

# Abordagem integrativa do uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais

## *Integrative approach to the therapeutic use of cannabis for orofacial pain*

Claudia Herrera Tambeli<sup>1</sup>, Guilherme Arthur Martins<sup>2,3</sup>, Sabrina Legaspe Barbosa<sup>4</sup>, Tassia Tillemont Machado<sup>1</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20230013-pt

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Diante da dificuldade de tratamento das dores orofaciais crônicas e buscando uma abordagem que vise a saúde e o bem-estar do paciente de uma forma mais ampla, surge a terapia canabinoide como coadjuvante nas abordagens farmacológicas.

**CONTEÚDO:** A terapia canabinoide promove analgesia através da ativação do sistema endocanabinoide, assim como o uso da palmitoiletanolamida (PEA), curcumina, extrato de semente de uva, aromaterapia, acupuntura, laserterapia e a prática de exercício físico. Desta forma, essas terapias permitem redução do uso de fármacos analgésicos.

**CONCLUSÃO:** A terapia canabinoide faz parte dessa abordagem integrativa e a combinação dos canabinoides com outras formas de ativação do sistema endocanabinoide contribui para melhores resultados terapêuticos e melhor qualidade de vida para inúmeros pacientes que sofrem de dores orofaciais crônicas.

**Descritores:** Canabidiol, Cannabis, Dor crônica, Dor facial, Endocanabinoides, Odontologia integrativa.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Faced with the difficulty of treating chronic orofacial pain and seeking an approach that aims at the health and well-being of the patient in a broader way, cannabinoid therapy appears as an adjunct to pharmacological approaches.

**CONTENTS:** Cannabinoid therapy generates analgesia through the activation of the endocannabinoid system, as well as the use of palmitoylethanolamide (PEA), curcumin, grape seed extract, aromatherapy, acupuncture, laser therapy and the practice of physical exercise. In this way, these therapies allow a reduction in the use of analgesic drugs.

**CONCLUSION:** Cannabinoid therapy is part of this integrative approach and the combination of cannabinoids with other forms of activation of the endocannabinoid system contributes to a better therapeutic outcome and a better quality of life for countless patients suffering from chronic orofacial pain.

**Keywords:** Cannabidiol, Cannabis, Chronic pain, Endocannabinoids, Facial pain, Integrative dentistry.

### INTRODUÇÃO

Dor é uma percepção desagradável associada à ativação da via nociceptiva. A ativação da via nociceptiva gera a nocicepção que corresponde ao seu componente sensorial, responsável pela discriminação da intensidade, localização e duração do estímulo nociceptivo no córtex somatossensorial. Por outro lado, a percepção desagradável corresponde ao seu componente emocional, que envolve a ativação de várias regiões no sistema nervoso central envolvidas no processamento das emoções.

A dor crônica (DC) é uma experiência muito mais complexa do que apenas uma dor que dura mais que três meses. Muitas vezes está associada a alterações mal-adaptativas no sistema nervoso, como ocorre nas dores crônicas primárias também denominadas de dores nociplásticas. A dor é influenciada por fatores psicológicos, cognitivos, comportamentais, sociais e neurofisiológicos<sup>1,2</sup>.

As dores orofaciais crônicas, incluindo-se as disfunções temporomandibulares (DTM) e dores neuropáticas, assim como as dores crônicas de uma forma geral, são de difícil manejo terapêutico. Dentre as possíveis causas de insucesso terapêutico, tem-se o foco exclusivo em queixas somáticas e negligência da avaliação psicossocial, a variabilidade de resposta a um mesmo fármaco por diferentes pacientes, a dificuldade de sua titulação, os seus indesejáveis efeitos adversos (ganho de peso, diminuição da libido) e a necessidade de mudança de hábitos pelo paciente<sup>3</sup>.

Reconhecendo o modelo biopsicossocial da DC, fica clara a necessidade de um tratamento com abordagem integrativa, buscando a

Claudia Herrera Tambeli – <https://orcid.org/0000-0001-5566-710X>;

Guilherme Arthur Martins – <https://orcid.org/0000-0002-1763-1816>;

Tassia Tillemont Machado – <https://orcid.org/0000-0002-6696-8423>;

Sabrina Legaspe Barbosa – <https://orcid.org/0000-0003-0230-8458>.

1. Universidade Estadual de Campinas, Laboratório de Estudos da Dor, Campinas, SP, Brasil.

2. Associação Pan-Americana de Medicina Canabinoide, Câmara Temática de Odontologia, São Paulo, SP, Brasil.

3. Sociedade Brasileira de Odontologia Canabinoide, Vice-Presidente, Brasília, DF, Brasil.

4. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Medicina, Campinas, SP, Brasil.

