



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA

CARLOS ARTHUR DUTRA CANTANHEDE

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR: Uma revisão de literatura narrativa.**

São Luís-Ma
2023

CARLOS ARTHUR DUTRA CANTANHEDE

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR: Uma revisão de literatura narrativa.**

Trabalho de conclusão curso (TCC) apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do grau de Cirurgião Dentista.

Orientador(a): Profa. Dra. Andrea Lucia Almeida de Carvalho.

Coorientador (a): Profa. Dra. Luana Martins Cantanhede

São Luís-Ma
2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

ARTHUR DUTRA CANTANHEDE, CARLOS.

O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR: uma revisão narrativa / CARLOS ARTHUR
DUTRA CANTANHEDE. - 2023.

36 f.

Coorientador(a): Luana Martins Cantanhede.

Orientador(a): Andrea Lucia Almeida de Carvalho.

Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2023.

1. Canabidiol. 2. Disfunção Temporomandibular. 3.
Tratamento. I. Lucia Almeida de Carvalho, Andrea. II.
Martins Cantanhede, Luana. III. Título.

CANTANHEDE, CAD. **O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: Uma revisão de literatura narrativa.** Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do grau de Cirurgião-Dentista.

Aprovada em: ____ / ____ / ____

Nota: _____

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a Andrea Lucia Almeida de Carvalho
(Orientadora)

Prof^a. Dr^a. Luana Martins Cantanhede
(Coorientadora)

Prof^o. Dr^o. Marcio Antonio Rodrigues Araujo
(1^o Examinador)

Prof^a. Dra^a Nayra Rodrigues Vasconcelos Calixto
(2^a Examinadora)

Prof^o. Dra^o Nuno Filipe D Almeida
(Examinador Suplente)

“Dedico este trabalho à minha avó, Terezinha Menezes Cantanhede (in memoriam), por seu amor infinito e transformador”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela essência da vida e por sua infinita bondade que me trouxe até aqui com saúde e disposição para lutar pelo que é meu.

A minha avó paterna, **Terezinha Menezes Cantanhede** (*in memoriam*) que cuidou de mim desde a infância e me ensinou os valores da vida, tornando tudo que sou o produto do seu amor. Em especial, as minhas tias: **Wilza Cantanhede, Vilka Cantanhede e Ilca Cantanhede** que foram pilares edificadores na minha trajetória, como formadoras de caráter, me colocando no caminho do estudo e da justiça, despertando desde a mais tenra idade o meu senso crítico e me proporcionando uma qualidade de vida que não existiria sem a ajuda delas.

Ao meu pai **Carlos Alberto M. Cantanhede** e minha mãe **Maria das Graças A. Dutra** que me deram a vida e a eles eu devo respeito e amor eterno, como forma de gratidão. Aos meus avós maternos, **Edson Mendes e Dulcimar Aragão**, responsáveis pelas melhores férias que uma criança poderia ter.

A minha namorada, **Maria Fernanda Aragão**, companheira e amiga de todos os momentos, quem sabe das minhas inseguranças e sonhos. Obrigado pelo seu amor, por não me deixar abater e por me motivar a ser sempre o melhor que eu posso ser.

Aos meus primos **Ítalo Pestana e Erikles Cantanhede**, não tive irmãos, mas Deus me proporcionou aprender sobre a vida com meus primos mais velhos e sei que posso contar com eles pra tudo, e eles comigo. Obrigado por todos os conselhos e experiências vividas.

A minha dupla de graduação **Samir Loran**, por sua paciência e calma, aprendi muito com a bondade do teu coração e espero que nossa amizade seja eterna. Ao meu grupo de amigos da faculdade "G4" **Maria Luiza Menezes, Mayenne Rabelo e Samir Loran**, obrigado por fazerem os meus dias mais felizes com boas gargalhadas, obrigado pela ajuda ao longo da graduação e por essa amizade linda, inabalável e caótica.

Aos amigos do Curso de Odontologia da UFMA, em especial: **Luiz Felipe Cavalcante, Raysa Pinheiro, Leonardo Andrade, Guilherme Coelho, Caio Pezzino, Israel Monteiro, Handerson Godinho, Amanda Almeida e Bruno Martins**. Obrigado pela convivência afetuosa e pela solidariedade nos momentos de dificuldade.

Por fim, as minhas queridas professoras e orientadoras: **Profª. Drª. Andrea Alac e Profª. Drª. Luana Cantanhede**. Obrigado por acreditarem em mim e por embarcarem nessa jornada do conhecimento junto comigo, sem o conhecimento e apoio de vocês nada seria possível, muito obrigado!

“A possibilidade de realizarmos um sonho é o que torna a vida interessante.”

Paulo Coelho

RESUMO

O termo Disfunção Temporomandibular (DTM) trata de uma série de alterações envolvendo músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas. A identificação de causa específica para desenvolvimento da DTM é desconhecida, entretanto, a literatura a define como multifatorial. Diante disso, as estimativas da prevalência variam na literatura, estimando que entre 1 a 75% da população apresentam no mínimo um sinal de DTM, como ruídos na ATM, e 5 a 33% ao menos um sintoma, como dor articular ou dor facial. Sendo o sexo feminino o mais acometido por sintomas da DTM, variando de 2 a 9 mulheres para cada homem, geralmente na faixa etária de 20 a 40 anos. Diante disso, esse trabalho possui o objetivo de analisar a literatura atual sobre o uso do Canabidiol (CBD) como terapia para DTM, através de uma revisão de literatura narrativa. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados: Pubmed, Scielo, Cochrane, Clinical Trials e Google Scholar, onde os artigos foram selecionados conforme o ano de publicação e foram avaliados criteriosamente, tendo os estudos considerados relevantes incluídos neste trabalho. Os tratamentos para a DTM se baseiam em terapias integrativas, e com o avanço científico, novas terapias se candidatam ao tratamento da DTM, como é o caso da Cannabis medicinal. Nas últimas décadas, estudos foram publicados sugerindo o potencial terapêutico encontrado na planta para o tratamento de sintomas da DTM, como inflamação e dor. Os fitocanabinóides encontrados na planta Cannabis Sativa L. atuam como os canabinóides produzidos no corpo e modulam o Sistema Endocanabinóide. Dentre os mais de 100 compostos já documentados está o Canabidiol (CBD), um fitocanbinóide amplamente utilizado para o tratamento de dor, inflamação, distúrbios do sono e ansiedade. Após a realização deste estudo pode-se concluir que apesar da relevância encontrada associando o uso do CBD ao tratamento de sintomas de DTM, mais estudos clínicos são necessários para evidenciar efetividade do CBD e sua ação no tratamento de DTM.

Palavras-chave: Disfunção Temporomandibular. Tratamento. Canabidiol.

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	10
1.1 O CONCEITO DA DISFUNÇÃO TEMPORAMANDIBULAR	10
1.2 A PLANTA E SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS	11
1.3 O SISTEMA ENDOCANABINOIDE.....	13
2. ARTIGO CIENTÍFICO	17
RESUMO	18
ABSTRACT	19
RESUMEN	20
2.1 INTRODUÇÃO.....	21
2.2 METODOLOGIA	21
2.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.4 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
4. ANEXOS	34
ANEXO A: NORMAS DA REVISTA	36

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 O conceito da Disfunção Temporomandibular (DTM)

A Academia Americana de Dor Orofacial (AADO) define Disfunção Temporomandibular (DTM) como uma expressão coletiva que engloba vários problemas que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas (LEEUEW R, 2010). Sendo a DTM identificada como causa principal de dores não-dentárias na região orofacial. Dor esta, normalmente localizada nos músculos mastigatórios e/ou área pré-auricular, sendo agravada pela mastigação ou outra atividade mandibular (McNEILL, 1997 apud LEEUEW R, 2010).

A epidemiologia da DTM é variada na literatura, pois depende da população estudada (população geral ou de amostra de pacientes). E do instrumento e/ou critério de diagnóstico utilizado (CARRARA *et al.*, 2010). De modo geral, estudos populacionais compreendem amostras que são representativas tanto da população quanto da comunidade em análise, provenientes de levantamentos epidemiológicos realizados por órgãos censitários ou de saúde. Ao contrário dos estudos com população de pacientes, que são mais específicos e estudam cidadãos que procuram atendimentos nos centros de saúde com sintomas de DTM (HUNTER; KALATHINGAL, 2013).

Uma vez que as estimativas de prevalência variam na literatura, calcula-se que entre 1 a 75% da população apresentam no mínimo um sinal de DTM, como ruídos na ATM, e 5 a 33% ao menos um sintoma, como dor articular ou dor facial. Sendo o sexo feminino o mais acometido por sintomas da DTM, variando de 2 a 9 mulheres para cada homem, geralmente na faixa etária de 20 a 40 anos (CARRARA *et al.*, 2010). Em um estudo recente (BUENO *et al.*, 2018) a proporção de mulheres para cada homem demonstrou a variação de 2:1 (em estudos de população geral) a 3:1-9:1 (em populações de pacientes).

Apesar disso, a identificação de uma causa específica para a DTM ainda não foi estabelecida. Por essa razão, a literatura trata sua etiologia como complexa e multifatorial, destacando sua etiologia ligada a fatores que podem afetar o equilíbrio dinâmico do sistema estomatognático (CHISNOIU *et al.*, 2015). Fatores que aumentam o risco de DTM são chamados fatores predisponentes (condição sistêmica, hábitos parafuncionais), os fatores que causam seu estabelecimento são os fatores iniciadores (traumas e fatores anatômicos e fisiopatológicos), já os fatores que interferem na cura são os fatores perpetuantes (fatores psicossociais) (LEEUEW, 2010). Ou seja, o sucesso do tratamento

depende da identificação dos fatores contribuintes e normalmente isso acontece após uma detalhada avaliação clínica.

