BOIVIN, M. *Is medical cannabis safe for my patients? A practical review of cannabis safety considerations*, **European Journal of Internal Medicine**, v. 89, p. 10-18, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.002>. Acesso em: 02 fev. 2022.

McPARTLAND, J.M. *et al.* O canabidiol e a Δ 9-tetraidrocanabivarina são moduladores negativos do sistema endocanabinóide? Uma revisão sistemática. **Br. J. Pharmacol**, v. 172, p. 737–753, 2015. Disponível em: doi: 10.1111/bph.12944. Acesso em: 15 fev. 2022.

MARTINS, R. *et al.* Receptores opioides até o contexto atual. **Rev. Dor**, São Paulo, v.3, Mar 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180600132012000100014 Acesso em: 15 set. 2021.

MELCHIOR, M. O. *et al.* *Does low intensity laser therapy reduce pain and change orofacial myofunctional conditions?* **Cranio**, v.31, n.2, p.133-139, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795403/> Acesso em: 07 set. 2021.

MELO, L. A.; SANTOS, A. O. O uso do Canabidiol no Brasil e o posicionamento do órgão regulador. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, Brasília, DF, v. 5, n. 2, p. 43-55, 2016. Disponível em: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/231> Acesso em: 07 set. 2021.

MIRANDA, C.C.V. *et al.* Nova classificação fisiológica das dores: o atual conceito de dor neuropática”. **Rev. Dor**, v. 17, p. 2–4, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160037>, Acesso em: 23 fev. 2022.

MORAES MAIA, M.L. *et al.* *Evaluation of low-level laser therapy effectiveness on the pain and masticatory performance of patients with myofascial pain.* **Lasers Med Sci**, v. 29, n.1, p.29-35, 2014.

MORALES, P.; REGGIO, P. H. Uma atualização sobre receptores acoplados à proteína G não CB 1 e não CB 2. **Cannabis Cannabinoid Res**, v.2 , p. 265–273, 2017.

MULLER, C., MORALES, P., REGGIO, P.H. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. **Frente. Mol. Neurosci.**; v.11 p. 487. 2019. Disponível em: doi: 10.3389/fnmol.2018.00487. Acesso 08 jan. 2022.

MUNRO, S.; THOMAS, K.L.; ABU-SHAAR, M. Caracterização molecular de um receptor periférico para canabinóides. *Nature*, v. 365 , p. 61-65, 1993.

MURATAEVA, N.; STRAIKER, A.; MACKIE, K. Analisando os jogadores: síntese e degradação de 2-araquidonoilglicerol no SNC. **Br. J. Pharmacol**, v. 171, p. 1379–1391, 2014

NICHOLAS, M. et al. The IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11: Chronic Primary Pain. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 28–37, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390> Acesso em: 10 jan. 2022.

NITECKA-BUCHTA, A. et al. Efeito miorelaxante da aplicação transdérmica de canabidiol em pacientes com DTM: Um estudo randomizado, duplo-cego. *J. Clin. Med.*, v. 8, p.1886, 2019. Disponível em:doi: 10.3390/jcm8111886 Acesso em: 17 jan. 2022.

OKESON, J. P. **Tratamento das Disfunções temporomandibulares e Oclusão**. São Paulo: Artes Médicas, 2013.

OHRBACH, R. *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Assessment Instruments*. **International Network for Orofacial Pain and Related Disorders** Metrodology , 15 maio 2016. Disponível em: www.rdc-tmdinternational.org Acesso em: 11 jan. 2022.

OHRBACH R. Biobehavioral therapy. In: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL (eds). *Temporomandibular Disorders: An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment*. Hanover Park, IL: **Quintessence**, 2006: 391–403.

O'Sullivan, S.E. Uma atualização sobre a ativação do PPAR por canabinóides. **Br. J. Pharmacol**, v.173 ,p. 1899–1910. 2016,

PERNOCINI, K. V.; DE OLIVEIRA, R. M. W. Cannabis no gerenciamento de patologias. **Revisão de literatura Revista Uningá Review**, Paraná, v. 20, n. 3, p. 101-106., 2014.