Apresentado em 14 de julho de 2022.

Aceito para publicação em 06 fevereiro de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

### DESTAQUES

- Evidências científicas sobre o uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais
- Forma integrativa do uso dos fitocanabinoides na dor orofacial
- Diferentes formas de ativação do Sistema endocanabinoide, além dos fitocanabinoides

### Correspondência para:

Guilherme Arthur Martins

E-mail: gaodonto@gmail.com

saúde e o bem-estar do paciente com uma visão que vai além das causas somáticas<sup>4</sup>. Nesse cenário, surgem os canabinoides como uma possível opção terapêutica.

## CONTEÚDO

### Conhecendo a terapia canabinoide e o sistema endocanabinoide

O tratamento das dores crônicas, razão mais citada para o uso de cannabis medicinal, bem como as pesquisas com a utilização da cannabis e dos fitocannabinoides, tem crescido exponencialmente na última década<sup>5</sup>. A introdução dos canabinoides de forma compassiva no controle da dor orofacial tem ganhado destaque em estudos científicos que evidenciam seu potencial terapêutico em seu controle<sup>6,7</sup>. Os fitocannabinoides mais estudados, o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetraidrocanabinol (THC), já fazem parte do arsenal terapêutico para quadros de dor orofacial, uma vez que, além de reduzirem a dor, promovem bem-estar e melhoram a qualidade de vida aos pacientes. O papel do sistema endocanabinoide (SEC) é determinante na modulação da dor e inflamação, além da manutenção de uma série de funções homeostáticas e fisiológicas<sup>8</sup>, como temperatura, cognição, processamento emocional, modulação das respostas inflamatórias e imunológicas<sup>9</sup>. Ele é composto por endocannabinoides, os receptores canabinoides (RC) CB1 e CB2 e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocannabinoides, como já detalhado em outros artigos.

Os receptores, em conjunto com os endocannabinoides, agem modulando os níveis e a atividade da maioria dos outros neurotransmissores<sup>10</sup>. Os endocannabinoides são ácidos graxos neuromoduladores produzidos sob demanda por precursores de fosfolípidos e liberados pelos neurônios pós-sinápticos em resposta a estímulos fisiológicos e patológicos. Após a função de sinalização, os endocannabinoides são enzimaticamente degradados<sup>11</sup>. Existem três tipos de canabinoides: os endocannabinoides como o 2-arachidonoylglycerol (2-AG) e a anandamida (AEA), produzidos de forma endógena; os fitocannabinoides, que são provenientes do ácido canabigerólico (CBGA) produzido pela planta *Cannabis sativa*; e os canabinoides sintéticos (moléculas sintetizadas em laboratório).

Os canabinoides atuam principalmente nos RC acoplados à proteína G, amplamente distribuídos em todo o corpo<sup>12</sup>. Os receptores canabinoides CB1 e CB2 estão expressos em várias regiões envolvidas na transmissão e modulação da dor orofacial, como nos neurônios do gânglio trigeminal, incluindo os que inervam o músculo masseter<sup>13</sup>. Os receptores CB1 também são encontrados no núcleo do trato espinal do trigêmeo<sup>14</sup> e em regiões envolvidas nas vias descendentes de modulação da dor<sup>15</sup> e na percepção da dor, como o córtex pré-frontal<sup>16</sup>. Portanto, os canabinoides podem modular a dor orofacial tanto periféricamente ao atuar nas fibras nociceptivas trigeminais periféricas e centrais como também em regiões envolvidas em mecanismos de analgesia endógena, assim como na percepção da dor. Os canabinoides também podem atuar em outros receptores não canabinoides, como TRPV1, também expresso no gânglio trigeminal<sup>17</sup>, e GPR18 e GPR55, encontrados em regiões do sistema nervoso envolvidas na modulação da dor<sup>18</sup>.

O CBD e o THC são considerados os fitocannabinoides maiores. São provenientes do fitocanabinoide CBGA, que serve como substrato para a síntese dos principais canabinoides. Os fitocannabinoides me-

nores têm sido estudados em diversas doenças. Dentre eles, pode-se citar o canabigerol (CBG), o canabinol (CBN), o tetra-hidrocanabivarina (THCV) e o canabicromeno (CBC), o terceiro mais abundante na planta, ficando atrás apenas do CBD e THC.