A classificação da DTM é bastante difundida na literatura. Os critérios da AADO são apresentados como adendo na Classificação Internacional das Cefaleias, onde as DTMs são listadas e divididas dois grupos principais: distúrbios articulares e distúrbios musculares. No caso do primeiro grupo, os sinais e sintomas estão relacionados à ATM. Já nos distúrbios musculares, os sinais e sintomas relacionam-se com a musculatura estomatognática (DEL CISTIA DONNARUMMA *et al.*, 2010). Entretanto, uma recente revisão de escopo destacou a DTM muscular como a principal causa de dores persistentes na cabeça e pescoço, e uma causa comum de dor na população em geral, com prevalência variando de 20% a 50%, sendo que cerca de 6% têm sintomas que são graves o suficiente para justificar o tratamento (PIRES, 2021).

A maioria dos pacientes com DTM alcançam alívio dos sintomas com as terapias integrativas na fase inicial, como automanejo, modificação comportamental, fisioterapia, medicamentos e placas mio-relaxantes (RESENDE *et al.*, 2021). Todavia, estudos com a cannabis se mostraram eficientes para o tratamento de dor, devido ao amplo potencial terapêutico encontrado em seus fitocanabinóides, demonstrando ser a cannabis uma ampla farmacopeia, e a credenciando como conduta terapêutica para sintomas da DTM como inflamação e dor (CABRAL *et al.*, 2015; DONVITO *et al.*, 2018; VUČKOVIĆ *et al.*, 2018).

Dessa maneira, a virada do século marcou uma incrível aceleração nas descobertas sobre o Sistema Endocanabinóide, que recebe o nome da planta *Cannabis Sativa L.*, pois este sistema é alvo dos principais constituintes ativos da planta, os Fitocanabinóides. O Sistema Endocanabinóide é um mecanismo do corpo humano de comunicação intercelular que modula a transmissão de neurotransmissores e citocinas, especialmente entre neurônios, células imunes e neoplásicas, através dos seus receptores CB1 e CB2, no sentido de promover a homeostasia (DI MARZO *et al.*, 2004a).

1.2 A planta e suas propriedades terapêuticas

A planta de nome botânico *Cannabis Sativa L.* é amplamente conhecida em todo o planeta há mais de dez mil anos (McPARTLAND *et al.*, 2019). Pertencente à família *Cannabaceae*, seu arbusto pode chegar a cinco metros de altura apresentando-se em sexo masculino ou feminino, sendo o tricoma encontrado na flor do sexo feminino o local da maior concentração de princípios ativos da planta, os fitocanabinóides. A planta possui

três subdivisões, classificados de acordo com a sua morfologia, podendo ser *Sativa*, *Indica* e *Ruderalis*. Entretanto, devido a diversos cruzamentos entre as plantas e a criação de subespécies, sabe-se atualmente que não existe uma cannabis completamente única. No tempo presente, essa classificação acontece por meio do perfil fitoquímico apresentado pela planta. (LÓPEZ *et al.*, 2014)

A *Cannabis* teve sua origem e cultivo na Ásia, baseado na síntese de sub-fósfiles de pólen e estudos arque-botânicos. Posto isso, o pólen mais antigo consistente com a *cannabis* é datado de 19,6 milhões de anos (Ma) atrás, no noroeste da China. De lá, a planta se dispersou primeiramente para o oeste (Europa – 6 Ma) e em seguida, leste (leste da China – 1,2 Ma). Desde então, há evidências do uso da *cannabis* ao longo do tempo por diversas civilizações, que perpassaram desde achados arqueológicos do período neolítico; presença na Farmacopeia chinesa do Imperador Sheng-Nung 2.700 a.C, até a união aos povos nômades, onde as sementes seguiram o movimento de migração se espalhando pelo mundo por meio de trocas comerciais (PISANTI; BIFULCO, 2019)

Após longos períodos de uso medicinal documentado, foi no século XX que a planta sofreria proibição. Com o advento do Marijuana Tax Act em 1937, começou-se uma guerra contra a planta devido principalmente à sua associação a comunidades marginalizadas, como escravizados e imigrantes. Burocratas da época queriam associar a planta a algo ruim para criminalizar essas populações, e isso acabou reverberando no avanço científico, como pesquisar e entender as suas potencialidades terapêuticas. Além disso, outras questões econômicas e políticas também influenciaram na criminalização da *cannabis*, que passara a não ser estudada e nem utilizada para fins medicinais até o fim da primeira metade do século XX, quando um grupo de pesquisadores iniciariam uma grande descoberta para a humanidade, o Sistema Endocanabinóide (DI MARZO *et al.*, 2004a; MUSTO, 1972).

Acerca dos componentes químicos da planta, trata-se de certa complexidade, a começar pelos fitocanabinóides, os principais compostos químicos encontrados na *cannabis*. Dentre eles, o delta-9-tetrahidrocanabidiol (THC) e o Canabidiol (CBD) são os dois componentes encontrados em maiores concentrações e mais representados nas plantas de *Cannabis Sativa* (PERTWEE; CASCIO, 2014). Todavia, o CBD pode apresentar uma atividade diferente em comparação ao THC psicomimético, sendo um fitocanabinóide amplamente utilizado para o tratamento de dor (McDONOUGH *et al.*, 2014), inflamação, distúrbios do sono e ansiedade (GARCÍA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2020). Em 1946, em um estudo inicial, Walter S Loewe conduziu um teste em laboratório com CBD em

animais, e como resultado, os ensaios provaram que o CBD não altera o estado mental (LOEWE, 1946).

Entretanto, foi em 1963 que o cientista Raphael Mechoulam isolou e identificou completamente o composto. Seus estudos foram precursores do uso medicinal da planta e resultaram em grandes avanços no tratamento de pacientes com dor crônica; inflamações, síndromes, demência, dentre outros (MECHOULAM; SHVO, 1963). Atualmente, sabe-se que além de não ser psicotrópico, os efeitos colaterais do próprio CBD demonstraram ser, em geral, muito mais benignos quando comparados a outros canabinóides (URITS *et al.*, 2020).

Nessa esteira, estudos foram realizados com sucesso e demonstram o potencial terapêutico da *cannabis* sendo observado no tratamento de transtornos como: Ansiedade; Depressão; Transtorno do pânico (GARCÍA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2020); Insônia (BABSON *et al.*, 2017); no tratamento de enfermidades, como Epilepsia Refratária (MORANO *et al.*, 2020); e Dor (incluindo neuropática, oncológica, enxaqueca e dor em ATM) (VUČKOVIĆ *et al.*, 2018).

Um recente estudo de 2023 aponta o uso do CBD como uma promissora terapia para a odontologia, tendo influência observada por meio de pesquisas pré-clínicas e clínicas relacionadas ao tecido periodontal; polpa dentária; traumas e em outras comorbidades como manejo de pacientes com doenças malignas relacionadas à cavidade bucal (BELLOCCHIO *et al.*, 2023)

Na prática clínica odontológica, dor e inflamação são sintomas muito comuns nos pacientes; mais especificamente em portadores de DTM muscular, na qual a dor tem um impacto negativo direto em sua qualidade de vida, prejudicando atividades cotidianas (OLIVEIRA *et al.*, 2003). Sendo assim, para esses indivíduos, é possível prover tratamento com o uso da *cannabis* medicinal, por meio do CBD e da sua interação com o Sistema Endocanabinóide.

1.3 O Sistema Endocanabinóide

O Sistema Endocanabinóide (ECS) é um sistema de sinalização lipídica antigo, evolutivamente conservado e que tem importantes funções reguladoras em todo o corpo humano (FONSECA *et al.*, 2005). Ele recebe o nome da Planta *Cannabis Sativa*, pois este é alvo dos principais constituintes ativos da planta, os Fitocanabinóides. Além deles, outras substâncias também têm a capacidade de modulá-lo, entre elas os: Endocanabinóides, Canabinóides Sintéticos e Canabinóides Isolados (PIOMELLI, 2003).

O ECS tem sido implicado na regulação de muitos processos fisiológicos e fisiopatológicos tais como no desenvolvimento do Sistema Nervoso, função imunológica, apetite, metabolismo e energia, homeostase, comportamento psicomotor, inflamação e dor (AGGARWAL, 2013; SERRANO; PARSONS, 2011). Além disso, há fortes evidências de que a desregulação do ECS contribui com doenças relacionadas à dor, inflamação, distúrbios psiquiátricos e doenças neurodegenerativas (HILLARD, 2015).