QUAL A DIFERENÇA ENTRE O CÂNHAMO E A MACONHA?. *HempMeds® Brasil*, 14 jun. 2019, Disponível em: <https://hempmedsbr.com/qual-a-diferenca-entre-o-canhamo-e-a-maconha>. Acesso em:11 jul. 2022.

RAJA, S. N. et al. *The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises*. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, set. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>. Acesso em: 08 mar. 2022.

REMEDERI **.Tudo sobre Canabinóides: O que são e potenciais efeitos.**, 10 jan. 2020. Disponível em: <https://remederi.com/blog/canabinoides-o-que-sao/>. Acesso em: 04 mar. 2022

RIBEIRO, J.A.C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. Projeto de Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Porto, Portugal, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf Acesso em: 10 abr. 2022.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.32, supl. 1, maio 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500004. Acesso em: 15 set. 2021.

SANTANA, J. M. et al. Definição de dor revisada após quatro décadas. *BrJP*, v. 3, p. 197–98 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200191>. Acesso em 05 abr. 2022.

SANTOS, F. A.; SOUZA, J.B. ; D’ORSI, E. *Prevalence of chronic pain and its association with the sociodemographic situation and physical activity in leisure of elderly in Florianópolis, Santa Catarina: population-based study*. **Rev Bras Epidemiol**, v. 1 n. 18, p. 234-247, 2015.

SCHIFFMAN, E. et al. *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the international rdc/tmd consortium network* and orofacial pain special interest group*. **Journal Of Oral & Facial Pain And Headache**, v. 28, n. 1, p. 6-27, jan. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11607/jop.1151>. Acesso em: 02 dez. 2021.

SCHURMAN, L.D. et al. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. In: NADER, M.; HURD, Y. (ed.) *Transtornos do Uso de Substâncias. Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 258, p. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/164_2019_298. Acesso em: 02 mar. 2022.

SCHOLZ, J.; CLIFFORD, J. W. Can We Conquer Pain? Nature Neuroscience, v.. 5 Suppl, novembro de 2002, p. 1062–67. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn942>. Acesso em: 02 maio. 2022.

SHUEB, S. S. et al. *What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life?* **J Dent**, v. 43, n.10, p.1203-1210, out. 2015. Disponível em:doi: 10.1016/j.jdent.2015.06.001. Acesso em: 15 jun. 2022.

SILVA, M.A, et al. *Low level laser therapy as an adjunctive technique in the management of temporomandibular disorders*. **Cranio**, vol. 4, n. 30, 2012, p.264-271.

SMYTH, C. Fisiopatologia da Dor. **Dor Cronica Blog**, 03 set. 2021. Disponível em: <https://www.dorcronica.blog.br/fisiopatologia-da-dor/> Acesso em: 23 nov. 2022.

SOUZA, J.B. ; BARROS, C. M. Considerations about the New Concept of Pain. *Brazilian Journal Of Pain*, v. 3, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2595->

0118.20200190. Acesso em: 12 jul. 2022.

TORRES, F. *et al.* Efeitos dos tratamentos fisioterapêutico e odontológico em pacientes com disfunção temporomandibular. **Fisioterapia em Movimento**, v. 25, n. 1, p. 117-125, mar. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-51502012000100012>. Acesso em: 01 ago. 2022.

THOMAS, H. Uma pesquisa comunitária sobre os efeitos adversos do uso de cannabis. **Droga Álcool Dependê**, v. 42, p. 201–207, 1996.

TREEDE, R.D. *et al.* Chronic Pain as a Symptom or a Disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). **Pain**, v. 160, n. 1, p. 19–27, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>. Acesso em: 04 mar. 2022.

TRACEY I, M.P.W. *The cerebral signature for pain perception and its modulation.* **Neuron.**; v. 55, n.3, p. 377-391, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678852/> Acesso em: 04 mar. 2022.