Os terpenos e os flavonoides são uma classe de compostos produzidos pela cannabis, contribuindo com seu aroma e pigmentação, respectivamente<sup>19</sup>. Eles têm uma ampla gama de atividades biológicas e farmacológicas. Os principais terpenos produzidos pela cannabis são mirceno, cariofileno, humuleno, pineno, linalol, limoneno e o terpinoleno. O mirceno é o mais prevalente na planta, tem propriedades antipsicóticas, antioxidantes, analgésicas, anti-inflamatórias, sedativas, miorelaxantes e anticancerígenas<sup>20-23</sup>. O mais importante é o  $\beta$ -cariofileno. Ele é o único terpeno conhecido por interagir com o sistema endocanabinoide do corpo (liga-se seletivamente ao receptor CB2)<sup>24</sup>. Os flavonoides são metabólitos polifenólicos secundários. São divididos em quatro grupos principais: flavonoides, isoflavonoides, neoflavonoides e antocianinas. Existem cerca de 20 flavonoides farmacologicamente ativos diferentes identificados na cannabis<sup>19</sup>, indicando os benefícios medicinais das cannaflavinas encontradas exclusivamente na cannabis.

Todos os componentes da planta cannabis (fitocannabinoides, terpenos, flavonoides) juntos exercem efeito terapêutico superior a qualquer um de seus compostos isolados. Essa cooperação entre os diferentes componentes da planta é denominada de “efeito comitiva”, como proposto pelo químico Raphael Mechoulam<sup>25</sup>.

As apresentações do CBD são três: o *full spectrum* - que possui todos os componentes da Cannabis (fitocannabinoides, terpenos e os flavonoides), o *broad spectrum* - que se assemelha com o *full spectrum* exceto pelo fato de não conter a molécula de THC, e o isolado - que pode ser apenas a molécula de CBD ou THC. Para a modulação da dor, sempre se opta por apresentações *full spectrum*, pois há seguintes vantagens: o efeito *entourage*, menor risco de ocorrer a curva de efeito tipo “U” invertido, menor dose para atingir o alvo terapêutico<sup>26</sup>. O THC produz efeitos analgésicos e anti-hiperalgésicos<sup>27</sup>. Estudos confirmaram que o CBD reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias, inibe a proliferação de células T, induz a apoptose de células T e reduz a migração e a adesão de células imunes. A maioria dos estudos clínicos para o tratamento da DC refratária normalmente utilizou uma combinação de 1:1 (THC: CBD) muitas vezes por via oral e bem tolerado. A combinação do THC com o CBD melhora os efeitos deletérios e psicoativos da administração somente do THC. As formulações CBD: THC foram eficazes para redução dos escores médios de dor em pacientes com DC com esclerose múltipla, na redução de medidas neurofísicas em resposta a estímulos nocivos e na redução da DC refratária<sup>28</sup>.

O CBG também é conhecido como agonista parcial nos receptores CB1 e CB2, além de inibir a recaptação de anandamida<sup>22</sup>. Um estudo<sup>23</sup> mostrou alta eficácia do CBG, uma vez que a maioria dos pacientes relatou que suas condições foram “muito melhoradas”. Além disso, 73,9% alegaram superioridade da cannabis predominante em CBG sobre os fármacos convencionais para DC.

Existe um consenso de considerar a cannabis para o tratamento da dor neuropática, dor inflamatória, dor nociplásica e dor mista<sup>29</sup>. Os prescritores devem titular e gerenciar o regime de dosagem para atingir as metas de tratamento do paciente, que podem ser variadas e, portanto, individualizadas. Como o SEC de cada indivíduo é único,

a posologia e dosificação não segue um padrão e devem ser personalizadas. Sempre se inicia com baixa dose e vai-se aumentando gradativamente, até atingir o alvo terapêutico.

Em um trabalho publicado com recomendações de consenso sobre dose e administração dos fitocanabinoides para modular a DC, foram propostos três tipos de protocolos: o conservativo, o padrão e o rápido. Para cada protocolo, foi seguida uma titulação até uma recomendação de dose diária máxima. O clínico pode considerar mover um paciente entre protocolos para individualizar o tratamento do paciente. O CBD e o THC são dosificados até se obter uma resposta terapêutica na modulação da DC.

Embora limitadas, as evidências científicas sugerem que os canabinoides reduzem a dor associada às disfunções temporomandibulares (DTM), dores neuropáticas e oncológicas, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Em um estudo pré-clínico que utilizou o teste da formalina na articularização temporomandibular (ATM)<sup>30</sup>, foi mostrado que um agonista canabinoide reduziu a dor, via ativação do receptor CB1, tanto quanto a morfina e mais que a cetamina e o anti-inflamatório indometacina<sup>31</sup>. Em outro estudo pré-clínico que mimetiza os sintomas da DTM muscular, a aplicação de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)<sup>6</sup>, canabidiol (CBD), canabinol (CBN) e a combinação de CBD/CBN (1:1)<sup>13</sup> no músculo masseter reduziu a sensibilização mecânica induzida pelo fator de crescimento neural (NGF). O efeito analgésico do THC foi via receptores CB1<sup>6</sup> e a combinação CBD/CBN induziu uma redução na sensibilização mecânica mais duradoura do que a induzida por cada uma dessas substâncias isoladamente<sup>13</sup>, o que está de acordo com o efeito em comitiva dos canabinoides.