Três grandes componentes constituem esse sistema: os endocanabinóides: anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG); os receptores canabinóides 1 e 2 (CB1 e CB2) encontrados respectivamente no sistema nervoso central (SNC), e sistema nervoso periférico (SNP); e as enzimas de síntese e degradação, responsáveis pelo metabolismo dos endocanabinóides. Desse modo, esse sistema traz como principal objetivo a comunicação intercelular que modula a transmissão de neurotransmissores e citocinas, especialmente entre neurônios, células imunes e neoplásicas, no sentido de promover homeostasia. (DI MARZO *et al.*, 2004a)

Os endocanabinóides AEA e o 2-AG são derivados do ácido araquidônico, um ácido graxo presente nas membranas celulares e que atua como precursor para a síntese de diversos compostos bioativos. A produção destes endocanabinóides ocorrem sob demanda do organismo, a partir de precursores fosfolipídicos da membrana em resposta às necessidades celulares (por exemplo, com o aumento da concentração de cálcio intracelular) essa síntese “sob demanda” garante que a sinalização endocanabinóide seja rigorosamente controlada (BATTISTA *et al.*, 2012). Desse modo, enquanto as enzimas N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) e lipase de diacilglicerol (DAGL) estão envolvidas na produção de AEA e 2-AG, respectivamente, a degradação destes é mediada pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e lipase de monoacilglicerol (MAGL) (DI MARZO, 2008).

Outro componente importante do ECS, são os receptores canabinóides CB1 e CB2. Esses pertencem à família de receptores acoplados a proteína G e estão divididos de forma diferente no corpo humano. O CB1 é encontrado no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo um dos receptores ligados à proteína G mais abundante nos sistemas nervoso central e periférico (JOSHI; ONAIVI, 2019). É distribuído em neurônios, células da micróglia, astrócitos, oligodendrócitos e em órgãos vitais como coração e fígado. Já o receptor do tipo CB2 é encontrado em menor quantidade no SNC e está localizado principalmente no SNP e em células e tecidos do sistema imune, incluindo micróglia (células imunológicas do cérebro), macrófagos, células linfóides e mielóides, assim como em mastócitos (BROWN, 2007).

Ademais, estudos recentes evidenciam que outros mediadores e receptores também podem estar envolvidos nas vias de sinalização do sistema endocanabinoide. AEA por exemplo, além de se ligar aos receptores CB, relaciona-se também com receptores de potencial transitório (TRP), como (TRPV1, TRPA1 e TRPM8) receptor esse amplamente expresso em neurônios periféricos, estando envolvido na regulação da transmissão sináptica associada à modulação da nocicepção, fornecendo uma abordagem promissora para o tratamento da dor (AHLUWALIA *et al.*, 2003; PRICE *et al.*, 2004). Aliado a isso, pesquisas demonstram também a interação dos endocanabinóides com o receptor acoplado a proteína G (GRP55) e com receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR) (HALL; CAPELA, 2019).

A ativação dos receptores acoplados à proteína G do CB1 ou CB2 não só resulta na inibição da atividade da adenilil ciclase, na diminuição da formação de AMP cíclico com a correspondente diminuição da atividade da proteína quinase A e na inibição do influxo de Ca²⁺ por meio de vários canais de Ca²⁺; como também estimula os canais de potássio retificadores internos (K⁺) e as cascatas de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (BATTISTA *et al.*, 2012; MacCARRONE *et al.*, 2010). A anandamida é um agonista parcial dos receptores canabinóides e se liga com afinidade ligeiramente maior aos receptores CB1, em comparação com os receptores CB 2. Enquanto que o 2-AG parece ligar-se igualmente bem a ambos os receptores canabinóides (com afinidade ligeiramente maior ao CB1), tendo maior potência e eficácia do que a anandamida nos receptores canabinóides (SERRANO; PARSONS, 2011)

No SNC quando ativado, o CB1 atua em diversos mecanismos celulares, incluindo a inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana pré-sináptica de neurônios excitatórios e inibitórios, o que resulta no bloqueio da liberação de neurotransmissores (principalmente glutamato e GABA) na fenda sináptica, inibindo a neurotransmissão excitatória e inibitória de curto e longo prazo (PERTWEE, 2008; SERRANO; PARSONS, 2011). Nas células imunológicas, a ativação dos receptores CB2 inibe a liberação de citocinas e a migração de neutrófilos e macrófagos, dando origem a efeitos moduladores complexos na função do sistema imunológico (BISOGNO, 2008)

Toda essa dinâmica de inibição e liberação de neurotransmissores ocorre através do mecanismo de sinalização retrograda em que os endocanabinóides são sintetizados e liberados da membrana celular dos neurônios pós-sinápticos e se difundem para trás, por meio da fenda sináptica, em direção aos receptores CB localizados nos neurônios pré-sinápticos (MacCARRONE *et al.*, 2010). Esse mecanismo de comunicação retrograda

permite a regulação da neurotransmissão de maneira espaço/temporal precisa (SERRANO; PARSONS, 2011).

O fim da sinalização endocanabinóide é realizado por meio da ação das enzimas hidrolíticas: FAAH e MAGL (MacCARRONE *et al.*, 2010). A FAAH está localizada pós-sinápticamente e degrada preferencialmente a anandamida; já a MAGL localiza-se pré-sinápticamente e favorece o catabolismo do 2-AG (BISOGNO, 2008). A terminação do sinal é importante, pois garante que as atividades biológicas sejam devidamente reguladas, uma vez que a atividade prolongada da sinalização pode acarretar efeitos potencialmente deletérios (MURRAY *et al.*, 2007).

Nesse sentido, além dos endocanabinóides, os fitocanabinóides encontrados na planta também são capazes de atuar como moduladores do sistema endocanabinóide com efeitos miméticos aos produzidos no corpo humano (SURAEV *et al.*, 2020). Os principais fitocanabinóides são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD) (MAHMOUDINOODEZH *et al.*, 2022). De modo que grande parte das interações farmacodinâmicas sobre a cannabis refere-se aos efeitos do seu principal constituinte o THC que atua como agonista parcial em ambos os receptores CB, sendo responsável pelas sensações psicoativas e potencialmente terapêuticas da cannabis por meio de suas ações no receptor CB1 (PERTWEE; CASCIO, 2014).

Já o CBD não possui psicoatividade detectável quando comparado ao THC, uma vez que não parece se ligar aos receptores CB1 e CB2 em concentrações significativas. No entanto, há evidências que sugerem sua atuação como modulador alostérico negativo não competitivo dos receptores CB1 (LAPRAIRIE *et al.*, 2015). Há também um grupo de considerável peso, o qual sugere que o CBD afeta um número significativo de outros alvos, incluindo canais iônicos, receptores e enzimas (BROWN, 2007; IZZO *et al.*, 2009; PERTWEE, 2008). Um exemplo é a inibição da hidrólise enzimática da FAAH, resultando em um aumento dos índices de anandamida; a qual atua como agonista do canal TRPV1, inibindo a captação de adenosina e funcionando como agonista direto nos receptores de adenosina; servindo de modulador alostérico positivo dos receptores de glicina, eliminador de espécies reativas de oxigênio e como antioxidante, além de regular a homeostase do cálcio por meio do trocador sódio/cálcio mitocondrial (Na⁺/Ca²⁺) (McPARTLAND *et al.*, 2015). Os efeitos do CBD nestes alvos moleculares estão associados a efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, antieméticos, ansiolíticos e antipsicóticos (IZZO *et al.*, 2009; McPARTLAND *et al.*, 2015; PARKER *et al.*, 2011).

2. ARTIGO CIENTÍFICO

O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: uma revisão de literatura narrativa.

THE USE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR DYSFUNCTION: a narrative literature review.

EL USO DE CANNABIDIOL EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN TEMPOROMANDIBULAR: una revisión narrativa de la literatura.

Carlos Arthur Dutra Cantanhede

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8729-4972>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: arthur.carlos@discente.ufma.br

Andrea Lucia Almeida de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0918-316X>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: andrea.carvalho@ufma.br

Luana Martins Cantanhede

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-9269>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: luana.cantanhede@ufma.br

¹ Artigo científico escrito de acordo com as normas da revista Research, Development as Society (ANEXO A)

RESUMO

Introdução: O conceito de Disfunção Temporomandibular (DTM) trata de uma expressão coletiva de alterações envolvendo músculos da mastigação, articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas. Seu caráter etiológico é de origem multifactorial, tornando o seu diagnóstico desafiador. Os tratamentos indicados são as terapias integrativas. E com o avanço científico a respeito da *Cannabis*, destacam-se estudos sobre uso dos fitocanabinoides, em especial o Canabidiol (CBD) para o tratamento de sintomas relacionados a DTM, demonstrando o CBD como um potencial terapêutico emergente para o tratamento dessa alteração. **Objetivo:** Analisar a produção científica disponível na literatura sobre a relação entre o CBD e o tratamento para DTM. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão narrativa da literatura onde foram identificados, selecionados e avaliados criteriosamente artigos científicos e periódicos considerados relevantes, com intuito de promover suporte teórico para tal projeto. Foram utilizadas as seguintes bases de dados *Pubmed, Scielo, Lilacs, Cochrane, Clinical Trials e Google scholar*. Os artigos selecionados foram publicados entre os anos 2012 a 2022 com base nos critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** a literatura obtida aponta o CBD como um promissor agente terapêutico para o tratamento principalmente de DTM muscular, pois inúmeros estudos relacionam o seu uso a diminuição de sintomas como dor crônica e inflamação. **Conclusões:** Apesar do CBD ter potencial relevante para o tratamento de sintomas da DTM, são necessárias evidências conclusivas sobre possíveis efeitos do seu uso no tratamento da DTM.

Palavras-chave: Disfunção Temporomandibular. Tratamento. Canabidiol.

