



FACULDADE INTEGRADA DA AMAZÔNIA
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Anna Paula Machado Bessa

Michelle Costa Wariss

Sophia do Carmo Tocantins de Souza

Efeito miorreaxante do canabidiol em pacientes com DTM: uma revisão de
literatura

BELÉM

2022

ANNA PAULA MACHADO BESSA
MICHELLE COSTA WARISS
SOPHIA DO CARMO TOCANTINS DE SOUZA

O efeito miorrelaxante do canabidiol em pacientes com DTM: uma revisão de literatura.

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade Integrada da Amazônia – FINAMA, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador (a): Prof. Dr. Samuel de Carvalho Chaves Júnior.

BELÉM

2022

ANNA PAULA MACHADO BESSA
MICHELLE COSTA WARISS
SOPHIA DO CARMO TOCANTINS DE SOUZA

O efeito miorrelaxante do canabidiol em pacientes com DTM: uma revisão de literatura.

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade Integrada da Amazônia – FINAMA, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Samuel de Carvalho Chaves Junior
Faculdade Integrada da Amazônia – FINAMA

Profa. Msc. Renata Abou El Hosn Ohana
Faculdade Integrada da Amazônia – FINAMA

Profa. Msc. Patricia Alyne Carvalho Almeida de Moraes
Faculdade Integrada da Amazônia – FINAMA

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, queremos agradecer a Deus, que fez com que nosso objetivo fosse alcançado, durante todos esses anos de estudos.

Aos nossos pais, irmãos, noivo e namorados, que nos incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a nossa ausência enquanto nos dedicamos à realização deste trabalho.

Aos nossos professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o nosso aprendizado.

Aos nossos colegas de curso, com quem convivemos intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que nos permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formandos.

.

RESUMO

Disfunção temporomandibular é o nome dado ao conjunto de condições que afetam os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular e estruturas ao seu redor, podendo provocar dores orofaciais. Apesar de existirem terapias estabelecidas como o uso de dispositivos oclusais e medicamentos, a disfunção temporomandibular é complexa e nem sempre os métodos de tratamento convencionais são satisfatórios. Um novo modelo terapêutico está tornando-se uma alternativa para aliviar as dores causadas pela disfunção. O presente trabalho revisa na literatura a eficácia terapêutica do canabidiol, desmistificando o uso medicinal da cannabis. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed utilizando os seguintes descritores “*Dronabinol*”, “*Cannabis*”, “*Facial Pain*”, “*Therapeutic uses*”. O canabidiol tem se mostrado eficiente no tratamento de várias doenças, porém ainda assim há uma escassez do assunto na literatura quando relacionado o seu uso na odontologia, principalmente no tratamento da dor crônica.

Palavras Chaves: Cannabis, Dor facial, Dronabinol, Uso terapêutico

ABSTRACT

Temporomandibular dysfunction is the name given to the set of conditions that affect the masticatory muscles, the temporomandibular joint and surrounding structures, which can cause orofacial pain. Although there are established therapies such as the use of occlusal devices medications, temporomandibular disorders is complex and conventional treatment methods are not always satisfactory. A new therapeutic model is becoming an alternative to relieve the pain caused by the dysfunction. The present study aims to review in the literature the therapeutic efficacy of cannabidiol, demystifying the medicinal use of cannabis. PubMed databases were performed using the following Headings "Dronabinol", "Cannabis," "Facial Pain", "Therapeutic Uses". Cannabidiol has been efficient in treating various diseases, but there is still a shortage of the subject in the literature when related to dentistry, especially in the treatment of chronic pain.