Esses estudos sugerem que o THC, CBD e CBN poderiam reduzir periféricamente a DTM muscular sem efeitos adversos centrais, o que foi posteriormente confirmado em um estudo clínico, randomizado, duplo-cego e controlado<sup>32</sup>. Foi mostrado que o uso de um creme de canabidiol de espectro total no músculo masseter de pacientes com DTM muscular reduziu a dor, avaliada por meio da escala analógica visual (70,2% comparado com 9,81% no grupo placebo), e a atividade eletromiográfica do músculo masseter (11% no direito e 12,6% no esquerdo, comparado com 0,23% no direito e 3,3% no masseter esquerdo do grupo placebo)<sup>32</sup>. Portanto, segundo o estudo, a aplicação periférica de canabinoides poderia ser uma estratégia eficaz para reduzir a dor da DTM muscular sem efeitos adversos.

Os canabinoides representam uma estratégia terapêutica genuína nas dores neuropáticas orofaciais<sup>33</sup>. Foi mostrado que o óleo enriquecido em canabidiol de espectro total reduz a alodinia no modelo de dor orofacial neuropática de constrição do nervo infraorbitário<sup>34</sup>. Na falta de evidências persuasivas, um grupo de médicos especialistas em dor, psiquiatras, cientistas e representantes de pacientes, conclui, por meio de uma análise de decisão multicritério, que os canabinoides apresentam melhor perfil de benefício-segurança que outros fármacos utilizados no controle das dores neuropáticas periféricas, especialmente porque contribuem mais para a qualidade de vida e têm um perfil de efeito colateral mais favorável do que outros fármacos<sup>35</sup>.

Em um relato de caso clínico, o uso de nabiximol (CBD 25 mg/mL + THC 27 mg/mL) por dia 30 dias eliminou a neuralgia do gêmeo secundária a esclerose múltipla e refratária a outros fármacos<sup>36</sup>. Com a proposta de buscar novas opções terapêuticas frente ao uso de opioides na dor orofacial, muitos pacientes oncológicos fazem

uso autônomo da *Cannabis sativa* para alívio da dor. No Canadá, por exemplo, 18% dos pacientes relataram uso de cannabis, sendo que 46% utilizava a planta para alívio da dor<sup>37</sup>. Outro estudo trouxe como resultado melhora da intensidade de dor via Escala Numérica da Dor e piores no quadro de náuseas e vômitos com o uso de THC/CBD na forma do fármaco Sativex em comparação com o placebo, contudo sem mudanças significativas na administração isolada do THC ou na redução do opioide<sup>38</sup>.

O uso de nabiximols como *spray* oromucosal foi também estudado na terapia adjuvante de pacientes com DC oncológica. Diante do panorama de baixa qualidade de vida do paciente oncológico, achados científicos em meta-análise justificam a utilização de canabinoides como possibilidade de manuseio dos efeitos adversos de náusea e vômito da quimioterapia, evidenciando a eficácia terapêutica do THC e dronabinol como antiemético quando comparado ao placebo e neurolepticos, além de relatos na melhora da perda de apetite<sup>39</sup>. O canabinoide sintético nabilona também apresentou propriedades antieméticas, reduzindo a gravidade das náuseas de 2,5 para 1,5 no grupo intervenção<sup>40</sup>.

Quanto à associação da dor orofacial com quadros de cefaleia, fibromialgia e sintomas emocionais, uma análise apresentou que em uma amostra de 145 pacientes tratados com cannabis durante três anos, 60% deles relataram redução da frequência de cefaleia em longo prazo<sup>41</sup>. Um outro ensaio comparou o tratamento entre nabilona e ibuprofeno, concluindo que o primeiro foi mais eficaz na redução da intensidade da dor e redução do uso de analgésicos<sup>42</sup>.

Em relação a fibromialgia, foram obtidos sinais favoráveis nos parâmetros do questionário aplicado a pacientes israelenses amostrados e tratados com cannabis medicinal, mostrando poucos efeitos adversos nessa terapêutica<sup>43</sup>. Outro estudo observacional e prospectivo com pacientes de uma clínica médica canábica em Israel mostrou que os canabinoides titulados de maneira gradual parecem ser uma terapia promissora, especialmente em situações nas quais os métodos farmacológicos tradicionais falham com baixas taxas de adesão<sup>44</sup>.