VALENTIN, A; LAPA, T. Disfunções temporomandibulares: Uma abordagem multidisciplinar. **Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial**, p. 100-107. 2015.

VIVANCO, E, A. N. *et. al.* Cannabidiol has therapeutic potential for myofascial pain in female and male parkinsonian rats. **Neuropharmacology**. v.15, n.196, p.108700, set. 2021. Disponível em: doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108700. Acesso em: 04 nov. 2022.

VOLKOW, N.D. *et al.* Efeitos adversos à saúde do uso de maconha. **N. Engl. J. Med.**, v.370 , p. 2219–2227, 2014.

VOTRUBEC, C. Terapêutica canabinóide no manejo da dor orofacial: uma revisão sistemática. **Aust. Dente. J**, v. 67, p. 314–327, 2022. Disponível em: doi: 10.1111/adj.12934. Acesso em: 12 abr. 2022.

WANG, J.; CHAO, Y.; WAN, Q. *The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders.* **Med Hypotheses**, v.71: 564–567, 2008. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987708002326?casa_token=Oe2K_a4dRj0AAAAA:UC-LhaWSW485xj_0mGA2Jt4HPfNgwmej2zv1F77seX9UIUJxMGGO2viOsv1GcHtgWOZ_L6_J-w Acesso em: 07 set. 2022.

WOOLF, C. J.; MAX, M.B. *Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development.* **Anesthesiology**, v. 95, n.1, p. 241-249, 2001. Disponível em: doi: 10.1097/0000542-200107000-00034. Acesso em: 27 set. 2022.

ZAKRZEWSKA, J. M. Multi-Dimensionality of Chronic Pain of the Oral Cavity and Face. **The Journal of Headache and Pain**, v. 14, n. 1, p. 37, dez.2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-37>. Acesso em: 21 jan. 2022.

ZAKRZEWSKA, J. M. *Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management*. **British Journal of Anaesthesia**, v.111, n.1, p. 95-104, 2013. Disponível em; <https://academic.oup.com/bja/article/111/1/95/330850?login=false> Acesso em: 21 jan. 2022.

ZELAYA, C.E. *et al.* Dor crônica e dor crônica de alto impacto entre adultos nos EUA, 2019. Resumo de dados do NCHS, nº 390. Hyattsville, MD: **Centro Nacional de Estatísticas de Saúde**. 2020.

ZHORNITSKY, S.; POTVIN, S. *Cannabidiol in Humans - The Quest for Therapeutic Targets*. **Pharmaceuticals**. v.5, n.5, p. 529- 552. Maio 2012. Disponível em; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763649/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ZOU, S.; KUMAR, U. Receptores canabinóides e o sistema endocanabinóide: sinalização e função no sistema nervoso central. **Int. J. Mol. Ciência**, v. 19, p.833, 2018. Disponível em; doi: 10.3390/ijms19030833. Acesso em: 15 nov. 2022.

ANEXO A – ATA DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 16 dias do mês de maio de 2023, às 17h horas, em sessão pública no link <https://meet.google.com/dnc-imvb-qie> desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Beatriz Dulcineia Mendes de Souza e pelos examinadores:

1 – Ana Paula Braghini,

2 – Lígia Figueiredo Valesan,

a aluna Isabelle Aparecida Monteiro Fernandes

apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: Uso de canabinoides para tratamento de Dor Orofacial e Disfunção Temporomandibular.

como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela aprovação do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente
BEATRIZ DULCINEIA MENDES DE SOUZA
Data: 21/05/2023 23:20:52-0300
CPF: ***.650.409-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente
ANA PAULA BRAGHINI
Data: 21/05/2023 23:28:37-0300
CPF: ***.904.539-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 1



Documento assinado digitalmente
LIGIA FIGUEIREDO VALESAN
Data: 22/05/2023 10:23:52-0300
CPF: ***.992.009-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 2



Documento assinado digitalmente
Isabelle Aparecida Monteiro Fernandes
Data: 23/05/2023 21:21:50-0300
CPF: ***.363.719-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aluno