



CURSO DE ODONTOLOGIA

THAIANA BARRETO SPÍNOLA FERREIRA

**O USO DA CANNABIS PARA O TRATAMENTO DA DOR
OROFACIAL: revisão de literatura**

**THE USE OF CANNABIS TO TREAT OROFACIAL PAIN:
literature review**

SALVADOR

2022.2

THAIANA BARRETO SPÍNOLA FERREIRA

**O USO DA CANNABIS PARA O TRATAMENTO DA DOR
OROFACIAL: revisão de literatura**

**THE USE OF CANNABIS TO TREAT OROFACIAL PAIN:
literature review**

Artigo apresentado ao Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião Dentista.

Orientadora: Prof.^a Ma. Marlene Barreto Santos Miranda

SALVADOR

2022.2

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar esse trabalho a toda a minha família, meus pais, minhas tias e meus avós, por sempre me apoiarem, me incentivarem e me ajudarem a conquistar esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais, pelo apoio e incentivo que me fizeram vencer mais uma etapa na minha vida. Aos meus tios e avós que também me deram apoio nessa jornada. Sem a minha família nada disso teria sido possível, e eu sou extremamente grata.

Aos meus professores, que construíram e lapidaram todo conhecimento que eu adquiri nesses últimos cinco anos e são os principais responsáveis pela profissional que me tornei.

Um agradecimento especial a minha orientadora, Prof.^a Ma. Marlene Barreto Santos Miranda, que se tornou uma pessoa ímpar nesse processo, pelos ensinamentos passados, pela amizade, pela compreensão e pela brilhante orientação, foi ela quem me amparou e me motivou em todo esse percurso, o carinho será eterno.

A todos os funcionários do Laboratório, pela orientação e suporte na condução dos meus atendimentos durante os anos na faculdade.

Aos meus amigos, pelo convívio e cumplicidade de vários anos. Em especial a Larissa Luana, por toda ajuda, apoio e palavras de incentivo desde o começo dessa caminhada, Luiza Costa, minha dupla do ambulatório, que foi muito importante para mim, e Leticia Carvalho, pelas palavras de incentivo e coragem que me fizeram enfrentar os momentos com garra e leveza.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por toda estrutura e profissionalismo.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para o meu êxito profissional.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	8
2. METODOLOGIA	10
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1. História da cannabis	12
3.2. A planta e suas propriedades terapêuticas	14
3.3. Sistema endocanabinóide	16
3.4. Cannabis no tratamento da dor orofacial	18
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26

REFERÊNCIAS

ANEXO A – DIRETRIZES PARA AUTORES

ANEXO B – ARTIGOS REFERENCIADOS

RESUMO

Introdução: A cannabis possui diversos compostos químicos, isolados e identificados. Esses princípios ativos apresentam ações farmacológicas e entre eles se destacam os canabinóides, o tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD), que apresentam efeitos analgésicos, anticonvulsionantes, ansiolíticos e anti-inflamatórios, importantes no tratamento de diversas doenças. Através dessa descoberta e de ineficácias em tratamentos convencionais, a possibilidade de utilização dos canabinóides está sendo cada vez mais estudada e utilizada, inclusive pode auxiliar os pacientes odontológicos, com dor orofacial. A dor orofacial é uma patologia diretamente ligada à odontologia, englobando condições dolorosas em região extra e intrabucal. Diante disso, e dos resultados positivos da terapêutica canábica, pode ser possível utilizá-la no seu tratamento em função dos efeitos analgésicos em pacientes refratários aos tratamentos convencionais. **Objetivo:** Através de levantamentos bibliográficos, reconhecer as ações terapêuticas da cannabis, demonstrando o seu potencial para tratar a dor orofacial. **Metodologia:** Revisão de literatura de artigos disponíveis nas plataformas BVS, SciELO, LILACS, MEDLINE e Google Acadêmico, tendo como critério de inclusão trabalhos que abordem o uso de canabinóides como intervenção terapêutica e sobre as dores orofaciais, publicados em português, inglês e espanhol. **Resultados:** Dentre os achados foi possível observar a utilização dos canabinóides no tratamento das dores, devido ao seu potencial analgésico, tanto em adjunto com outras medicações, potencializando a analgesia e reduzindo efeitos adversos, quanto individualmente. **Considerações finais:** A cannabis é uma possibilidade terapêutica para uma gama de enfermidades e pode ser utilizada no tratamento das dores orofaciais, sendo benéfica também na redução dos efeitos adversos da terapia convencional.

PALAVRAS-CHAVE: Maconha medicinal; Canabinóides; Dor orofacial.

ABSTRACT

Introduction: Cannabis has several chemical compounds, isolated and identified. These active ingredients have pharmacological actions and among them we can highlight the cannabinoids, tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), which have analgesic, anticonvulsant, anxiolytic and anti-inflammatory effects, important in the treatment of various diseases. Through this discovery and the inefficiencies in conventional treatments, the possibility of using cannabinoids is being increasingly studied and used, including can help dental patients, with orofacial pain. Orofacial pain is a pathology directly linked to dentistry, encompassing painful conditions in extra and intra-oral region. Given this, and the positive results of cannabis therapy, it may be possible to use it in its treatment due to its analgesic effects in patients refractory to conventional treatments. **Objective:** Through bibliographic survey, to recognize the therapeutic actions of cannabis, demonstrating its potential for treating orofacial pain. **Methodology:** Literature review of articles available in the BVS, SciELO, LILACS, MEDLINE and Google Academic platforms, with the inclusion criteria being papers addressing the use of cannabinoids as a therapeutic intervention and on orofacial pain, published in portuguese, english and spanish. **Results:** Among the findings it was possible to observe the use of cannabinoids in the treatment of pain, due to its analgesic potential, both in adjunct with other medications, potentiating analgesia and reducing adverse effects, and individually. **Final considerations:** Cannabis is a therapeutic possibility for a range of diseases and can be used in the treatment of orofacial pain, also being beneficial in reducing the adverse effects of conventional therapy.

KEY WORDS: Medical marijuana; Cannabinoids; Orofacial pain.

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é uma planta da família Cannabaceae, assim como a *Cannabis indica* e a *Cannabis ruderalis*, podendo chegar a cinco metros de altura e se apresentam distintas em sexo feminino e masculino. Os princípios ativos da cannabis, os canabinóides, existem em maior quantidade nas plantas femininas¹.

Estudos atestam que a cannabis já estava presente no planeta há cerca de 11700 anos na Ásia central perto das montanhas Altai², quando a região apresentava clima úmido e quente, apontando a capacidade adaptativa da planta. Assim, as sementes da cannabis seguiram a migração dos povos nômades e as trocas comerciais, se espalhando pelo mundo¹.

Desde a antiguidade, em diversos países do planeta, o cânhamo era amplamente utilizado, desde a folha de papel de onde surgiram os primeiros livros impressos até as telas de pintura e as velas das grandes embarcações, incluindo a de Pedro Álvares Cabral na época do descobrimento³. A cannabis também foi utilizada em rituais religiosos e aparece em diversos trechos do antigo testamento⁴. Sobre a sua chegada no Brasil, acredita-se que em torno de 1549 a planta foi introduzida no país através dos negros escravizados, sendo não só utilizada para rituais mas também, posteriormente, para fins terapêuticos⁵.