Uma revisão da literatura realizada em 2020 observou que componentes da *Cannabis sativa*, com destaque para o CBD, também exercem propriedades ansiolíticas, mostrando-se, portanto, uma alternativa para a melhora da qualidade de vida de pacientes que sofrem com tal comorbidade junto da dor orofacial. Entretanto, apesar de ainda não existirem protocolos de segurança que possam estruturar a administração de cannabis no tratamento de transtornos de ansiedade, o desenvolvimento dessas evidências em estudos posteriores são importantes para embasar possibilidades de alternativas terapêuticas frente aos benzodiazepínicos<sup>45</sup>.

#### Abordagem integrativa da terapia canabinoide

A combinação de diferentes formas de ativar o sistema endocanabinoide possibilita a redução do consumo de analgésicos e melhora da qualidade de vida dos pacientes com dores orofaciais crônicas. Há várias formas naturais de se ativar o sistema endocanabinoide, por exemplo, com o uso de palmitoiletanolamida (PEA), curcumina, extrato de semente de uva, aromaterapia, acupuntura, laserterapia e prática de exercício físico.

A PEA é um derivado de ácido graxo produzido no organismo e presente em ovos, leite, amendoim e grãos de soja com propriedades

anti-inflamatórias e analgésicas, dentre outras. Seus efeitos terapêuticos envolvem a ativação e dessensibilização dos canais dos receptores vaniloides e o potencial do receptor transitório 1 (TRPV1), ativação do receptor nuclear alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- $\alpha$ ), do RC acoplado à proteína G 55 (GPR55) e G 119 (GPR119) e ativação indireta dos receptores canabinoides via inibição da degradação do endocanabinoide anandamida (AEA)<sup>46</sup>. Na ATM, a PEA se mostrou mais efetiva que o anti-inflamatório ibuprofeno para redução da dor e aumento da abertura bucal<sup>47</sup>. Na síndrome da ardência bucal, a PEA ultramicronizada foi mais efetiva que o placebo<sup>48</sup> e, em um relato de caso clínico, promoveu melhora dos sintomas quando combinada com a gabapentina<sup>49</sup>. A combinação de PEA com canabinoides potencializa o efeito analgésico dos canabinoides<sup>50</sup>, o que sugere a possibilidade de uso de doses menores de canabinoides.

A cúrcuma é a principal fonte do polifenol curcumina, conhecido pelo seu efeito analgésico e anti-inflamatório<sup>51</sup>, inclusive em alguns tipos de dor na região orofacial<sup>52</sup>. Apesar de possuir baixa biodisponibilidade, a adição de piperina, o principal componente ativo da pimenta preta, resolve o problema. O efeito analgésico periférico da curcumina envolve a ativação do sistema endocanabinoide e opioide<sup>53</sup>. É possível que a curcumina aja diretamente nos receptores opióides e canabinoides expressos em nociceptores, causando antinocicepção por inibir a excitação neuronal e/ou aumente a liberação de endocanabinoides e opióides endógenos.

O extrato de semente de uva contribui para a redução de dores crônicas como as orofaciais e a enxaqueca<sup>54</sup> devido a sua capacidade de ativar o sistema endocanabinoide. A suplementação de extrato de semente de uva inibe a sinalização da dor em modelo experimental de enxaqueca via ativação de receptores canabinoides centrais<sup>55</sup>. No entanto, estudos clínicos ainda são necessários para confirmar o potencial do extrato de semente de uva em reduzir dores orofaciais crônicas.

A aromaterapia tem mostrado efeitos analgésicos na enxaqueca<sup>56</sup> e na DTM muscular<sup>57</sup>. Na prática, os óleos essenciais podem ser utilizados topicamente durante a realização de massagem no local da dor e vaporizados para serem inalados. Um dos mecanismos envolvidos na redução da dor induzida pela aromaterapia é a ativação do sistema endocanabinoide, como mostrado com o uso do beta-carofileno, que é uma agonista do receptor CB<sub>2</sub> e um dos principais componentes do óleo de copaíba<sup>58</sup>, óleo essencial de lavanda<sup>59</sup> e óleo essencial de *Cedrus atlantica*<sup>60</sup>. Portanto, estudos futuros podem levar ao desenvolvimento de fitoterápicos promissores para o tratamento de condições que envolvem desregulação do sistema endocanabinoide, incluindo as dores orofaciais.