ABSTRACT

Introduction: The concept of Temporomandibular Disorder (TMD) deals with a collective expression of alterations involving masticatory muscles, temporomandibular joint (TMJ) and associated structures. Its etiological character is of multifactorial origin, making its diagnostic difficult. Treatments are indicated as integrative therapies. And with the scientific advances regarding Cannabis, studies on the use of phytocannabinoids stand out, in particular Cannabidiol (CBD) for the treatment of symptoms related to TMD, demonstrating CBD as an emerging therapeutic potential for the treatment of this alteration.

Objective: To analyze the scientific production available in the literature on the relationship between CBD and TMD treatment. **Methodology:** A narrative review of the literature was carried out, where scientific articles and journals considered relevant were identified, selected and carefully evaluated, with the aim of promoting theoretical support for such a project. The following databases Pubmed, Scielo, Lilacs, Cochrane, Clinical Trials and Google Scholar were used. The selected articles were published between the years 2012 to 2022 based on the inclusion and exclusion criteria. **Results:** the indicated literature points to CBD as a promising therapeutic agent for the treatment mainly of muscular TMD, as several studies relate its use to the reduction of symptoms such as chronic pain and inflammation. **Conclusions:** Although CBD has relevant potential for the treatment of TMD symptoms, conclusive evidence is needed on the possible effects of its use in the treatment of TMD.

Keywords: Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome. Treatment. Cannabidiol.

RESUMEN

Introducción: El concepto de Trastorno Temporomandibular (TMD) trata de una expresión colectiva de alteraciones que involucran los músculos masticatorios, la articulación temporomandibular (TMJ) y estructuras asociadas. Su carácter etiológico es de origen multifactorial, por lo que dificulta su diagnóstico. Los tratamientos están indicados como terapias integradoras. Y con los avances científicos en torno al Cannabis, destacan los estudios sobre el uso de fitocannabinoides, en particular el Cannabidiol (CBD) para el tratamiento de los síntomas relacionados con los TTM, demostrando al CBD como un potencial terapéutico emergente para el tratamiento de esta alteración. **Objetivo:** Analizar la producción científica disponible en la literatura sobre la relación entre el tratamiento con CBD y TTM. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura, donde se identificaron, seleccionaron y evaluaron minuciosamente artículos y revistas científicas consideradas relevantes, con el objetivo de promover el sustento teórico para tal proyecto. Se utilizaron las siguientes bases de datos Pubmed, Scielo, Lilacs, Cochrane, Clinical Trials y Google Scholar. Los artículos seleccionados fueron publicados entre los años 2012 a 2022 en base a los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** la literatura señalada apunta al CBD como un agente terapéutico promisorio para el tratamiento principalmente de los TTM musculares, ya que varios estudios relacionan su uso con la reducción de síntomas como el dolor crónico y la inflamación. **Conclusiones:** Aunque el CBD tiene un potencial relevante para el tratamiento de los síntomas del TTM, se necesita evidencia concluyente sobre los posibles efectos de su uso en el tratamiento del TTM.

Palabras clave: Síndrome de la Disfunción de Articulación Temporomandibular. Tratamiento. Cannabidiol.

2.1 INTRODUÇÃO

Para a Academia Americana de Dor Orofacial (AADO), o conceito de Disfunção Temporomandibular (DTM), trata de uma expressão coletiva que engloba vários problemas envolvendo os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas (Leeuw, 2010). Sua sintomatologia mais recorrente é a dor orofacial que impacta diretamente o bem-estar dos seus portadores. Sabe-se que 50% das pessoas apresentam algum sinal de DTM, entretanto, somente 3,6 a 7% possuem acesso a um tratamento adequado (Trize *et al.*, 2018).

A DTM possui caráter etiológico multifatorial, de modo que não existe somente um fator desencadeador para a disfunção, por isso, compreende-se que além de alterações nas estruturas anatômicas, fatores emocionais e psicológicos também podem intensificar os sintomas da disfunção (Gameiro *et al.*, 2006; Monteiro *et al.*, 2011). Pode ser classificada em articular e muscular, tendo sua prevalência encontrada entre adultos de 20 a 45 anos (Del Cistia Donnarumma *et al.*, 2010.), sendo duas vezes mais comum entre mulheres do que em homens (Anastassaki Köhler *et al.*, 2012). Num estudo, os autores concluíram que a dor da DTM tem um impacto negativo direto na qualidade de vida do paciente, dessa forma considerando a elevada prevalência e o impacto negativo na vida do paciente, a DTM apresenta uma grande relevância para a saúde pública (Michelotti *et al.*, 2020).

Os tratamentos existentes para as DTMs são variados e o diagnóstico clínico por um especialista é indispensável para que o tratamento mais adequado seja aplicado. Nesse sentido, diante da sua etiologia multifatorial, a literatura recomenda tratamentos integrativos e reversíveis, como automanejo, modificação comportamental, fisioterapia, medicamentos e placas miorrelaxantes (Reid & Greene, 2013). No entanto, os avanços científicos dos últimos anos demonstraram ser a cannabis uma verdadeira farmacopeia. Dentre os mais de 100 compostos canabinóides já documentados está o Canabidiol (CBD), um fitocanbinóide amplamente utilizado para o tratamento de dor (McDonough *et al.*, 2014), inflamação, distúrbios do sono e ansiedade (García-Gutiérrez *et al.*, 2020).

Devido as diversas utilidades do CBD, novos estudos surgem a cada dia destacando a possibilidade de uso no tratamento dos sintomas da DTM, porém, devido a marginalização desse tema no decorrer das décadas, esse trabalho se justifica como referencial teórico, ampliando os conhecimentos acerca dos conceitos, definições e contextualização a respeito do uso de CBD como opção terapêutica para DTM. Além disso, esse estudo visa fomentar de forma mais frequente essa discussão no âmbito acadêmico da Odontologia, tendo em vista a formação do Cirurgião-Dentista.

Nessa perspectiva, o objetivo dessa pesquisa é analisar a produção científica disponível na literatura sobre a relação entre o CBD e o tratamento para DTM. De forma mais específica, buscou-se descrever como o CBD age no Sistema Endocanabinóide explanando como suas propriedades podem contribuir no tratamento da DTM.

2.2. METODOLOGIA

Esta pesquisa bibliográfica consiste em uma revisão de literatura de caráter narrativo, acerca do tema abordado que se caracteriza por uso do Canabidiol como possível terapêutica para o tratamento dos sintomas da DTM. A pergunta norteadora desta revisão é: “O Canabidiol pode ser utilizado para o tratamento de Disfunção Temporomandibular”.

Tal temática contribuiu para a coleta de informações que foi realizada nas bases de dados online, Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, Cochrane, BVS e Clinical Trials. As palavras chaves utilizadas estão indexadas na plataforma DECS (descritores em ciências da saúde) e são: “Canabidiol”; e “Disfunção Temporomandibular”.

Os artigos foram selecionados por meio da leitura dos títulos e resumos e teve como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português, publicados dos anos 2012 a 2022, relevantes ao tema, com foco na DTM, e que tivessem abordagem de pesquisas clínicas observacionais e experimentais, casos clínicos, pesquisas laboratoriais e revisões de literatura. E como

critério de exclusão: artigos que não estivessem disponíveis na íntegra, e trabalhos que não apresentassem metodologia clara e fora do intervalo de tempo.

Foi realizada a leitura na Íntegra dos estudos pesquisados, e foi feita a extração de dados, contendo o autor do estudo, data, tipo de estudo, informações relacionadas à efetividade, efeitos adversos/ efeitos colaterais e posologia, além de verificar fatores comparativos, caso houvessem. A partir desses dados, foi elaborada uma revisão de literatura narrativa referente ao uso do canabidiol no tratamento de DTM.

2.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este estudo avaliou cinco artigos encontrados nas bases de dados, de modo que houvesse relação entre o uso do CBD para o tratamento de DTM. Os estudos apontaram o tratamento com CBD relacionado principalmente a DTM muscular. Sendo eles, um estudo realizado em animais (Wong & Cairns, 2019); um estudo clínico em humanos (Nitecka-Buchta *et al.*, 2019); e os demais foram estudos de revisões de literatura (Golanska *et al.*, 2021.; Mena *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2021). Na literatura apresentada, é relatada a diversidade de possíveis aplicações dos canabinóides, abrangendo desde compostos associados ao uso recreativo até medicamentos especializados para tratamento de doenças, no qual o CBD assume um papel de destaque.

Diante disso, determina-se que o CBD é um composto químico orgânico pertencente ao grupo dos fitocanabinóides presentes na planta *Cannabis Sativa L.* e seu potencial terapêutico é descrito na literatura para muitas doenças, inclusive doenças que apresentam dor e inflamação incluídas nos seus sintomas (Mechoulam & Hanuš, 2002), o que é confirmado por estudos que apontam que o CBD diminui os níveis das citocinas pró-inflamatórias e aumenta os níveis das citocinas anti-inflamatórias (Hammell *et al.*, 2016; Nagarkatti *et al.*, 2009).

No corpo humano, os fitocanabinóides são capazes de atuar como moduladores do Sistema Endocanabinóide assim como os canabinóides endógenos, sendo os principais fitocanabinóides o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD) (Mahmoudinoozeh *et al.*, 2022; Suraev *et al.*, 2020). De modo geral, grande parte das interações farmacodinâmicas sobre a cannabis refere-se aos efeitos do seu principal constituinte o THC, que atua como agonista parcial em ambos os receptores CB, sendo responsável pelos efeitos psicoativos e potencialmente terapêuticos da cannabis por meio de suas ações no receptor CB1 (Pertwee & Cascio, 2014). Entretanto, ao contrário do seu isômero, o THC, o CBD não possui um efeito psicoativo, pois não parece se ligar aos receptores CB1 e CB2 da mesma forma que o THC. Atualmente, o mecanismo proposto mais aceito sugere sua atuação como modulador alostérico negativo não competitivo do receptor CB1 e antagonista dos receptores CB1 e CB2 (Laprairie *et al.*, 2015).