A primeira referência terapêutica da cannabis foi datada em torno de 2700 A.c., quando foi incluída na farmacopeia chinesa do imperador Shen-Nung⁶ e era indicada para o tratamento de dor reumática, constipação, problemas associados à menstruação, gota, malária e falta de concentração. Mas, em nenhuma outra civilização a maconha teve expressivo prestígio, tanto religioso quanto medicinal como na Índia, e a partir daí que a Europa teve seu primeiro contato com as propriedades medicinais da planta, através do médico irlandês William Brook O'Shaughnessy e do psiquiatra francês Jacques Moreau. Ambos aprenderam sobre a maconha com médicos indianos em suas estadias no país onde ficaram vislumbrados com a efetividade em alguns tratamentos e retornaram divulgando o conhecimento adquirido causando grande impacto na medicina europeia. O uso se espalhou pela Europa e pelos Estados Unidos onde dezenas de remédios à base de maconha foram produzidos para os mais variados tratamentos, desde enxaqueca até reumatismo e epilepsia¹.

Após a II Conferência Internacional do Ópio, em 1924, juntamente com a falta de conhecimento e as dúvidas acerca dos efeitos de uso da Maconha, ela passou a ser proibida em diversos países⁷. E, juntamente nessa onda, o Brasil definitivamente criminalizou o uso da planta, colocando-a na mesma categoria que o ópio¹. Porém, o interesse científico aumentou quando, na década de 60, o professor israelense Raphael Mechoulam identificou os principais componentes químicos da maconha, incluindo o canabidiol (CBD)⁷. Entretanto, o uso, mesmo que medicinal, ainda está inserido em um grande debate⁸.

O uso da *Cannabis sativa*, ou maconha, como é conhecida popularmente, ainda é um assunto polêmico e cheio de estigmas na sociedade, inclusive entre os profissionais da saúde. Porém, inúmeros estudos vêm sendo realizados, e com sucesso, mostrando ser a cannabis uma verdadeira farmacopeia, sendo uma opção terapêutica promissora no tratamento de diversas enfermidades como epilepsia, Alzheimer, Parkinson, dores crônicas⁹ e no tratamento de neuropatias orofaciais¹⁰.

Dor orofacial é um termo usado para se referir às condições álgicas decorrentes dos diferentes tecidos, moles e mineralizados, da cabeça e pescoço, incluindo todas as estruturas da cavidade oral. Podendo ser um dos principais sintomas das doenças que acometem as estruturas orofaciais, mas, também, de doenças em regiões divergentes à orofacial¹¹. Estudos com cannabis se mostraram eficientes também para o tratamento da dor, uma vez que os canabinóides apresentaram efeito analgésico, demonstrando uma potente terapêutica para o tratamento¹². Nesse contexto, a finalidade desse trabalho é, através de levantamentos bibliográficos, demonstrar o potencial terapêutico da cannabis no tratamento da dor orofacial.

2. METODOLOGIA

O trabalho em questão compreendeu um estudo de revisão bibliográfica de artigos e livros publicados sobre a utilização da *Cannabis sativa* para fins terapêuticos, mais especificamente analgésicos, e sobre as dores orofaciais.

O percurso de levantamento dos dados foi realizado no portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Google Acadêmico. Tais bases de dados foram selecionadas por possuírem um vasto acervo de trabalhos científicos publicados sobre a área de ciências da saúde. Além disso, em complemento, foram usados livros disponíveis na biblioteca virtual da Faculdade Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e disponíveis no Curso de Cannabis Medicinal da Universidade Federal de São Paulo.

Como critério de busca foram utilizados os seguintes descritores: “Cannabis sativa”, “Cannabis Medicinal”, “Canabinóides”, “Uso terapêutico dos canabinóides”, “Uso terapêutico da cannabis”, “Canabinóides no tratamento da dor”, “Propriedade analgésica da cannabis”, “Sistema endocanabinóide”, “Dores Orofaciais” e “Cannabis medicinal no tratamento das dores orofaciais”. E seus respectivos termos em inglês: “Medicinal cannabis”, “cannabinoids”, “Therapeutic use of cannabinoids”, “Therapeutic use of Cannabis”, “Cannabinoids in pain treatment”, “Analgesic property of Cannabis”, “Endocannabinoid System”, “Orofacial Pain” and “Medical cannabis in orofacial pain treatment”.

Como critérios de inclusão foram definidos: trabalhos científicos e livros, em português, inglês ou espanhol, que abordassem sobre a *Cannabis Sativa*, o uso de Canabinóides como intervenção terapêutica e sobre as dores orofaciais, publicados em português, inglês e espanhol, possuindo texto completo e disponível dentro de um período de publicação de dez anos. Porém, com o intuito de acrescentar informações relevantes para o trabalho também foram utilizados artigos científicos clássicos publicados fora desse recorte temporal.

Inicialmente foi realizada a leitura e avaliação primária, abrangente, exploratória e rápida de títulos e resumos. Posteriormente, as publicações que se adequaram aos critérios definidos foram selecionadas e lidas na íntegra,

realizando uma análise dos textos completos. A revisão de literatura realizada proporcionou a divisão qualitativa do conteúdo dos artigos selecionados em três categorias: a história da cannabis e suas propriedades, sobretudo as terapêuticas; o sistema endocanabinóide; e o uso de fitocanabinóides no tratamento da dor orofacial. Foram encontrados 62 artigos na busca inicial, onde somente 50 foram selecionados para inclusão no presente trabalho, dentro dos critérios de exclusão alguns foram considerados, dentre eles, artigos com metodologias de ensaios clínicos randomizados, artigos trazendo estudos recentes e foram excluídos artigos que utilizavam outros tratamentos que não a cannabis para o tratamento da dor.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HISTÓRIA DA CANNABIS

O uso da cannabis é conhecido há cerca de 11700 anos². Historicamente, acredita-se que ela seja originária da região central da Ásia¹ e, depois do último período glacial, as suas sementes acompanharam a migração dos povos e as trocas comerciais ao redor de todo o mundo⁸.

Foi na China, no ano de 1953, em uma vila chamada Pan-p'ò, que trabalhadores encontraram evidências, sob sedimentos acumulados por mais de seis mil anos, da relação do homem com a planta, fazendo parte do seu cotidiano. Os indícios provêm de peças artesanais de cerâmica feitas de fibras de cannabis, sugerindo o uso na tecelagem, confecção de cordas e redes de pesca, além de descobertas posteriores que confirmaram seu uso na alimentação, na fonte de combustível, óleos e, até mesmo, a invenção do papel¹.

A utilização medicinal da cannabis data de cerca de 5000 anos⁴. A china apresenta alguns dos primeiros registros do uso medicinal e a descoberta das virtudes curativas dessa planta é atribuída ao imperador Shen Nong⁸, o autor da maior parte dos conhecimentos apresentados na primeira e mais antiga farmacopeia do mundo, o Pen-ts'ao ching, onde contém uma detalhada lista de princípios medicinais, dentre eles, a cannabis¹, ali era indicada para o tratamento de enfermidades, como a constipação intestinal, malária, dores reumáticas e recomendada para melhorar o sono e estimular o apetite¹³.

Através da cultura medicinal Indiana, no século XIX, os europeus tiveram contato com as propriedades farmacológicas da cannabis, pois até então só se tinha conhecimento do uso das fibras da planta para fabricação de cordas e velas. Os pioneiros foram o médico irlandês William Brook O'Shaughnessy, o qual se impressionou com a efetividade de seu uso no tratamento de reumatismo e convulsões, e o psiquiatra francês Jacques Moreau, que vislumbrou a possibilidade do uso da planta no tratamento de distúrbios mentais. Isto levou a um entusiasmo da medicina ocidental com a cannabis que se espalhou pela Europa e Estados Unidos, como esclarece o estudo de Malcher-Lopes e Ribeiro (2007)¹.