Keywords: Cannabis, Dronabinol, Facial pain, Therapeutic uses.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- DTM – Disfunção temporomandibular
- ATM – Articulação temporomandibular
- CB1 – Receptor canabinoide tipo 1
- CB2 - Receptor canabinoide tipo 2
- CBD – Canabidiol
- Cs - Cannabis sativa
- THC – Tetra- Hidrocanabinol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3. METODOLOGIA	11
3.1 Implicações éticas	11
3.2 Delineamento de pesquisa	11
3.3 Estratégia de busca	11
3.4 Critérios de seleção	11
3.5 Critérios de exclusão	11
4. REVISÃO DE LITERATURA	122
4.1 Disfunções temporomandibulares e suas consequências	122
4.2 Histórico do uso da Cannabis no tratamento da dor crônica	122
4.3 O uso do Canabidiol na terapia de dores orofaciais	133
4.4 Propriedades farmacológicas	144
5. DISCUSSÃO	166
6. CONCLUSÃO	188
REFERÊNCIAS	19

1. INTRODUÇÃO

Os cirurgiões dentistas deparam-se frequentemente com pacientes que sofrem com disfunções temporomandibulares (DTM). Dores de cabeça, na face e zumbidos nos ouvidos são as principais queixas dos pacientes que procuram atendimento. Contudo, a síndrome da disfunção temporomandibular é o termo que caracteriza um grupo de doenças que acometem os músculos mastigatórios, articulação temporomandibular (ATM) e estruturas adjacentes (SCHIFFMAN et al., 2014).

A etiologia da DTM é diversa, além de determinantes genéticos e ambientais, os fatores psicológicos também podem ser considerados como responsáveis. É possível que as queixas das dores estejam relacionadas a problemas musculoesqueléticos, problemas na oclusão dentária do paciente e até mesmo a somatização de ansiedade e depressão (CALIXTRE et al., 2014).

O tratamento da disfunção temporomandibular requer conhecimentos e exercícios específicos para fortalecer alguns grupos de músculos e enfraquecer outros (WIECKIEWICZ et al., 2015). Assim, direcionada a reduzir este processo de sofrimento foi encontrado nas propriedades químicas da planta cannabis, uma nova alternativa terapêutica, chamados de canabinóides, que atuam em nosso sistema nervoso (BONFÁ et al., 2008).

O primeiro contato é com os endocanabinóides e ocorre no período da amamentação, pois o leite materno é rico em canabinóides promovendo um bom hábito alimentar e desenvolvimento. Dessa forma, em muitas células do corpo é encontrado receptores canabinóides de dois tipos, CB1 (receptor canabinóide tipo 1) e CB2 (receptor canabinóide tipo 2) que necessitam dos endocanabinóides para regular os outros sistemas secundários do corpo como o sistema motor, digestivo, ósseo, neurológico e imunológico (NITECKA-BUCHTA et al., 2019).

Considerando esta exposição eletiva ao tema em estudo, destaca-se que a DTM é considerada a segunda maior causa de dor orofacial, perdendo apenas para dor de origem odontogênica. Deste modo, visto que os fármacos convencionais, em muitos casos não apresentam bons resultados o presente estudo visa apresentar conceitos sobre essa disfunção e uma nova forma de

tratamento com o canabidiol (CBD), bem como desmistificar tabus a respeito de seu uso, retratando-o como uma forma de tratamento adequado e eficaz que vem ganhando espaço dentro da odontologia.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo revisar na literatura os efeitos do uso de cannabis na terapia de dores orofaciais, sintetizar informações sobre suas propriedades farmacológicas e evidenciar como seu efeito analgésico pode ser benéfico no tratamento de disfunções temporomandibulares, mostrar evidências científicas de que a cannabis pode ser uma alternativa terapêutica à DTM e apontar quais os tipos de formulação que a cannabis pode ser usada.

Este estudo respeitou as diretrizes e critérios estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), mesmo sendo uma revisão de literatura, os preceitos éticos estabelecidos no que se refere a zelar pela legitimidade das informações, privacidade e sigilo das informações, quando necessárias, tornando os resultados desta pesquisa públicos, serão considerados em todo o processo de construção do trabalho

2.2 Objetivos específicos

- A) Desmitificar o uso medicinal da cannabis.
- B) Mostrar evidências científicas de que a cannabis pode ser uma alternativa terapêutica a DTM.
- C) Apontar quais os tipos de formulação que a cannabis pode ser usada.

3. METODOLOGIA

3.1 Implicações éticas

O presente trabalho dispensou o comitê de ética baseado no tipo de estudo que foi desenvolvido através de uma revisão de literatura, não havendo a necessidade de pesquisa em humanos ou animais.