Estudos (Golanska *et al.*, 2021; Mena *et al.*, 2020; Nitecka-Buchta *et al.*, 2019; Wong & Cairns, 2019; Wu *et al.*, 2021) analisaram as propriedades do CBD em relação a DTM, os resultados desses trabalhos revelaram consistentemente características de efetividade do CBD. De modo que o composto pode representar uma abordagem terapêutica promissora no tratamento desses distúrbios, oferecendo uma alternativa natural e potencialmente eficaz para os pacientes que sofrem com os desconfortos da DTM.

Características de Efetividade do Canabidiol pra DTM muscular

No estudo com animais conduzido por Wong e Cairns (2019), os autores investigaram se a injeção local de fitocanabinóides não psicoativos como Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN), Canabicromeno (CBC) e suas combinações poderiam reduzir a sensibilidade muscular mastigatória induzida pelo fator de crescimento nervoso (NGF) em ratos. E após encontrarem os receptores CB1 E CB2 no gânglio trigeminal, que possuem ramificações específicas para inervar o músculo masseter em ratos, verificaram que o resultado foi efetivo e diminuiu a sensibilização mecânica, modificando o limiar

mecânico dos mecanorreceptores dos músculos mastigatórios, sugerindo que a aplicação periférica do CBD pode fornecer alívio analgésico para distúrbios de dor muscular crônica, como disfunção temporomandibular.

Nesse sentido, ao longo dos anos os efeitos positivos do CBD incentivaram também a produção de ensaios clínicos, como é o caso do ensaio clínico da aplicação de CBD na pele de adultos. Assim, Nitecka-Buchta *et al.* (2019) demonstraram a capacidade analgésica de um gel transdérmico em pacientes com dor miofascial. Como resultado, a aplicação de CBD sobre os músculos masseter reduziu a atividade muscular e melhorou a condição dos músculos mastigatórios em pacientes com dor miofascial.

Um estudo demonstrou que o CBD pode atuar nos receptores CB2 como antagonista, e que essa ligação pode contribuir para efeitos anti-inflamatórios (Nagarkatti *et al.*, 2009). Diante disso, no seu trabalho de revisão Wu *et al.* (2021) apontam os agentes terapêuticos mais conhecidos para o tratamento de DTM, dentre eles: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), opioides, corticosteroides, ansiolíticos, relaxantes musculares, antidepressivos e anticonvulsivantes, e as novas perspectivas de tratamento, onde o CBD foi incluído. Dessa forma, o estudo aponta que o CBD atua nos receptores CB2 para modulação da inflamação, enquanto uma parte dos seus efeitos se dá por meio da sua ligação ao TRPV1, receptor acoplado a proteína G 55. Nessa esteira, novas moléculas como o CBD podem proporcionar uma melhor experiência de medicação aos pacientes, considerando as propriedades não invasivas da sua aplicação, servindo como novas e econômicas estratégias de medicação. Esse estudo também sugere a realização de pesquisas pré-clínicas e clínicas, para induzir resultados clínicos satisfatórios e eventualmente abordagens terapêuticas efetivas em pacientes com DTM.

Em uma revisão, Golanska *et al.* (2021) abordam sobre a etiologia, diagnóstico e tratamento da síndrome de dor miofascial (MPS) temporomandibular regulada por fatores psicossociais. Os autores sugerem que a MPS temporomandibular é afetada pela ação combinada dos sistemas límbico, autonômico, endócrino, somático, nociceptivo e imunológico. Devido à complexidade do problema, os pacientes buscam soluções alternativas, como a administração de CBD, devido a sua colaboração com o equilíbrio físico, emocional e cognitivo, aliviando o estresse e a ansiedade.

Já a revisão sistemática de Mena *et al.* (2020) focou na eficácia de produtos tópicos na redução da dor associada à DTM, em comparação com placebo ou intervenções de controle, evidenciando o estudo do efeito transdérmico do canabidiol em pacientes com DTM de Nitecka-Buchta *et al.* (2019), onde foi destacado a melhora significativa em relação ao placebo. Todavia, assim como anteriormente nos estudos de Nitecka-Buchta *et al.* (2019); Wong e Cairns (2019) e Wu *et al.* (2021); o trabalho de Mena *et al.* (2020) também julgou as evidências encontradas para o CBD como limitadas, sugerindo estudos adicionais para controlar e validar esses resultados.

Efeitos Adversos e efeitos colaterais do Canabidiol

A Organização Mundial de Saúde publicou, em 2018, o relatório *Critical Review Report (CRR)*, reconhecendo o potencial do CBD como recurso terapêutico. Com base em estudos, a entidade se manifesta favoravelmente a esse composto, considerando-o seguro para pacientes e bem tolerado, destacando que não há evidências de problemas de saúde pública associados ao uso de CBD puro (World Health Organization *et al.*, 2018).

Diante disso, não foram observados efeitos adversos em nenhum dos estudos pesquisados (Golanska *et al.*, 2021; Mena *et al.*, 2020; Nitecka-Buchta *et al.*, 2019; Wong & Cairns, 2019; Wu *et al.*, 2021). Isso é explicado pelo fato do CBD não se associar como agonista dos receptores CB1, não alterando as funções psicomotoras e cognitivas. Revisões sobre a segurança do CBD realizadas em 2011 e 2017 mostram que mesmo o uso crônico em doses altas de até 1,500 mg/dia de CBD isolado é seguro e bem tolerado sem efeitos adversos significativos (Bergamaschi *et al.*, 2011; Iffland & Grotenhermen, 2017).

No entanto, o CBD não está isento de efeitos colaterais, sendo os mais comuns, fadiga, diarreia, boca seca e alterações no apetite (Iffland & Grotenhermen, 2017). É relevante observar que os efeitos dos fitocanabinoides em relação à

farmacocinética e farmacodinâmica variam conforme o método de administração e quando utilizados em um extrato botânico, ao contrário de compostos isolados. Por exemplo, um estudo recente indicou uma curva dose-resposta linear para o CBD administrado num extrato de amplo espectro, enquanto para o CBD isolado, a resposta segue uma curva dose-resposta em formato de sino (Gallily *et al.*, 2015). Essas características distintas não influenciam somente na curva-resposta, como também no perfil de efeitos adversos. A eficácia superior de um extrato de planta pode ser atribuída a interações aditivas ou sinérgicas entre o CBD e outros fitocannabinóides presentes nos extratos, conhecido como o *Efeito Entourage*.

Posologia do CBD para tratamento de sintomas da DTM

No estudo de Wong e Cairns (2019) o CBD foi administrado por via intramuscular a (5mg/ml) e verificou-se que a injeção inverteu a sensibilização mecânica no músculo masseter em ratos. O resultado desse estudo sugere que os receptores canabinóides são alvo para analgesia em distúrbios de dor muscular.

Já no estudo com humanos de Nitecka-Buchta *et al.* (2019) a aplicação da formulação de CBD a 1,46% sobre o músculo masseter foi eficaz assim como no estudo de Wong e Cairns (2019). Nesse estudo, foi pedido que os voluntários aplicassem a fórmula de CBD de 1,46% duas vezes ao dia e como resultado, a administração transdérmica do CBD reduziu a atividade eletromiográfica e a intensidade da dor dos músculos masseter.

Tanto o estudo de Wong e Cairns (2019) como o de Nitecka-Buchta *et al.* (2019) tiveram resultados positivos, onde o uso do CBD conseguiu reduzir os sintomas de DTM em suas respectivas amostras. Em ambos os estudos o CBD atuou como antagonista nos receptores canabinóides. No entanto, no estudo de Wong e Cairns (2019), o CBD em concentração de 5mg/ml reduziu significativamente a sensibilização mecânica nos experimentos comportamentais e eletrofisiológicos. Esse fato foi surpreendente já que essa concentração é relativamente baixa comparada a afinidade desse composto no receptor CB1, onde o CBD é menos potente do que o THC (Pertwee, 2008). Portanto, o estudo sugere que o CBD pode ter afinidade com outros receptores além do CB1 quando administrado periféricamente em concentrações mais altas. Nesse sentido, há um grupo de consideráveis evidências sugerindo que o CBD afeta um número significativo de outros alvos além dos receptores canabinóides, incluindo canais iônicos, receptores e enzimas (Brown, 2007; Izzo *et al.*, 2009; Pertwee, 2008). Um exemplo é a inibição da hidrólise enzimática da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), resultando em um aumento dos índices de anandamida; a qual atua como agonista nos receptores vaniloides TRPV1, responsável por integrar estímulos nocivos e desempenhar um papel fundamental na sinalização da dor; servindo como modulador alostérico positivo dos receptores de glicina, eliminador de espécies reativas de oxigênio e como antioxidante (McPartland *et al.*, 2015). Os efeitos do CBD nestes alvos moleculares estão associados a efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, ansiolíticos e antipsicóticos (Izzo *et al.*, 2009; McPartland *et al.*, 2015; Parker *et al.*, 2011).