No Brasil, a planta foi introduzida ao país pelos povos escravizados e o seu uso se disseminou. Além disso, no século XIX, estimuladas por prescrições médicas e notícias sobre as propriedades medicinais da planta, farmácias brasileiras comercializaram a venda de cigarros de maconha para fins terapêuticos, com indicações até mesmo para a insônia⁵.

Em 1925, a segunda Convenção Internacional do Ópio foi assinada para regular e controlar, tanto o comércio, como o consumo de ópio, cocaína e outras substâncias psicoativas. Nesta revisão da convenção, graças aos esforços do Egito, Estados Unidos e China, entre as substâncias a serem restringidas, juntamente com o ópio, foi também incluída a cannabis. Somado à esse fato, foi promulgada, em 1937, nos Estados Unidos, a “Lei Marijuana Tax”, impactando o uso da cannabis, através de uma política proibicionista. Tal lei atribuía o pagamento de um imposto de 1 dólar por cada negócio relativo à cannabis, para uso médico ou industrial e de 100 dólares para todos os outros fins, tornando-se uma substância de alto custo, associada às penalidades, dessa forma as experiências clínicas foram interrompidas. Em 1941, a cannabis foi retirada da farmacopeia norte-americana².

Em 1960, devido ao aumento do consumo de substâncias para fins recreativos, a cannabis, foi inserida entre as substâncias de abuso pela Convenção Única de Entorpecentes. A aprovação dessa convenção se deu no contexto da Guerra Fria e serviu para legitimar o poder hegemônico na região, incluindo práticas repressivas de influência norte-americana. Em seguida, em 1988, houve a aprovação da Convenção das Nações Unidas sobre o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e de Substâncias Psicotrópicas. Esse tratado estabelece mecanismos de repressão tanto contra o narcotráfico quanto para uso pessoal¹⁴.

Na convenção de 1988, a ONU, por sua vez, consolidou normas que facilitaram a expansão da hegemonia norte-americana, fazendo com que o modelo punitivo e repressivo antidrogas fosse aplicado mundo afora, inclusive no Brasil¹⁴.

Os artigos de Pisanti e Bifulco (2019)², Malcher-Lopes e Ribeiro (2007)¹, Crocq (2020)⁸ e Carlini (2006)⁵ convergem ao descrever o descobrimento da cannabis, seu uso milenar, diverso, sobretudo para fins terapêuticos, e a chegada e uso da planta no Brasil. Em seus estudos Pisanti e Bifulco (2019)² enfatizam também a efetividade dos canabinóides e a capacidade de ser muito

mais seguro do que os opioides, somado ao fato de que a medicina canábica tem a capacidade de potencializar a ação dos analgésicos e conseqüentemente reduzir as suas doses, beneficiando o paciente. Entretanto, Carlini (2006)⁵, Roquette et al. (2017)¹³ e Lippi (2010)¹⁴ destacam a importância reversa da II Conferência Internacional do Ópio para a proibição e desvalorização da planta que repercute até os dias de hoje, inclusive no Brasil, e Roquette et al. (2017)¹³, em especial, destaca em seu estudo como esse posicionamento pode ser um retrocesso, uma vez que a legalização da cannabis reduziria o tráfico de drogas, trazendo inúmeros benefícios para a sociedade com impacto na saúde pública, uma vez que muitos pacientes se beneficiariam com o uso medicinal da cannabis.

Apesar da proibição na década de 60, o interesse científico ressurgiu quando o professor israelense, Raphael Mechoulam, identificou os principais componentes químicos da cannabis¹⁴. Além disso, em 1990, a descoberta do sistema endocanabinóide também teve grande influência nessas pesquisas, como destacaram Malcher-Lopes e Ribeiro (2007)¹, sendo descrito mais posteriormente.

O apanhado histórico aqui revisado através dos artigos selecionados, revelam os usos imemoriais da planta e apontam também os estigmas que, até hoje, são associados a cannabis, mesmo para fins medicinais, se contrapondo aos inúmeros estudos científicos que comprovam a sua efetividade.

3.2 A PLANTA E SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS

Especificamente sobre a planta, a cannabis pertence ao gênero Cannabaceae e possui três subespécies: *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis indica*. Essa planta pode possuir até cinco metros de altura e apresenta sementes, flores, frutos e fibras. É uma planta dioica, possuindo plantas masculinas e femininas. As femininas costumam ser maiores e possuem uma grande quantidade de canabinóides, princípios ativos característicos da cannabis concentrados em sua resina presente nas folhas, enquanto as plantas masculinas vivem apenas até a liberação do pólen e a polinização da planta feminina^{1,16}.

A *Cannabis sativa* possui mais de 400 componentes, onde 60 pertencem ao grupo dos canabinóides¹⁷. Desses, o canabidiol (CBD) e o

tetrahydrocannabinol (THC), são os mais úteis na fabricação de medicamentos¹⁶. Entre suas propriedades terapêuticas tem-se as ações com propriedades antitumorais, estudos com células humanas mostraram que tanto o THC quanto o CBD exercem uma ação inibidora de células cancerígenas, tem ação no tratamento de glaucoma e ação anti-inflamatória. Apresentam também, ação neuro protetora, sendo eficientes para o tratamento de Alzheimer e Parkinson, e ação analgésica, há relatos de estudos em que pacientes com dores crônicas foram tratados com THC e obtiveram considerável alívio das dores e sensação de bem-estar. Além disso, existem estudos e relatos das ações ansiolíticas, antidepressivas e anticonvulsivas¹.

Assim, sobre as indicações especificamente no ramo da odontologia é possível prover tratamento com o uso da cannabis medicinal para regeneração de tecidos orais lesionados por trauma ou patologia, controle da dor, recuperação pós cirúrgica de exodontias simples ou complexas, dores agudas ou crônicas, bruxismo, dor orofacial e DTM.

Os artigos de Baena e Rettore (2022)¹⁶ e Malcher-Lopes e Ribeiro (2007)¹, trazem os aspectos botânicos da planta, seus compostos químicos, os canabinóides, e sumarizam as propriedades terapêuticas da cannabis. Além disso, demonstrando a vasta aplicabilidade, assim como Machado (2022)⁹ e McDonough et al. (2014)¹⁰, agruparam as variadas doenças que podem ser potencialmente tratadas com a cannabis. A junção desses conhecimentos acerca da planta, reforça ainda mais como pode ser possível utilizá-la em um contexto medicinal.

Porém, devido a estigmas enraizados na sociedade e falta de informações acerca do assunto, sua utilização é pouco divulgada, já que a planta é considerada substância ilícita na maioria dos países, inclusive no Brasil, e os seus extratos, especificamente o THC, podem apresentar efeitos psicotomiméticos, como expuseram Malcher-Lopes e Ribeiro (2007)¹, Carlini (2006)⁵ e Roquette et al. (2017)¹³, o que acaba levantando alguns questionamentos sobre o seu uso. Porém, já foi revelado através de estudos que a origem desses efeitos se dá principalmente através do uso isolado dos compostos, principalmente do THC, e do seu uso recreativo.