Uma outra forma de se ativar o sistema endocanabinoide é por meio da acupuntura. A acupuntura é uma terapia milenar de origem chinesa com inúmeros benefícios terapêuticos incluindo a redução da dor<sup>61</sup>. Há mecanismos que envolvem a ativação destes sistemas de analgesia endógenos<sup>62</sup>, incluindo o sistema endocanabinoide, como mostrado tanto pela acupuntura<sup>63</sup> como a eletroacupuntura<sup>64</sup>.

Estudos científicos têm reforçado as recomendações clínicas de exercício físico, uma vez que ele previne e reduz a DC<sup>65</sup>. O exercício físico é uma forma natural de ativação do sistema endocanabinoide, pois aumenta os níveis de endocanabinoides<sup>66</sup>, o que contribui para o seu efeito hipalgésico como demonstrado no modelo de dor neuropática orofacial de constrição do nervo infraorbitário<sup>67</sup>.

## CONCLUSÃO

Os canabinoides correspondem a uma importante opção de controle das dores orofaciais crônicas não só pela sua capacidade de reduzir a dor, mas também melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento integrativo é, sem dúvida, o melhor caminho a se seguir no tratamento das dores crônicas de uma forma geral, incluindo as dores orofaciais.

A terapia canabinoide faz parte dessa abordagem integrativa e a combinação dos canabinoides com outras formas de ativação do sistema endocanabinoide contribui para melhor resultado terapêutico e melhor qualidade de vida para inúmeros pacientes que sofrem de dores orofaciais crônicas. Considerando que os canabinoides são relativamente seguros, se comparados a outros fármacos utilizados no controle das dores orofaciais crônicas, eles devem ser incluídos no arsenal do especialista em DTM e dor orofacial como uma terapia adjuvante eficaz.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

### **Claudia Herrera Tambeli**

Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

### **Guilherme Arthur Martins**

Gerenciamento do Projeto, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

### **Tassia Tillemont Machado**

Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização

### **Sabrina Legaspe Barbosa**

Conceitualização, Metodologia, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Validação

## REFERÊNCIAS

- Nijs J, Roussel N, Paul van Wilgen C, Köke A, Smeets R. Thinking beyond muscles and joints: therapists' and patients' attitudes and beliefs regarding chronic musculoskeletal pain are key to applying effective treatment. *Man Ther.* 2013;18(2):96-102.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(10):599-606.
- Türp JC. Failure in chronic pain therapy across the disciplines consequences for the management of orofacial pain. *Schmerztherapie.* 2017;9(3):197-208.
- Michelotti A, De Wijer A, Steenks M, Farella M. Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 2005;32(11):779-85.
- Hill KP, Palastro MD. Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: misconceptions and facts. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(11):785-9.
- Wong H, Hossain S, Cairns BE. Delta-9-tetrahydrocannabinol decreases masticatory muscle sensitization in female rats through peripheral cannabinoid receptor activation. *Eur J Pain.* 2017;21(10):1732-42.
- National Academies of Sciences and Medicine E. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. 2017.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):389-462.
- Pertwee RG. The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *AAPS J.* 2005;7(3):E625-54.
- Rice AS. Cannabinoids and pain. *Curr Opin Investig drugs (London, Engl 2000).* 2001;2(3):399-414.
- Basavarajappa BS. Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism. *Protein Pept Lett.* 2007;14(3):237-46.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441):61-5.
- Wong H, Cairns BE. Cannabidiol, cannabitol and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. *Arch Oral Biol.* 2019;104:33-9.
- Tsou K, Brown S, Sanudo-Pena MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 1998;83(2):393-411.