Além da população, a forma de administração do CBD nos estudos é diferente, destacando a maior dificuldade de administrar o CBD por via intramuscular na região do gânglio trigeminal como feito no estudo de Wong e Cairns (2019), quando comparada a aplicação transdérmica do CBD. Tendo em vista a dificuldade de administrar o CBD no local de ação dos receptores canabinóides como realizado no estudo citado anteriormente, Nitecka-Buchta *et al.* (2019) sugerem que o uso transdérmico é mais viável já que a administração transdérmica permite uma liberação constante do fármaco durante um período mais longo no local da aplicação, minimizando os efeitos adversos, melhorando a eficácia e segurança do medicamento.

Os compostos predominantes de CBD produzem menos efeitos adversos, todavia, não existem diretrizes de dosagem estabelecidas ou doses máximas estabelecidas, muitos doentes obtêm benefícios com doses baixas, começando com 5-20 mg por dia de preparações orais (MacCallum & Russo, 2018). Diante disso, a estratégia mais adequada para a prescrição dos

canabinóides parece ser “começar baixo e ir devagar” escolhendo a melhor dose para cada paciente e ir modulando de acordo com a resposta (Coffey *et al.*, 1996).

2.4 CONCLUSÃO

O diagnóstico e tratamento para a DTM é complexo e deve ser orientado por um especialista. Diante disso, é indiscutível que o Canabidiol é um promissor agente terapêutico para o tratamento principalmente de DTM muscular, pois estudos relacionam o seu uso a diminuição de sintomas como dor crônica e inflamação. Assim, mais estudos, principalmente ensaios clínicos randomizados são necessários para investigar e esclarecer as abordagens terapêuticas efetivas do CBD para o tratamento de DTM.

REFERÊNCIAS

- Anastassaki Köhler, A., Hugoson, A., & Magnusson, T. (2012). Prevalence of symptoms indicative of temporomandibular disorders in adults: Cross-sectional epidemiological investigations covering two decades. *Acta Odontologica Scandinavica*, *70*(3), 213–223. <https://doi.org/10.3109/00016357.2011.634832>
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H.C., Zuardi, A.W., & Alexandre S. Crippa, J. (2011). Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Current Drug Safety*, *6*(4), 237–249. <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>
- Brown, A. J. (2007). Novel cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology*, *152*(5), 567–575. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0707481>
- Coffey, R. G., Yamamoto, Y., Snella, E., & Pross, S. (1996). Tetrahydrocannabinol inhibition of macrophage nitric oxide production. *Biochemical Pharmacology*, *52*(5), 743–751. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(96\)00356-5](https://doi.org/10.1016/0006-2952(96)00356-5)
- Del Cistia Donnarumma, M., Alberto Muzilli, C., Ferreira, C., & Nemr, K. (n.d.). *DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES: SINAIS, SINTOMAS E ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR Temporomandibular Disorders: signs, symptoms and multidisciplinary approach*.
- Gallily, R., Yekhtin, Z., Hanuš, L. O., Gallily, R., Yekhtin, Z., & Hanuš, L. O. (2015). Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacology & Pharmacy*, *6*(2), 75–85. <https://doi.org/10.4236/PP.2015.62010>
- Gameiro, G. H., da Silva Andrade, A., Nouer, D. F., & Ferraz de Arruda Veiga, M. C. (2006). How may stressful experiences contribute to the development of temporomandibular disorders? *Clinical Oral Investigations*, *10*(4), 261–268. <https://doi.org/10.1007/S00784-006-0064-1>
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Gasparian, A., Austrich-Olivares, A., Sala, F., & Manzanares, J. (2020). Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*, *10*(11), 1–34. <https://doi.org/10.3390/BIOM10111575>
- Golanska, P., Saczuk, K., Domarecka, M., Kuć, J., & Lukomska-Szymanska, M. (2021). Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome—Aetiology and Biopsychosocial Modulation. A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(15), 7807. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157807>
- Hammell, D. C., Zhang, L. P., Ma, F., Abshire, S. M., McIlwrath, S. L., Stinchcomb, A. L., & Westlund, K. N. (2016). Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *European Journal of Pain (London, England)*, *20*(6), 936. <https://doi.org/10.1002/EJP.818>
- Iffland, K., & Grotenhermen, F. (2017). An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, *2*(1), 139–154. <https://doi.org/10.1089/CAN.2016.0034>
- Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V., & Mechoulam, R. (2009). Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, *30*(10), 515–527. <https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2009.07.006>
- Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E. M., & Denovan-Wright, E. M. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*, *172*(20), 4790–4805. <https://doi.org/10.1111/BPH.13250>
- Leeuw, R. (2010). *Dor Orofacial: guia de avaliação, diagnóstico e tratamento* (4ª ed.). Editora Quintessence.
- MacCallum, C. A., & Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, *49*, 12–19. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2018.01.004>
- Mahmoudinoozeh, H., Telukutla, S. R., Bhangu, S. K., Bachari, A., Cavalieri, F., & Mantri, N. (2022). The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. *Pharmaceutics*, *14*(2). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS14020438>
- McDonough, P., McKenna, J. P., McCreary, C., & Downer, E. J. (2014). Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *55*, 72–78. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2014.08.007>

- McPartland, J. M., Duncan, M., Di Marzo, V., & Pertwee, R. G. (2015). Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of Pharmacology*, *172*(3), 737–753. <https://doi.org/10.1111/BPH.12944>
- Mechoulam, R., & Hanuš, L. (2002). Cannabidiol: An overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: Chemical aspects. *Chemistry and Physics of Lipids*, *121*(1–2), 35–43. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(02\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(02)00144-5)
- Mena, M., Dalbah, L., Levi, L., Padilla, M., & Enciso, R. (2020). Efficacy of topical interventions for temporomandibular disorders compared to placebo or control therapy: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, *20*(6), 337. <https://doi.org/10.17245/JDAPM.2020.20.6.337>
- Michelotti, A., Rongo, R., D'Antò, V., & Bucci, R. (2020). Occlusion, orthodontics, and temporomandibular disorders: Cutting edge of the current evidence. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, *9*(3S), S15–S18. <https://doi.org/10.1016/J.EJWF.2020.08.003>
- Monteiro, D. R., Zuim, P. R. J., Pesqueira, A. A., Ribeiro, P. do P., & Garcia, A. R. (2011). Relationship between anxiety and chronic orofacial pain of temporomandibular disorder in a group of university students. *Journal of Prosthodontic Research*, *55*(3), 154–158. <https://doi.org/10.1016/J.JPOR.2010.11.001>
- Nagarkatti, P., Pandey, R., Rieder, S. A., Hegde, V. L., & Nagarkatti, M. (2009). Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Medicinal Chemistry*, *1*(7), 1333. <https://doi.org/10.4155/FMC.09.93>
- Nitecka-Buchta, A., Nowak-Wachol, A., Wachol, K., Walczyńska-Dragon, K., Olczyk, P., Batoryna, O., Kempa, W., & Baron, S. (2019). Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patients with TMD: A randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(11). <https://doi.org/10.3390/JCM8111886>
- Parker, L. A., Rock, E. M., & Limebeer, C. L. (2011). Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*, *163*(7), 1411–1422. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2010.01176.X>
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabinol. *British Journal of Pharmacology*, *153*(2), 199–215. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0707442>
- Pertwee, R. G., & Cascio, M. G. (2014). Known Pharmacological Actions of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and of Four Other Chemical Constituents of Cannabis that Activate Cannabinoid Receptors. *Handbook of Cannabis*, 115–136. <https://doi.org/10.1093/ACPROF:OSO/9780199662685.003.0006>
- Reid, K. I., & Greene, C. S. (2013). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders: an ethical analysis of current practices. *Journal of Oral Rehabilitation*, *40*(7), 546–561. <https://doi.org/10.1111/JOOR.12067>
- Suraev, A. S., Marshall, N. S., Vandrey, R., McCartney, D., Benson, M. J., McGregor, I. S., Grunstein, R. R., & Hoyos, C. M. (2020). Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Medicine Reviews*, *53*, 101339. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2020.101339>
- Trize, D. de M., Calabria, M. P., Franzolin, S. de O. B., Cunha, C. O., & Marta, S. N. (2018). Is quality of life affected by temporomandibular disorders? *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, *16*(4), eAO4339. https://doi.org/10.31744/EINSTEIN_JOURNAL/2018AO4339
- Wong, H., & Cairns, B. E. (2019). Cannabidiol, cannabinol and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. *Archives of Oral Biology*, *104*, 33–39. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2019.05.028>
- World Health Organization, & WHO Expert Committee on Drug Dependence. (2018). *WHO Expert Committee on Drug Dependence: fortieth report*. World Health Organization.
- Wu, M., Cai, J., Yu, Y., Hu, S., Wang, Y., & Wu, M. (2021). Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 2134. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.596099/BIBTEX>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGGARWAL, S. K. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. **The Clinical Journal of Pain**, v.29, n. 2, p. 162–171, 2013.
- AHLUWALIA, J.; URBAN, L.; BEVAN, S.; NAGY, I. Anandamide regulates neuropeptide release from capsaicin-sensitive primary sensory neurons by activating both the cannabinoid 1 receptor and the vanilloid receptor 1 in vitro. **The European Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 12, p.2611–2618, 2003.
- ANASTASSAKI KÖHLER, A.; HUGOSON, A.; MAGNUSSON, T. Prevalence of symptoms indicative of temporomandibular disorders in adults: Cross-sectional epidemiological investigations covering two decades. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 70, n.(3), p. 213–223, 2012.
- BABSON, K. A.; SOTTILE, J.; MORABITO, D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. **Current Psychiatry Reports**, v. 19, n.(4), 2017.
- BATTISTA, N.; TOMMASO, M. DI; BARI, M.; MACCARRONE, M. The endocannabinoid system: an overview. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 6, 2012.
- BELLOCCHIO, L.; PATANO, A.; INCHINGOLO, A. D.; INCHINGOLO, F.; DIPALMA, G.; ISACCO, C. G.; DE RUVO, E.; RAPONE, B.; MANCINI, A.; LORUSSO, F.; SCARANO, A.; MALCANGI, G.; INCHINGOLO, A. M. Cannabidiol for Oral Health: A New Promising Therapeutical Tool in Dentistry. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, 2023.
- BERGAMASCHI, M.M; QUEIROZ, R.H.C; ZUARDI, A.W; ALEXANDRE S. CRIPPA, J. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. **Current Drug Safety**, v. 6, n. 4, p.237–249, 2011.
- BISOGNO, T. Endogenous cannabinoids: structure and metabolism. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 20, n 1, p. 1-9, 2008.
- BROWN, A. J. Novel cannabinoid receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 152, n. 5, p. 567–575, 2007.
- BUENO, C. H.; PEREIRA, D. D.; PATTUSSI, M. P.; GROSSI, P. K.; GROSSI, M. L. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Rehabilitation**, v.45, n.9, p.720–729, 2018.
- CABRAL, G. A.; FERREIRA, G. A.; JAMERSON, M. J. Endocannabinoids and the immune system in health and disease. **Endocannabinoids**, p.185–211, 2015.
- CARRARA, S.V; CÉSAR, P.; CONTI, R.; STUGINSKI BARBOSA, J. Termo do 1º Consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. **Dental Press J Orthod**, v. 15, n 3, p 114-20, 2010.