Sendo a cannabis uma planta milenar e multifacetada, com diversas propriedades medicinais, é de extrema importância que se conheça a sua história e a sua composição, reconhecendo as suas possibilidades

terapêuticas, incluindo o tratamento da dor e, conseqüentemente, a dor orofacial, além de identificar, através da sua história, a descoberta de um sistema presente no organismo do corpo humano, que pode ser ativado pelos canabinóides presentes na cannabis, o sistema endocanabinóide.

3.3 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinóide é um sistema biológico encontrado no corpo humano e desde a sua descoberta vem sendo amplamente estudado e isso se reflete na gama de artigos encontrados que abordam sobre o assunto. Fonseca et al. (2013)¹⁸, Hall (2019)¹⁹, Malcher-Lopes e Ribeiro (2007)¹, Mechoulam et al. (1999)¹⁵, Basavarajappa (2017)²⁰, Di Marzo (2005)²¹, Lutz (2002)²², De Petrocelli (2000)²³ e Di Marzo (1998)²⁴ trazem dados científicos acerca desse sistema, abordando seus aspectos bioquímicos, fisiológicos e seus efeitos farmacológicos.

O sistema endocanabinóide é um sistema de sinalização lipídica encontrado no corpo humano envolvido em uma vasta gama de processos fisiológicos e patológicos, tais como o metabolismo energético e a inflamação. Três grandes componentes constituem esse sistema: os endocanabinóides, que são seus mediadores, os receptores canabinóides, e suas enzimas de síntese e degradação, responsáveis pelo metabolismo dos endocanabinóides¹⁸.

Os receptores canabinóides foram denominados como CB1 e CB2 de acordo com sua ordem de descoberta. O receptor CB1 é um dos mais abundantes no sistema nervoso central e isso se correlaciona com o seu papel no controle da função motora, cognitiva, na memória e analgesia. Podem ser encontrados também à nível de sistema nervoso periférico, baço, fígado, pulmão, timo, músculo, sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal, pele, sistema reprodutivo e ossos. Já os receptores CB2 são encontrados em maior quantidade em células hematopoiéticas e no sistema imunológico, incluindo baço, amígdalas, medula óssea e leucócitos¹⁹. Receptores são proteínas que possibilitam a interação de substâncias sinalizadoras vindas de fora da célula, como neurotransmissores, com moléculas presentes nas células. Quando canabinóides ativam esses receptores, uma proteína intracelular chamada proteína G, inicia uma cascata de reações químicas que resultam na

diminuição do envio de informações deste neurônio para outros, isso pode resultar em um impedimento na percepção da dor por exemplo¹.

Cabe ressaltar também que, atualmente, existem estudos indicando que alguns canabinóides sintéticos e endocanabinóides agem de forma independente dos receptores CB1 e CB2. Diversos estudos demonstram que há interação com receptores órfãos, como GPR55, GPR18, GPR3, GPR6 e GPR12, receptores de potencial transitório (TRP), como o TRP vanilóide tipo 1 (TRPV1) e o TRP vanilóide tipo 4 (TRPV4) e receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR)¹⁹.

Os primeiros ligantes endógenos desses receptores, os endocanabinóides, foram descobertos e isolados em 1992¹⁸. Eles são compostos derivados de ácido araquidônico e de lipídios que constituem a membrana celular e se ligam aos receptores CB e produzem efeitos fisiológicos semelhantes aos canabinóides encontrados na cannabis. A anandamida foi o primeiro endocanabinóide identificado e foi capaz de reproduzir efeitos comportamentais semelhantes ao do THC em roedores, em seguida, um segundo composto foi isolado, o 2-araquidonoilglicerol (2-AG)¹⁵.

Esses receptores são sintetizados a partir de fosfolipídios da membrana após estimulação, ou seja, não são armazenados em vesículas como os neurotransmissores comuns²⁰. A hipótese é que seu transporte se faz através da membrana por transportadores de endocanabinóides¹⁹. Fazem o caminho oposto ao dos mensageiros comuns, ou seja, o estímulo começa no neurônio pós-sináptico e a excitação neuronal leva à despolarização e ao influxo de íons cálcio que estimulam fosfolipases iniciando a síntese dos endocanabinóides. Assim, esses endocanabinóides são liberados na fenda sináptica e se difundem para estimular os receptores CB1 nos terminais pré-sinápticos neuronais inibindo a liberação dos neurotransmissores²¹.

Estudos vêm demonstrando que os canabinóides endógenos e a ativação de seus receptores CB1 causam uma diversidade de efeitos, dentre eles o envolvimento na diminuição da sensibilidade aos estímulos da dor, controle do movimento, inibição da memória de curto prazo²² e até mesmo modulação da resposta imune e inflamatória²³. Assim, relaxar, comer, dormir e proteger podem ser algumas das mensagens que são produzidas pelas ações de endocanabinóides, isoladamente, ou em combinação com outros mediadores²⁴. Com isso, pode-se definir que existem três tipos de canabinóides: os

fitocannabinóides, de ocorrência natural e origem vegetal produzidos pelas plantas do gênero *cannabis*, sendo os principais, delta-9-THC e o CBD, os endocannabinóides, de origem natural não vegetal presentes no próprio corpo humano e produzidos mediante estimulação fisiológica, sendo os primeiros descobertos, a anandamida (aracdonoil-etanolamina) e 2AG, e os canabinóides sintéticos, como exemplos, o Dronabinol e a Nabilona, produzidos em laboratório²⁵.

Hall (2019)¹⁹, Basavarajappa (2017)²⁰, e De Petrocellis (2000)²³, em especial, abordaram a relação desse sistema com o controle da dor neuropática, desordens neurodegenerativas, câncer e inflamações, apresentando a possibilidade desse sistema ser um alvo promissor no desenvolvimento de novos medicamentos, como os medicamentos à base de canabinóides, potentes, menos tóxicos e desprovidos dos efeitos adversos clássicos. Em contrapartida, Hall (2019)¹⁹ pontua que ainda são necessários mais estudos e ensaios clínicos para compreender melhor as vias de sinalização e metabolismo desse sistema.

Russo e Hohmann (2013)²⁵, em seus estudos, relataram os diferentes tipos de canabinóides, os fitocannabinóides, os endocannabinóides e os canabinóides sintéticos. Com essas informações e compreendendo o mecanismo do sistema endocanabinóide a partir dos artigos revisados, é possível entender a ligação direta desse sistema com a *cannabis*, compreendendo que o cérebro produz uma espécie de “maconha natural”, mas não gera efeitos subjetivos iguais aos relatados pelos usuários de maconha. Assim também, como pode ser possível compreender a possibilidade, através de ambos, *cannabis* e sistema endocanabinóide, desencadear efeitos benéficos no corpo humano, como os efeitos analgésicos, tal qual exposto por Hall (2019)¹⁹ e Malcher-Lopes e Ribeiro (2007)¹, sendo relevante para uma possibilidade de tratamento de dores, incluindo as orofaciais.

Ter um medicamento a base da *cannabis*, que apresenta compostos semelhantes a um sistema presente no corpo humano é um grande avanço para a medicina, esse pode ser um dos maiores diferenciais da medicina canábica e uma das explicações de como os canabinóides podem tratar uma infinidade de doenças.