15. Palazzo E, Luongo L, de Novellis V, Rossi F, Maione S. The role of cannabinoid receptors in the descending modulation of pain. *Pharmacoeconomics*. 2010;3(8):2661-73.
16. Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology*. 2017;124:105-20.
17. Luo Y, Suttle A, Zhang Q, Wang P, Chen Y. Transient receptor potential (TRP) ion channels in orofacial pain. *Mol Neurobiol*. 2021;58(6):2836-50.
18. Nourbakhsh F, Atabaki R, Roohbakhsh A. The role of orphan G protein-coupled receptors in the modulation of pain: a review. *Life Sci*. 2018;212:59-69.
19. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*. 2009;89(1):309-80.
20. Jansen C, Shimoda LMN, Kawakami JK, Ang L, Bacani AJ, Baker JD, Badowski C, Speck M, Stokes AJ, Small-Howard AL, Turner H. Myrcene and terpene regulation of TRPV1. *Channels (Austin)*. 2019;13(1):344-66.
21. Koziol A, Stryjewska A, Librowski T, Salat K, Gawel M, Moniczewski A, Lochyński S. An overview of the pharmacological properties and potential applications of natural monoterpenes. *Mini Rev Med Chem*. 2014;14(14):1156-68.
22. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, Stott CG, Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1479-94.
23. Russo EB, Cuttler C, Cooper ZD, Stueber A, Whiteley VL, Sexton M. Survey of patients employing cannabigerol-predominant cannabis preparations: perceived medical effects, adverse events, and withdrawal symptoms. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;7(5):706-16.
24. Downer EJ. Anti-inflammatory potential of terpenes present in cannabis sativa L. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(5):659-62.
25. Russo EB. The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: no "strain," no gain. *Front Plant Sci*. 2019;9:1969.
26. Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A, Cockayne DA, Kwan J, Mata HP, Vanderah TW, Lai J, Porreca F, Makriyannis A, Malan TP Jr. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(18):10529-33.
27. Piomelli D, Sasso O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nat Neurosci*. 2014;17(2):164-74.
28. Johnson JR, Lössignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-18.
29. Sihota A, Smith BK, Ahmed SA, Bell A, Blain A, Clarke H, Cooper ZD, Cyr C, Dae-ninck P, Deshpande A, Ethans K, Flusk D, Le Foll B, Milloy MJ, Moulou DE, Naidoo V, Ong M, Perez J, Rod K, Sealey R, Sulak D, Walsh Z, O'Connell C. Consensus-based recommendations for titrating cannabinoids and tapering opioids for chronic pain control. *Int J Clin Pract*. 2021;75(8):e13871.
30. Roveroni RC, Parada CA, Cecília M, Veiga FA, Tambeli CH. Development of a behavioral model of TMJ pain in rats: The TMJ formalin test. *Pain*. 2001;94(2):185-91.
31. Burgos E, Pascual D, Martín GI, Goicoechea C. Antinociceptive effect of the cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, in the orofacial and temporomandibular formalin tests. *Eur J Pain*. 2010;14(1):40-8.
32. Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, Walczyńska-Dragon K, Olczyk P, Batoryna O, Kempa W, Baron S. Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patients with TMD: a randomized, double-blind trial. *J Clin Med*. 2019;8(11):1886.
33. McDonough P, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;55:72-8.
34. Vigil JM, Montera MA, Pentkowski NS, Diviant JP, Orozco J, Ortiz AL, Rael LJ, Westlund KN. The therapeutic effectiveness of full spectrum hemp oil using a chronic neuropathic pain model. *Life*. 2020;10(5):69.
35. Nutt DJ, Phillips LD, Barnes MP, Brander B, Curran HV, Fayaz A, Finn DP, Horsted T, Moltke J, Sakal C, Sharon H, O'Sullivan SE, Williams T, Zorn G, Schlag AK. A multicriteria decision analysis comparing pharmacotherapy for chronic neuropathic pain, including cannabinoids and cannabis-based medical products. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(4):482-500.
36. Gajofatto A. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8:64-5.
37. Pergam SA, Woodfield MC, Lee CM, Cheng GS, Baker KK, Marquis SR, Fann JR. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer*. 2017;123(22):4488-97.
38. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Kornye-yeva E, Fallon MT. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):179-88.
39. Rocha FCM. Revisão sistemática da literatura sobre o uso terapêutico da cannabis sativa no tratamento dos efeitos colaterais de náusea e vômito em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia. 2006.
40. Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171818.
41. Aviram J, Vysotski Y, Berman P, Lewitus GM, Eisenberg E, Meiri D. Migraine frequency decrease following prolonged medical cannabis treatment: A cross-sectional study. *Brain Sci*. 2020;10(6):360.
42. Calcaterra S, Glanz J, Binswanger IA. National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999-2009. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131(3):263-70.
43. Habib G, Artul S. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia. *JCR J Clin Rheumatol*. 2018;24(5):255-8.
44. Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia. *J Clin Med*. 2019;8(6):807.