CHISNOIU, A. M.; PICOS, A. M.; POPA, S.; CHISNOIU, P. D.; LASCU, L.; PICOS, A.; CHISNOIU, R. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. **Clujul Medical (1957)**, v.88, n.4, p.473–478, 2015.

COFFEY, R. G.; YAMAMOTO, Y.; SNELLA, E.; PROSS, S. (1996). Tetrahydrocannabinol inhibition of macrophage nitric oxide production. **Biochemical Pharmacology**, v.52, n.5, p.743–751, 1996.

DEL CISTIA DONNARUMMA, M.; ALBERTO MUZILLI, C.; FERREIRA, C., NEMR, K. Disfunções temporomandibulares: sinais, sintomas e abordagem multidisciplinária. **Rev. CEFAC**, v12, n 5, 2010.

DI MARZO, V. Endocannabinoids: synthesis and degradation. **Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology**, v. 160, p.1–24, 2008.

DI MARZO, V., BIFULCO, M., DE PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.3, n.9, p.771–784, 2004a.

DONVITO, G.; NASS, S. R.; WILKERSON, J. L.; CURRY, Z. A.; SCHURMAN, L. D.; KINSEY, S. G.; LICHTMAN, A. H. The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. **Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v.43, n.1, p.52–79, 2018.

FONSECA, F. R. DE; DEL ARCO, I.; BERMUDEZ-SILVA, F. J.; BILBAO, A.; CIPPITELLI, A.; NAVARRO, M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. **Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**, v.40, n.1, p.2–14, 2005.

GALLILY, R.; YEKHTIN, Z.; HANUŠ, L. O.; GALLILY, R.; YEKHTIN, Z.; HANUŠ, L. O. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. **Pharmacology & Pharmacy**, v.6, n.2, p.75–85, 2015.

GAMEIRO, G. H.; DA SILVA ANDRADE, A.; NOUER, D. F.; DE ARRUDA VEIGA, M. C.F. How may stressful experiences contribute to the development of temporomandibular disorders? **Clinical Oral Investigations**, v.10, n.4, p.261–268, 2006.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S.; NAVARRETE, F.; GASPARYAN, A.; AUSTRICH-OLIVARES, A.; SALA, F.; MANZANARES, J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. **Biomolecules**, v.10, n.11, p.1–34, 2020.

GOLANSKA, P.; SACZUK, K.; DOMARECKA, M.; KUĆ, J.; LUKOMSKA-SZYMANSKA, M. Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome—Aetiology and Biopsychosocial Modulation: A Narrative Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.18, n.15, p.7807, 2021.

HALL, J. M.; CAPELA, J. P. O sistema endocanabinóide no controlo da dor neuropática. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v.8, n.2, p.31–46, 2019.

HAMMELL, D. C.; ZHANG, L. P.; MA, F.; ABSHIRE, S. M.; MCILWRATH, S. L.; STINCHCOMB, A. L.; WESTLUND, K. N. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. **European Journal of Pain (London, England)**, v.20, n 6, p. 936, 2016.

- HILLARD, C. J. The Endocannabinoid Signaling System in the CNS: A Primer. **International Review of Neurobiology**, v.125, p.1–47, 2015.
- HUNTER, A; KALATHINGAL, S. Diagnostic imaging for temporomandibular disorders and orofacial pain. **Dental Clinics of North America**, v. 57, n 3, p.405–418, 2013.
- IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v.2, n 1, p.139–154, 2017.
- IZZO, A. A.; BORRELLI, F.; CAPASSO, R.; DI MARZO, V.; MECHOULAM, R. Non-psychootropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends in Pharmacological Sciences**, v.30, n.10, p.515–527, 2009.
- JOSHI, N.; ONAIVI, E. S. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.1162, p. 1–12, 2019.
- LAPRAIRIE, R. B.; BAGHER, A. M.; KELLY, M. E. M.; DENOVAN-WRIGHT, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal of Pharmacology**, v.172, n (20), p. 4790–4805, 2015.
- LEEUW, R. **Dor Orofacial: guia de avaliação, diagnóstico e tratamento** (4ª ed.). Editora Quintessence, 2010.
- LOEWE, S. Studies on the pharmacology and acute toxicity of compounds with marihuana activity. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 88, n.(2), 1946.
- LÓPEZ, G. E.A; BRINDIS, F.; NIIZAWA, S.C; MARTÍNEZ, R.V; GUADALUPE, D. Cannabis sativa L., una planta singular. **Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas**, v. 45, n. (4), p. 1–6, 2014.
- MacCALLUM, C. A.; RUSSO, E. B. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. **European Journal of Internal Medicine**, v.49, p.12–19, 2018.
- MacCARRONE, M.; GASPERI, V.; CATANI, M. V.; DIEP, T. A.; DAINESE, E.; HANSEN, H. S.; AVIGLIANO, L. The endocannabinoid system and its relevance for nutrition. **Annual Review of Nutrition**, v. 30, p.423–440, 2010.
- MAHMOUDINOODEZH, H.; TELUKUTLA, S. R.; BHANGU, S. K.; BACHARI, A.; CAVALIERI, F.; MANTRI, N. The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. **Pharmaceutics**, v.14, n 2, 2022.
- McDONOUGH, P., MCKENNA, J. P., MCCREARY, C., DOWNER, E. J. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.55, p.72–78, 2014.
- McNEILL C. Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. **J Prosthet Dent**, v.77, n 5, p.510-22, 1997 *apud*.

- McPARTLAND, J. M.; DUNCAN, M.; DI MARZO, V.; PERTWEE, R. G. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. **British Journal of Pharmacology**, v 172, n 3, p.737–753, 2015.
- McPARTLAND; J. M.; HEGMAN, W.; LONG, T. Cannabis in Asia: its center of origin and early cultivation, based on a synthesis of subfossil pollen and archaeobotanical studies. **Vegetation History and Archaeobotany**, v.2, n 6, p.691–702, 2019.
- MECHOULAM, R.; HANUŠ, L. Cannabidiol: An overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: Chemical aspects. **Chemistry and Physics of Lipids**, v.121,n 1–2, p.35–43, 2002.
- MECHOULAM, R; SHVO, Y. Hashish—I : The structure of Cannabidiol. **Tetrahedron**, v 19, n 12, p.2073–2078, 1963.
- MENA, M.; DALBAH, L.; LEVI, L.; PADILLA, M.; ENCISO, R. Efficacy of topical interventions for temporomandibular disorders compared to placebo or control therapy: a systematic review with meta-analysis. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, v. 20, n 6, p,337, 2020.
- MICHELOTTI, A.; RONGO, R.; D'ANTÒ, V.; BUCCI, R. Occlusion, orthodontics, and temporomandibular disorders: Cutting edge of the current evidence. **Journal of the World Federation of Orthodontists**, v.9, n 3S, p. S15–S18, 2020.
- MONTEIRO, D. R.; ZUIM, P. R. J.; PESQUEIRA, A. A.; RIBEIRO, P. DO P.; GARCIA, A. R. Relationship between anxiety and chronic orofacial pain of temporomandibular disorder in a group of university students. **Journal of Prosthodontic Research**, v.55, n 3, p.154–158, 2011.
- MORANO, A.; FANELLA, M.; ALBINI, M.; CIFELLI, P.; PALMA, E.; GIALONARDO, A. T.; DI BONAVENTURA, C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 16, p. 381–396, 2020.
- MURRAY, R. M.; MORRISON, P. D.; HENQUET, C.; FORTI, M. DI. Cannabis, the mind and society: the hash realities. **Nature Reviews Neuroscience**, v 8, n 11, p. 885–895, 2007.
- MUSTO, D. F. The Marihuana Tax Act of 1937. **Archives of General Psychiatry**, v.26,n 2, p.101–108, 1972.
- NAGARKATTI, P.; PANDEY, R.; RIEDER, S. A.; HEGDE, V. L.; NAGARKATTI, M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. **Future Medicinal Chemistry**, v 1, n 7, p.1333, 2009.
- 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**. **Journal of Clinical Medicine**, v 8, n 11, 2019.
- OLIVEIRA, A. S. DE; BERMUDEZ, C. C.; SOUZA, R. A. DE; SOUZA, C. M. F.; DIAS, E. M.; CASTRO, C. E. DOS S.; BÉRZIN, F. Impacto da dor na vida de portadores de

disfunção temporomandibular. **Journal of Applied Oral Science**, v 11, n 2, p. 138–143, 2003.