3.4 CANNABIS NO TRATAMENTO DA DOR OROFACIAL

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor pode ser definida como “Uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”²⁶. Para tratar a dor deve-se conhecer os componentes físicos da doença, a condição que a provoca e aspectos biopsicossociais, tais como os aspectos emocionais, comportamentais, o ambiente familiar e as condições de trabalho daquele indivíduo¹¹. Do ponto de vista clínico, a dor diferencia-se em dois tipos de dor: aguda e crônica. Onde a dor aguda tem caráter fisiológico, tem função de alerta e defesa e normalmente é de breve duração, já a dor crônica tem caráter patológico e é gradativamente incapacitante²⁷. Ou seja, na dor aguda, a dor é o sintoma de uma doença ou lesão, já na dor crônica a própria dor pode ser a doença²⁸.

Inúmeras substâncias de diversas classes já foram isoladas e identificadas na cannabis com diferentes propriedades farmacológicas de potencial uso medicinal. O THC recebe especial atenção por ser a primeira molécula purificada capaz de reproduzir seus efeitos psicológicos e funcionais, mas, tanto o THC quanto o canabidiol (CBD) são canabinóides abundantes¹ e úteis na fabricação de medicamentos¹⁶. Os efeitos terapêuticos dessas substâncias dependem da sua concentração, bem como a relação entre THC e canabidiol²⁹, devido à capacidade do canabidiol para reduzir o metabolismo hepático do THC, reduzindo as alterações psicóticas, prejuízos na memória e os sinais e sintomas de ansiedade³⁰.

Os canabinóides são empregados no tratamento da dor há centenas de anos³¹. Estudos relatam que alguns canabinóides possuem eficácia e potência similares à morfina³². Como resultado, nos casos em que é utilizado, ele tem apresentado sucesso no alívio de dores crônicas¹. Estudos epidemiológicos têm mostrado que cerca de 10 a 15% dos pacientes com dor crônica usam cannabis para reduzir a dor, melhorar o humor e a qualidade do sono³³. Outro estudo realizado em Israel, com 50 especialistas em dor, 95% dos profissionais relataram que prescrevem a cannabis para tratar dores crônicas. Entre eles, 63% responderam que a eficácia da cannabis é de moderada a alta para dores crônicas intratáveis e 56% relataram ausência de efeitos colaterais ou efeitos leves³⁴. A eficácia no tratamento de dor neuropática na quimioterapia pode ser observada, bem como em cefaleia e neuropatia orofacial, onde os

canabinóides podem reduzir efeitos dose dependente causados por opioides e anti-inflamatórios, com efeitos colaterais e tolerância muito menores³¹.

Como foi abordado por Carlini (2006)⁵ e Roquette et al. (2017)¹³, desde a proibição da cannabis a sociedade carrega diversos estigmas e preconceitos acerca dessa planta, principalmente por conta dos seus efeitos adversos como perda de memória recente e variações de humor, a partir de um uso abusivo. Os estudos de Hill (2015)²⁹, Russo e Guy (2006)³⁰ e Blasco-Benito et al. (2018)³⁵ tratam dessa temática ao esclarecer a relação sinérgica existente entre compostos químicos presentes na cannabis, conhecido como efeito comitiva ou entourage como foi esclarecido por Blasco-Benito et al. (2018)³⁵, ou seja, ocorre quando o extrato completo da planta é utilizado, incluindo todos os canabinóides, terpenos, flavonoides, entre outras substâncias, e não apenas partes isoladas. Um benefício claramente observado e demonstrado por esses autores é a interação entre os dois principais fitocannabinóides THC e CBD. A associação de CBD ao THC auxilia na redução de potenciais efeitos colaterais do THC pois é capaz de reduzir o seu metabolismo hepático, ao mesmo tempo que a associação de THC ao CBD, auxilia na redução de dose média necessária para tratar com o CBD³⁵. Russo e Guy (2016)³⁰, inclusive, afirmam que a relação entre ambos consiste na potencialização de benefícios, antagonismo de efeitos adversos e menor toxicidade quando comparado com um fármaco convencional. Ou seja, os autores esclarecem que a junção de ambos os compostos pode trazer benefícios, já que o CBD é capaz de reduzir os efeitos psicotomiméticos, que tanto alarmam a sociedade, gerados pelo THC.

É necessário que se tenha esse conhecimento para o avanço do uso da medicina canábica, desmistificando a ideia de que o seu uso irá apenas trazer efeitos adversos aos que a utilizam, pois devido a isso e ao fato da cannabis ainda ser considerada uma droga ilícita, até então, ela não é tão amplamente divulgada³⁶ e por vezes é usada como segunda escolha ou em conjunto com outras terapêuticas convencionais como menciona Hill (2015)²⁹ e Walker e Huang (2002)³⁶.

Para confirmar essa possibilidade terapêutica, desde o descobrimento dos canabinóides por Raphael Mechoulam, diversos estudos e pesquisas vem sendo realizados, como mencionou Martin, Mechoulam e Razdan (1999)¹⁵. Ware et al. (2003)³³ e Sharon et al. (2018)³⁴ trazem estudos capazes de

defender o uso analgésico da cannabis em tratamentos específicos como para analgesia da dor crônica, os resultados encontrados por ambos se mostraram satisfatórios. Ware et al. (2013)³³ relatou não ser incomum o uso de cannabis por pacientes para tratar dores crônicas, cerca de 10% da população estudada estava fazendo uso e 5% já haviam utilizado dessa terapêutica para o alívio da dor, onde relataram alívio moderado a forte da dor, bem como outras questões, como problemas no sono. Já Sharon et al. (2018)³⁴ relatou em seus estudos que através de experiências recolhidas por especialistas em dor, utilizando da medicina canábica, os profissionais concluíram que a cannabis surge como uma opção de tratamento eficaz para muitos com dores crônicas que falharam em tratamentos convencionais.

Porém, ambos relataram alguns efeitos colaterais em seus pacientes, dentre os mais comuns foram sintomas de boca seca e sonolência. Em contrapartida, como foi mencionado por Sharon et al. (2018)³⁴, especialistas afirmaram que o perfil de efeitos colaterais presentes é relativamente favorável, já que se depararam com leves efeitos adversos na maioria dos pacientes e raros efeitos graves. A presença de efeitos adversos da cannabis medicinal não invalida o seu grande potencial terapêutico, é sabido que todos os fármacos da terapia convencional apresentam uma infinidade de efeitos adversos, inclusive, a cannabis tem como vantagem a possibilidade de atenuar esses efeitos quando utilizada em conjunto, como já foi mencionado anteriormente.

Correlacionando os efeitos da cannabis e a distribuição anatômica de CB1 e CB2 no corpo humano, pelo sistema endocanabinóide, os receptores CB1 foram encontrados em neurônios envolvidos na transmissão e processamento de estímulos dolorosos localizados em diversos órgãos do corpo. A ativação destes receptores, através de fitocanabinóides, por exemplo, reduz a transmissão dos sinais de dor vindos de terminais nervosos periféricos, impedindo que essas informações cheguem aos circuitos cerebrais responsáveis pela sensação de dor. Logo, a presença de CB1 nos estágios de processamento de informações dolorosas é coerente com os efeitos analgésicos da cannabis¹. Portanto, é possível dizer que a cannabis e seus derivados são capazes de bloquear ou inibir a transmissão dos impulsos nervosos controlando a dor³⁷.