45. Peixoto LSF, Lima IFM, Silva CP, Pimentel LG, Lima VBSR, Santana KR, Paz Júnior FB, Paz ESL. Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. *Braz J Dev*. 2020;6(7):50502-9.
46. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: a natural compound for health management. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5305.
47. Marini I, Lavinia Bartolucci M, Bortolotti F, Rosaria Gatto M, Alessandri Bonetti G. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain*. 2012;26(2):99.
48. Ottaviani G, Ruppel K, Gobbo M, Poropat A, Zoi V, Faraon M, Di Lenarda R, Biasotto M. Efficacy of ultramicrocrystallized palmitoylethanolamide in burning mouth syndrome-affected patients: a preliminary randomized double-blind controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2019;23(6):2743-50.
49. Chirchiglia D, Chirchiglia P, Marotta R, Gallelli L. Add-on administration of ultramicrocrystallized palmitoylethanolamide in the treatment of new onset burning mouth syndrome. *Int Med Case Rep J*. 2019;12:39.
50. Mabou Tagne A, Fotio Y, Lin L, Squire E, Ahmed F, Rashid TI, Karimian Azari E, Piomelli D. Palmitoylethanolamide and hemp oil extract exert synergistic anti-nociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain. *Pharmacol Res*. 2021;167:105545.
51. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: a review of its effects on human health. *Foods*. 2017;6(10):92.
52. Sterniczuk B, Rossouw PE, Michelogiannakis D, Javed F. Effectiveness of curcumin in reducing self-rated pain-levels in the orofacial region: a systematic review of randomized-controlled trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11):6443.
53. Aguiar DD, Gonzaga ACR, Teófilo ALH, Miranda FA, Perez AC, Duarte IDG, Romero TRL. Curcumin induces peripheral antinociception by opioidergic and cannabinoidergic mechanism: pharmacological evidence. *Life Sci*. 2022;293:120279.
54. Cornelison LE, Chelliboina N, Woodman SE, Durham PL. Dietary supplementation with grape seed extract prevents development of trigeminal sensitization and inhibits pain signaling in a preclinical chronic temporomandibular disorder model. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(6):514-21.
55. Woodman SE, Antonopoulos SR, Durham P. Inhibition of nociception in a preclinical episodic migraine model by dietary supplementation of grape seed extract involves activation of endocannabinoid receptors. *Front Pain Res*. 2022;3:809352.
56. Yuan R, Zhang D, Yang J, Wu Z, Luo C, Han L, Yang F, Lin J, Yang M. Review of aromatherapy essential oils and their mechanism of action against migraines. *J Ethnopharmacol*. 2021;265:113326.
57. Benli M, Olson J, Huck O, Özcan M. A novel treatment modality for myogenous temporomandibular disorders using aromatherapy massage with lavender oil: a randomized controlled clinical trial. *Cranio*. 2020;1-11.
58. Ceccarelli I, Fiorenzani P, Pessina F, Pinassi J, Aglianò M, Miragliotta V, Aloisi AM. The CB2 agonist  $\beta$ -caryophyllene in male and female rats exposed to a model of persistent inflammatory pain. *Front Neurosci*. 2020;14:850.
59. Donatello NN, Emer AA, Salm DC, Ludtke DD, Bordignon SASR, Ferreira JK, Salgado ASI, Venzke D, Bretanha LC, Micke GA, Martins DF. Lavandula angustifolia essential oil inhalation reduces mechanical hyperalgesia in a model of inflammatory and neuropathic pain: the involvement of opioid and cannabinoid receptors. *J Neuroimmunol*. 2020;340:577145.
60. Emer AA, Donatello NN, Batisti AP, Belmonte LAO, Santos ARS, Martins DF. The role of the endocannabinoid system in the antihyperalgesic effect of Cedrus atlantica essential oil inhalation in a mouse model of postoperative pain. *J Ethnopharmacol*. 2018;210:477-84.
61. Lin JG, Kotha P, Chen YH. Understandings of acupuncture application and mechanisms. *Am J Transl Res*. 2022;14(3):1469.
62. Tobaldini G, Aisengart B, Lima MMS, Tambeli CH, Fischer L. Ascending nociceptive control contributes to the antinociceptive effect of acupuncture in a rat model of acute pain. *J Pain*. 2014;15(4):422-34.
63. Hu B, Bai F, Xiong L, Wang Q. The endocannabinoid system, a novel and key participant in acupuncture's multiple beneficial effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;77:340-57.
64. MacDonald JJ, Chen YH. The Endocannabinoid system contributes to electroacupuncture analgesia. *Front Neurosci*. 2021;14:594219.
65. Sartori CR, Pagliusi Jr M, Bonet IJM, Tambeli CH, Parada CA. Running wheel exercise induces therapeutic and preventive effects on inflammatory stimulus-induced persistent hyperalgesia in mice. *PLoS One*. 2020;15(10):e240115.
66. Desai S, Borg B, Cuttler C, Crombie KM, Rabinak CA, Hill MN, Marusak HA. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise on the endocannabinoid system. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(4):388-408.
67. Khan J, Wang Q, Korzeniewska OA, Eliav R, Ren Y, Eliav E. Exercise-induced hypoalgesia profile in a rat neuropathic pain model predicts pain severity following infraorbital nerve injury and is associated with local cytokine levels, systemic endocannabinoids, and endogenous opioids. *J Oral Facial Pain Headache*. 2021;35(3):230-40.