PARKER, L. A.; ROCK, E. M.; LIMEBEER, C. L. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. **British Journal of Pharmacology**, v 163, n 7, p. 1411–1422, 2011.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**, v.153, n 2, p.199–215, 2008.

PERTWEE, R. G., CASCIO, M. G. Known Pharmacological Actions of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and of Four Other Chemical Constituents of Cannabis that Activate Cannabinoid Receptors. **Handbook of Cannabis**, p.115–136, 2014.

PIOMELLI, D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. **Nature Reviews Neuroscience**, v 4, n 11, p.873–884, 2003.

PIRES, N. M. DE S. **Modalidades terapêuticas para dtm muscular : uma revisão de escopo**. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Odontologia, UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2021.

PISANTI, S.; BIFULCO, M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. **Journal of Cellular Physiology**, v 234, n 6, p. 8342–8351, 2019

PRICE, T. J.; PATWARDHAN, A.; AKOPIAN, A. N.; HARGREAVES, K. M; FLORES, C. M. Modulation of trigeminal sensory neuron activity by the dual cannabinoid-vanilloid agonists anandamide, N-arachidonoyl-dopamine and arachidonyl-2-chloroethylamide. **British Journal of Pharmacology**, v 141, 7, p.1118–1130, 2004

REID, K. I., GREENE, C. S. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders: an ethical analysis of current practices. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 40, n 7, p.546–561, 2013.

RESENDE, C. M. B. M.; MEDEIROS, F. G. L.O; RÊGO, C. R.F; BISPO, A. DE S. L.; BARBOSA, G. A. S.; ALMEIDA, E. O. Short-term effectiveness of conservative therapies in pain, quality of life, and sleep in patients with temporomandibular disorders: A randomized clinical trial. **Cranio : The Journal of Craniomandibular Practice**, v.39, n.4, p.335–343, 2021.

SERRANO, A.; PARSONS, L. H. Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. **Pharmacology & Therapeutics**, v 132, n 3, p 215, 2011.

SURAEV, A. S.; MARSHALL, N. S.; VANDREY, R.; MCCARTNEY, D.; BENSON, M. J.; MCGREGOR, I. S.; GRUNSTEIN, R. R.; HOYOS, C. M. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. **Sleep Medicine Reviews**, v. 53, 2020.

TRIZE, D. DE M.; CALABRIA, M. P.; FRANZOLIN, S. DE O. B.; CUNHA, C. O.; MARTA, S. N. Is quality of life affected by temporomandibular disorders? **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 16, n 4, 2018.

- URITS, I., GRESS, K., CHARIPOVA, K., HABIB, K., LEE, D., LEE, C., JUNG, J. W., KASSEM, H., CORNETT, E., PALADINI, A., VARRASSI, G., KAYE, A. D., VISWANATH, O. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. **Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology**, v. 34, n 3, p. 463–477, 2020.
- VUČKOVIĆ, S.; SREBRO, D.; VUJOVIĆ, K. S.; VUČETIĆ, Č.; PROSTRAN, M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 2018.
- WONG, H.; CAIRNS, B. E. Cannabidiol, cannabinol and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. **Archives of Oral Biology**, v. 104, p.33–39, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO Expert Committee on Drug Dependence: fortieth report**. World Health Organization, 2018.
- WU, M.; CAI, J.; YU, Y.; HU, S.; WANG, Y.; WU, M. Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective. **Frontiers in Pharmacology**, v.11, p.2134, 2021.

ANEXO A - NORMAS DA REVISTA

Diretrizes do autor

1) Estrutura do texto:

- Título nesta sequência: inglês, português e espanhol.
- Os autores do artigo (devem ser colocados nesta sequência: nome, ORCID, instituição, e-mail). OBS: O número ORCID é individual de cada autor, sendo necessário para registro no DOI, sendo que em caso de erro não é possível fazer o registro no DOI).
- Resumo e Palavras-chave nesta sequência: português, inglês e espanhol (o resumo deve conter o objetivo do artigo, metodologia, resultados e conclusão do estudo. Deve ter entre 150 e 250 palavras);
- Corpo do texto (deve conter as seções: 1. Introdução, na qual consta contexto, problema estudado e objetivo do artigo; 2. Metodologia utilizada no estudo, bem como autores que fundamentam a metodologia; 3. Resultados (ou alternativamente, 3. Resultados e Discussão, renumerando os demais subitens), 4. Discussão e, 5. Considerações finais ou Conclusão);
- Referências: (Autores, o artigo deve ter no mínimo 20 referências o mais atuais possível. Tanto a citação no texto quanto o item de Referências, utilizar o estilo de formatação da APA - American Psychological Association. As referências devem ser completas e atualizadas Colocadas em ordem alfabética crescente, pelo sobrenome do primeiro autor da referência, não devem ser numerados, devem ser colocados em tamanho 8 e espaçamento 1,0, separados entre si por um espaço em branco).

2) Esquema:

- Formato Word (.doc);
- Escrito em espaço de 1,5 cm, utilizando fonte Times New Roman 10, em formato A4 e as margens do texto devem ser inferior, superior, direita e esquerda de 1,5 cm.;
- Os recuos são feitos na régua do editor de texto (não pela tecla TAB);
- Os artigos científicos devem ter mais de 5 páginas.

3) Figuras:

A utilização de imagens, tabelas e ilustrações deve seguir o bom senso e, preferencialmente, a ética e axiologia da comunidade científica que discute os temas do manuscrito. Observação: o tamanho máximo do arquivo a ser enviado é de 10 MB (10 mega).

Figuras, tabelas, quadros etc. (devem ter sua chamada no texto antes de serem inseridas. Após sua inserção, a fonte (de onde vem a figura ou tabela...) e um parágrafo de

comentário para dizer o que o leitor deve observar é importante neste recurso As figuras, tabelas e gráficos ... devem ser numerados em ordem crescente, os títulos das tabelas, figuras ou gráficos devem ser colocados na parte superior e as fontes na parte inferior.

4) Autoria:

O arquivo word enviado no momento da submissão NÃO deve conter os nomes dos autores.

Todos os autores precisam ser incluídos apenas no sistema da revista e na versão final do artigo (após análise dos revisores da revista). Os autores devem ser cadastrados apenas nos metadados e na versão final do artigo por ordem de importância e contribuição para a construção do texto. NOTA: Os autores escrevem os nomes dos autores na grafia correta e sem abreviaturas no início e no final do artigo e também no sistema da revista.

O artigo deve ter no máximo 7 autores. Para casos excepcionais, é necessária a consulta prévia à Equipe da Revista.

5) Comitê de Ética e Pesquisa:

Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

6) Vídeos tutoriais:

- Cadastro de novo usuário: <https://youtu.be/udVFytOmZ3M>
- Passo a passo para submissão do artigo no sistema de periódicos: <https://youtu.be/OKGdHs7b2Tc>

7) Exemplo de referências APA:

- Artigo de jornal:

Gohn, MG & Hom, CS (2008). Abordagens teóricas para o estudo dos movimentos sociais na América Latina. *Caderno CRH*, 21 (54), 439-455.

- Livro:

Ganga, GM D.; Soma, TS & Hoh, GD (2012). *Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Engenharia de Produção*. Atlas.

- Página da Internet:

Amoroso, D. (2016). *O que é Web 2.0?* <http://www.tecmundo.com.br/web/183-o-que-e-web-2-0->

8) A revista publica artigos originais e inéditos que não sejam postulados simultaneamente em outras revistas ou órgãos editoriais.

9) Dúvidas: Qualquer dúvida envie um e-mail para rsd.articles@gmail.com ou dorlivete.rsd@gmail.com ou WhatsApp (11-98679-6000)

Aviso de direitos autorais

Os autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos:

1) Os autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação com o trabalho simultaneamente licenciado sob uma Licença Creative Commons Attribution que permite que outros compartilhem o trabalho com reconhecimento da autoria do trabalho e publicação inicial nesta revista.

2) Os autores podem entrar em acordos contratuais adicionais separados para a distribuição não exclusiva da versão publicada da revista do trabalho (por exemplo, postá-la em um repositório institucional ou publicá-la em um livro), com reconhecimento de sua inicial publicação nesta revista.

3) Autores são autorizados e encorajados a postar seus trabalhos online (por exemplo, em repositórios institucionais ou em seu site) antes e durante o processo de submissão, pois isso pode levar a trocas produtivas, bem como a citações anteriores e maiores de trabalhos publicados.

Declaração de privacidade

Os nomes e endereços informados a esta revista são de seu uso exclusivo e não serão repassados a terceiros.