A dor orofacial é um termo amplo que envolve toda a dor associada aos tecidos moles e mineralizados da cavidade oral, face e pescoço, como pele, vasos sanguíneos, ossos, dentes, glândulas ou músculos³⁸, ela pode ter múltiplas origens, como dor odontogênica, traumas, cefaleias, dores musculoesqueléticas, infecções, câncer, doenças autoimunes¹¹ ou até mesmo síndromes onde a dor constitui o problema principal, como a disfunção temporomandibular (DTM)³⁸, uma desordem relacionada com os músculos da mastigação e da articulação temporomandibular (ATM) que tem como principais sinais e sintomas a dor, ruídos articulares e limitações de movimento³⁹. A dor orofacial não é ameaçadora para a vida, mas pode ser extremamente angustiante para o paciente⁴⁰.

Quanto ao tratamento das dores orofaciais, a abordagem mais adequada é aquela em que se tem como objetivo aliviar os sinais e sintomas e, atualmente, um tratamento não invasivo e reversível costuma prevalecer, já que cirurgias se constituem em abordagens mais agressivas. Os tratamentos conservadores para DTM incluem medicação, fisioterapia, orientação ao paciente, como evitar excesso de abertura bucal, exercícios musculares, técnicas de relaxamento, acupuntura e placas oclusais^{39,41}, um tratamento específico do âmbito odontológico que visa estabilizar a oclusão, reorganizar a função da ATM e dos músculos mastigatórios, além de reduzir ou até mesmo eliminar os sintomas dolorosos⁴².

O tratamento convencional da dor é realizado por meio de fármacos analgésicos, e em casos de dores crônicas, os mais utilizados são os opioides⁴³. Porém, tratamentos adjuvantes que combinam opioides com canabinóides são capazes de potencializar os efeitos analgésicos. Essa estratégia permite o uso de doses menores de analgésicos para benefício terapêutico do paciente, minimizando a incidência ou gravidade dos efeitos colaterais²⁵. Entre os efeitos adversos reconhecidos da terapia opioide, incluem constipação, tolerância, endocrinopatias, distúrbios do sono, depressão respiratória, overdose e dependência⁴⁴.

A dor pode ser considerada como um sintoma subjetivo, podendo apresentar diferentes graus entre pacientes que apresentam diferentes limiares de dor. Em casos como as dores orofaciais, em que o sintoma da dor pode vir de origens muito diferentes, como foi mencionado por Siqueira (2012)¹¹, pode

ser complexo. Por isso, o profissional deve estar preparado para dar um bom diagnóstico e oferecer um bom tratamento.

Deste modo, é possível perceber através do artigo de Ritter et al. (2020)⁴³ que no tratamento convencional se utilizam os opioides, mas como esclareceram Harned e Sloan (2016)⁴⁴, essa classe medicamentosa possui muitos efeitos adversos. Em contrapartida, o estudo de Russo e Hohmann (2013)²⁵ sinaliza a possibilidade de utilizar combinações de opioides com canabinóides, para melhor analgesia e redução dos efeitos colaterais. Cabe aqui destacar que o estudo de Honório, Arroio e Silva (2006)³², citado anteriormente, ressalta a eficiência e potência dos canabinóides, similar a morfina, que é um analgésico da classe dos opioides. As informações coletadas até aqui demonstram vantagens da cannabis medicinal sobre a terapia convencional, a cannabis é similar a morfina, seus efeitos adversos são mais leves, além da sua capacidade de amplificar a analgesia e atenuar os efeitos adversos dos opioides. Dessa forma, esses dados apresentam, indiscutivelmente, uma possível mudança de paradigma e a possibilidade de considerar, em breve, a cannabis medicinal como uma primeira opção terapêutica e não como recurso terapêutico secundário ou último recurso.

Dando enfoque ao tratamento das dores orofaciais, dentre elas a DTM, como relatou Dalewski et al. (2019)³⁹ e Canales et al. (2016)⁴¹, o protocolo de primeira escolha dos profissionais costuma ser aquele em que tem como objetivo o alívio dos sinais e sintomas, acima dos tratamentos mais invasivos como as cirurgias. Logo, no âmbito odontológico, podemos optar principalmente pelas placas oclusais e pela terapia medicamentosa. Como um dos principais sintomas dessa disfunção é a dor, a cannabis medicinal pode ser uma boa opção de escolha já que, como foi relatado por VanDolah, Bauer e Mauck (2019)³⁷, a cannabis e seus derivados são capazes de bloquear ou inibir a transmissão dos impulsos nervosos controlando a dor.

Quanto ao tratamento com fitocannabinóides, os produtos derivados da cannabis podem ser comercializados como fórmulas de “espectro total”, suplementos dietéticos, óleos, ou produtos enriquecidos com CBD em forma de óleos, bálsamos, sprays, cápsulas, géis, aplicadores orais e em alimentos. Esses produtos são comercializados para uma variedade de utilizações, tais como auxiliares do sono, no alívio da dor ou redução do estresse³⁷. Nos últimos anos, foram sintetizados vários compostos canabinóides, com composição,

estabilidade e dose conhecidas⁴⁵, entre os indicados para a dor, tem-se o Nabiximols, com o nome comercial de Sativex®⁴⁶, indicado para pacientes com dores oncológicas, neuropáticas e esclerose múltipla⁴⁷ e a Nabilona, com nome comercial de Cesamet®, indicada para o alívio da dor neuropática crônica, refratária a tratamentos analgésicos convencionais e ainda apresenta efeito antiemético em pacientes oncológicos⁴⁸.

O Sativex® foi o primeiro medicamento obtido diretamente da *Cannabis sativa*, sintetizado pelo laboratório GW Pharmaceuticals, a partir dos princípios ativos do THC e do canabidiol, ele é administrado como um spray bucal possibilitando a absorção dos canabinóides pela mucosa bucal. Esta via de administração é preferível em relação à ingestão oral porque permite maior flexibilização e individualização da dose, de acordo com a tolerância individual aos efeitos observados. Na média, os pacientes usam cerca de 8-12 vezes por dia, o equivalente a uma dose diária de 20-30 mg de THC e CBD⁴⁷, o Sativex® combina efeito agonista parcial em CB1 e CB2, e apresenta THC, CBD e canabinóides menores em sua composição⁴⁹. O seu uso apresentou resultados satisfatórios em pacientes com dor resistente a tratamentos convencionais⁵⁰, em praticamente todos os ensaios clínicos em dor crônica, o Sativex® melhorou de forma significativa a qualidade do sono, não por um efeito sedativo do fármaco, mas pela significativa redução dos sintomas. Seus efeitos adversos podem ser considerados leves, sendo os mais comuns: gosto amargo, ardor oral, boca seca, tontura, náusea e fadiga. Estudos do laboratório fabricante GW Pharmaceuticals, analisaram os efeitos do Sativex® registrando índices mais baixos de efeitos adversos²⁵.

Assim, percebe-se que os estudos apresentados buscaram descrever o medicamento Sativex®, seu uso, indicações e efeitos adversos considerados leves e transitórios. Barnes (2006)⁴⁷ e Russo, Guy e Robson (2007)⁴⁹ apresentaram estudos relacionados ao uso do medicamento em questão para o tratamento da dor, ambos trazem em comum respostas positivas sobre o uso do Sativex®, demonstrando sua segurança, eficácia e tolerância, onde os pacientes relataram uma melhora na qualidade de vida. Mas, Russo, Guy e Robson (2007)⁴⁹ deixa claro a necessidade de mais estudos aprofundados para confirmar essa eficiência e poder incluir testes neuropsicológicos. O Nabiximols é uma opção encontrada no mercado e é indicado para o tratamento de dores neuropáticas, a neuralgia do trigêmeo, sendo um quadro de dor orofacial.

Já o Cesamet®, é um canabinóide sintético administrado oralmente e liberado para consumo no Canadá, que foi submetido a testes para avaliar a sua eficácia em pacientes com dor secundária a esclerose múltipla, lesão do plexo braquial, dor ciática, neuralgia do trigêmeo, neuropatia periférica e dor orofacial, esse estudo apresentou resultados positivos no controle de dores orofaciais³².

Já os artigos de Honório, Arroio e Silva (2006)³² e Berlach, Shir e Ware (2006)⁴⁸ trouxeram informações sobre o uso do canabinóide sintético Cesamet®. Porém, apenas Berlach, Shir e Ware (2006)⁴⁸ explora o uso, em específico, do Nabilona no tratamento de dores crônicas trazendo importantes resultados no tratamento da dor, náusea e insônia.

Por fim, apesar de já existirem medicamentos no mercado e ter uma gama de artigos tratando sobre dor orofacial, desde as suas origens até os tratamentos convencionais, a literatura atual é incipiente em apresentar estudos em que se use cannabis medicinal especificamente para o tratamento de dores orofaciais.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo a cannabis uma planta milenar e multifacetada, com diversas propriedades medicinais, é de extrema importância que se conheça a sua história, suas propriedades, sua atuação no corpo humano e as suas possibilidades terapêuticas, incluindo o tratamento da dor. Assim, o objetivo desse trabalho, consistiu em demonstrar, através de vasto levantamento bibliográfico, o potencial terapêutico da cannabis no tratamento da dor orofacial. Pode-se perceber que a cannabis muito tem a acrescentar no tratamento da dor, logo, pode ser considerada para o tratamento da dor orofacial.

Através do presente trabalho foi possível observar que a utilização da cannabis medicinal pode ser benéfica e revolucionária no tratamento de diversas de enfermidades, além disso, torna-se possível utilizá-la especificamente na odontologia através do tratamento das dores orofaciais. A medicina canábica aos poucos vêm ganhando seu espaço e é muito importante que as(os) profissionais da área da saúde, em especial, a medicina e a odontologia, que são prescritoras, estejam cada vez mais capacitadas e familiarizadas com essa terapêutica que, apesar de estigmatizada, pode ser eficaz garantindo melhora na qualidade de vida das(os) pacientes.

De acordo com os resultados encontrados e discutidos, historicamente, percebe-se que seu uso diverso percorreu civilizações, incluindo a China, a Índia, a Europa, os Estados Unidos e o Brasil, seja para o tratamento de enfermidades, uso recreativo, religioso e até artesanal. Seus compostos químicos, incluindo o CBD e o THC, são potenciais para tratamento de muitas enfermidades, incluindo a dor, devido à sua ação analgésica, e tem como aliado nesse processo o sistema endocanabinóide, com receptores compatíveis com os fitocanabinóides presentes na cannabis, podendo desencadear efeitos benéficos no processo de impedimento da percepção da dor. Além disso, atualmente o mercado dispõe de medicamentos à base de canabinóides sintéticos que vem demonstrando ser muito eficazes para o tratamento da dor, como o Sativex®.

Entretanto, como em todos os estudos científicos, a pesquisa em questão teve limitações em seu percurso. Assim, foi considerada uma dificuldade no

processo de encontrar artigos e estudos publicados que tratassem do uso da cannabis medicinal para o tratamento, especificamente, das dores orofaciais. Ao contrário das pesquisas relacionadas a condições como fibromialgia, câncer, Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla, que apresentam uma literatura vasta.

Finalmente, sugere-se a realização de um número maior de pesquisas, sobre uso da cannabis na Odontologia, dando maior aporte à literatura atual, desconstruindo preconceitos, desenvolvendo uma visão de naturalidade da planta *Cannabis sativa*, através do conhecimento da terapia canabinóide, com vistas a realizar uma Odontologia Integrativa e Humanizada.

REFERÊNCIAS

1. Malcher-Lopes R, Ribeiro S. Maconha, cérebro e saúde. 1. Rio de Janeiro: Vieira & Lent; 2007. (p.11-100).
2. Pisanti S, Bifulco M. Medical cannabis: a pluri-millennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* 2019; 234(6):8342-51. doi: 10.1002/jcp.27725.
3. Barros A, Peres M. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas. *Revista Periferia.* 2011; 3(2). doi: 10.12957/periferia.2011.3953.
4. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 2018; 227:300-15. DOI: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
5. Carlini EA. A história da maconha no Brasil. *J. bras. psiquiatr.* 2006; 55(4):314-7. doi:10.1590/S0047-20852006000400008.
6. Casadiego-Mesa AF, Lastra-Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev. Fac. Med.* 2015; 63(3):501-10.
7. Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak, Jaime EC. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Braz. J. Psychiatry.* 2010; 32(1):556-66. doi:10.1590/S1516-44462010000500009.
8. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020; 22(3):223-8. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq.
9. Machado S. A aplicabilidade da cannabis sativa em tratamentos de longo prazo. [TCC]. [Rio grande do sul]: FADERGS; 2022. 17p.

10. McDonough P, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. *IJBCB*. 2014; 55: 72-8. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.08.007.
11. Siqueira JTT. Dor Orofacial: Evolução e desafios à Odontologia. In: Siqueira JTT, Teixeira MJ. *Dores Orofaciais - Diagnóstico e Tratamento*. 1ed. São Paulo: Artes Médicas, 2012. p.15–35.
12. Viana FGA, Medeiros Filho A, Oliveira CRV, Augusto MF, Silva RVM, Araujo TRC, et al. Cannabis medicinal como conduta terapêutica: uma revisão integrativa. *REA Med*. 2022; 5:e10059. DOI: 10.25248/reamed.e10059.2022.
13. Santo Silva THE, Sousa AAD, Roquette MLST, Baldo TOF. A legalização da maconha e os impactos na sociedade brasileira. *Humanidades*. 2017; 6(2):1-21.
14. Lippi CS. A política externa norte-americana para a criminalização do tráfico de drogas pelo TPI. In: *Anais do XIV Encontro Regional de História da ANPUHRio: Memória e Patrimônio*. Rio de Janeiro: ANPUH-Rio, 2010. ISBN 978-85-60979-08-0.
15. Martin BR, Mechoulam R, Razdan RK. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci.*, 1999; 65(6-7):573-95. DOI: 10.1016/s0024-3205(99)00281-7.
16. Baena RD, Rettore JVP. Uso medicinal da Cannabis em dores crônicas. In: Ferraz LVR, Baena RD, Rettore JVP, Nogueira MS, Dias GLB, Pantaroto A, et al. *Tópicos Especiais em Ciência da Saúde: Teoria, métodos e práticas*. Paraná: AYA Editora; 2022. (p.58-71). DOI: 10.47573/aya.5379.2.67.5.
17. Radwan MM, ElSohly MA, Slade D, Ahmed SA, Khan IA e Ross SA. Biologically active cannabinoids from high-potency cannabis sativa. *J Nat Prod*. 2009; 72(5):906-11. DOI: 10.1021/np900067k.
18. Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2013; 102-103:13-30. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2013.02.002.

19. Hall JM e Capela JP. O sistema endocanabinóide no controle da dor neuropática. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2019; 8(2):31-46.
20. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2017; 142(5):624-48. doi:10.1111/jnc.14098.
21. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci*. 2005; 8(5):585-9. DOI: 10.1038/nn1457.
22. Lutz B. Molecular biology of cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66(2-3):123-42. DOI: 10.1054/plef.2001.0342.
23. De Petrocelli L, Melck D, Bisogno T, Di Marzo V. Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders. *Chem Phys Lipids* 2000; 108(1-2):191-209. DOI: 10.1016/s0009-3084(00)00196-1.
24. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoid: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*. 1998; 21(12):521-28. DOI: 10.1016/S0166-2236(98)01283-1.
25. Russo EB, Hohmann AG. Role of cannabinoids in pain management. In: Deer TS, Leong MS, Buvanendran A, Gordin V, Kim PS, Panchal SJ et al. *Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches*. 1es. New York: Springer; 2013. p.181-97. DOI: 10.1007/978-1-4614-1560-2.
26. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161(9):1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
27. Gomez R, Torres ILS. *Farmacologia Clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.p.16-25.
28. Sallum AMC, Garcia DM, Sanches M. Acute and chronic pain: a narrative review of the literature. *Acta Paul Enferm*. 2012; 25(1):150-4. DOI: 10.1590/S0103-21002012000800023.

29. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA*. 2015; 313(24):2474-83. DOI: 10.1001/jama.2015.6199.
30. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006; 66(2):234-46. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.08.026.
31. Ribeiro LGT, Nocetti CT, Baptista AG. Uso de Canabinoides como adjuvante no tratamento da dor crônica. *BJSCR*. 2019; 28(3):46-53.
32. Honório KM, Arroio A, Silva ABF. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quím nova*. 2006; 29(2):318-25. DOI: 10.1590/S0100-40422006000200024.
33. Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain*. 2003; 102(1-2):211-16. DOI: 10.1016/s0304-3959(02)00400-1.
34. Sharon H, Goldway N, Goor-Aryeh I, Eisenberg E e Brill S. Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of Cannabis for chronic pain. *J Pain Res*. 2018; 11:1411-19. DOI: 10.2147/JPR.S159852.
35. Blasco-Benito S, Seijo-Vila M, Caro-Villalobos M, et al. Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochem Pharmacol*. 2018; 157:285-93. doi:10.1016/j.bcp.2018.06.025.
36. Walker JM e Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol. Ther.* 2002; 95(2):127-35. DOI: 10.1016/s0163-7258(02)00252-8.
37. VanDolah HJ, Bauer BA e Mauck KF. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(9):1840-51. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.003.
38. Leeuw R, Klasser GD. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. 6ed. Hanover Park: Quintessence Publishing, 2018. p. 74-82.

39. Dalewski B, Kamińska A, Szydłowski M, Kozak M, Sobolewska E. Comparison of Early Effectiveness of Three Different Intervention Methods in Patients with Chronic Orofacial Pain: a randomized, controlled clinical trial. *Pain Research and Management*. 2019; 2019: 1-9. DOI: 10.1155/2019/7954291.
40. Bove SRK, Guimarães AS, Smith RL. Caracterização dos Pacientes de um Ambulatório de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. *Rev Lat Amer Enf*. 2005; 13:686-91.
41. Canales GLT, Manfredini D, Grillo CM, guarda-nardini L, Gonçalves LM, Barbosa CMR. Therapeutic effectiveness of a combined counseling plus stabilization appliance treatment for myofascial pain of the jaw muscles: a pilot study. *Cranio*, 2016; 35(3): 180-6.
42. Nikolaos NG, Eleni NK, Daniel H, Lydia E, Michael L, Hans JS, Marc S. Comparison of three different options for immediate treatment of painful temporomandibular disorders: a randomized, controlled pilot trial. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2016; 74(6): 480-6. DOI: 10.1080/00016357.2016.1204558.
43. Rang R, Ritter JM, Flower RJ, & Henderson G. Rang & dale: farmacologia. 9ed. Rio de Janeiro: GEN; 2020. p.542-63.
44. Harned M, Sloan P. Safety concerns with long-term opioid use. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(7):955-62. DOI: 10.1080/14740338.2016.1177509.
45. Bonfá L, Vinagre RCO E Figueiredo NV. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2008; 58(3):267-79. DOI: 10.1590/S0034-70942008000300010.
46. Darkovska-Serafimovska M, Serafimovska T, Arsova-Saradinovska Z, Stefanoski S, Keskovski Z e Balkanov T: Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. *J Pain Res*. 2018; 11:837-42. DOI: 10.2147/jpr.s160556.

47. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin pharmacother.* 2006; 7(5):607-15. DOI: 10.1517/14656566.7.5.607.
48. Berlach DM, Shir Y e Ware MA. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med.* 2006; 7(1):25-9. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00085.x.
49. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers.* 2007; 4(8):1729-43. DOI: 10.1002/cbdv.200790150.
50. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.* 2003; 17(1):21-9. DOI: 10.1191/0269215503cr581oa.

ANEXO A – DIRETRIZES PARA AUTORES

INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deverá ser escrito em idioma português, de forma clara, concisa e objetiva.
2. O texto deverá ter composição eletrônica no programa Word for Windows (extensão doc.), usando-se fonte Arial, tamanho 12, folha tamanho A4, espaço 1,5 e margens laterais direita e esquerda de 3 cm e superior e inferior de 2 cm, perfazendo um máximo de 15 páginas, excluindo referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder o total de seis (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser escritas por extenso na primeira citação.
6. Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

1. Página de rosto
 - 1.1 Título: escrito no idioma português e inglês.
 - 1.2 Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.
 - 1.3 Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone.
 - 1.4 Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada.

Observação: A página de rosto será removida do arquivo enviado aos avaliadores.

2. Resumo estruturado e palavras-chave (nos idiomas português e inglês)

2.1 Resumo: mínimo de 200 palavras e máximo de 250 palavras, em idioma português e inglês (Abstract). O resumo deve ser estruturado nas seguintes divisões:

- Artigo original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão (No Abstract: Purpose, Methods, Results, Conclusions).

- Relato de caso: Objetivo, Descrição do caso, Conclusão (No Abstract: Purpose, Case description, Conclusions).

- Revisão de literatura: a forma estruturada do artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou do Index Medicus.

3. Texto

3.1 Artigo original de pesquisa: deve apresentar as seguintes divisões: Introdução, Metodologia (ou Casuística), Resultados, Discussão e Conclusão.

- Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho.

- Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção.

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki.

O número de registro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado (CAAE) como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar.

- Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto.

- Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora).

- Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), disponível no

seguinte

endereço

eletrônico:

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

a. As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15).

b. Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1)...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram...".

c. Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

d. A lista de referências deve ser escrita em espaço 1,5, em sequência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de "et al."

e. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

f. O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado

abaixo

Artigos em periódicos:

Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. *Caries Res* 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico:

Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32:789-97. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro:

Paiva JG, Antoniazzi JH. *Endodontia: bases para a prática clínica*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro:

Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of neural science. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses:

Polido WD. A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta [tese]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico:

Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. Histopathology [monograph online]. Houston: Addison Books; 1998. [Acesso em 2001 jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos (abstracts), comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

6. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu “Tabela” do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço 1,5 na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: *, †, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. O desvio-padrão deve ser expresso entre parênteses.

7. Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2,

etc). As figuras deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

a. As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

b. Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

c. Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

d. As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

e. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos.

OS CASOS OMISSOS OU ESPECIAIS SERÃO RESOLVIDOS PELO CORPO EDITORIAL

ANEXO B – ARTIGOS REFERENCIADOS

Artigos referenciados enviados por e-mail.