3.2 Delineamento de pesquisa

Trata-se de uma pesquisa secundária do tipo revisão de literatura onde foi realizada nas bases de dados LILACS, PubMed, SciELO. Assim, a partir de uma revisão na literatura foi demonstrada a aplicabilidade e os efeitos positivos que a cannabis possui, apontando seu mecanismo de ação analgésica quando usada de forma no tratamento de disfunções temporomandibulares.

3.3 Estratégia de busca

Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores: *Dronabinol*, *cannabis*, *facial pain* e *therapeutic uses*. Após a seleção dos descritores, foi organizada uma estratégia de busca nas bases de dados. Na PubMed, realizou-se uma busca com a seguinte estratégia: “*Dronabinol*” [title/abstract] OR “*Cannabis*” [title/abstract] AND “*Facial Pain*” [title/abstract] OR “*Therapeutic uses*” [title/abstract].

3.4 Critérios de seleção

Foram considerados como critérios de inclusão os artigos científicos publicados e disponíveis nas bases de dados do ano de 1998 até 2022, no idioma inglês.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos da busca artigos de revisão de literatura, trabalhos em congresso, trabalhos acadêmicos não publicados, editorial, carta ao editor.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Disfunções temporomandibulares e suas consequências

A DTM consiste em uma doença complexa, de caráter cíclico ou transitório, com causas multifatoriais, e os sinais e sintomas se manifestam de várias maneiras. O esforço muscular excessivo pode desenvolver dores musculares e a principal síndrome da dor miofascial é conhecida pelo termo “ponto-gatilho”. Esse termo foi popularizado na década de 1950 e é definido como um ponto hiper irritável no músculo esquelético que está associado a um nódulo hipersensível, doloroso a compressão, palpável e localizado (TOUITOU et al., 1998).

A crise energética é a causa da contração incorreta e involuntária do sarcômero, leva ao aumento do metabolismo, hipóxia local, dano muscular e liberação de mediadores inflamatórios. O fluxo sanguíneo ao redor e dentro do ponto-gatilho é reduzido. Em suma, as atuais abordagens para o gerenciamento de ponto-gatilho são agulhas, injeções e massagem profunda (TOUITOU et al., 1998).

Quando relacionamos a ortodontia e oclusão pode ser gerada uma certa dificuldade para realizar um bom diagnóstico e formação de uma terapêutica eficaz no que se diz respeito a disfunção. A forte relação da oclusão com a DTM foi estabelecida, erroneamente, há décadas. As conclusões equivocadas originaram-se da interpretação de resultados de estudos retrospectivos de séries de casos. Alguns conceitos antiquados, de assuntos não mais falados, influenciam muitos clínicos. Ideias como essas acabam causando insatisfação aos profissionais que se interessam pela ciência e prejudicam os que se submetem aos tratamentos. (SEXTON et al., 2016).

4.2 Histórico do uso da Cannabis no tratamento da dor crônica

Segundo Bonfá L et al., (2008), são diversos os estudos que relatam o potencial analgésico da *Cannabis sativa* (Cs), enfatizando sua capacidade de aliviar sintomas relacionados com doenças do sistema nervoso central. Porém, a maconha, como é popularmente conhecida, em razão de ser a mais popular

das drogas ilegais, gera preconceito entre leigos e profissionais que atuam na área da saúde.

A *Cannabis sativa* em relação ao seu uso medicinal, em diversos lugares do mundo é conhecida desde os tempos antigos. No ano de 2737 a.C., na China, o imperador Shen Nung fazia uso da *Cannabis* para tratar doenças como malária, beribéri, gota, reumatismo, fadiga e constipação. A região do Himalaia e a Índia aparentam ser os lugares onde se iniciou o conhecimento do uso da planta. Foi empregada na Medicina Tradicional Indiana tendo recomendações semelhantes às que são observadas em descrições da medicina atual como ações analgésicas e de sedação, como relaxante muscular, antipirético, anticonvulsivante, utilização na desintoxicação de álcool e opióides e também como um estimulante para o apetite (BONFÁ et al., 2008).

O interesse recreativo pela Cs entrou em declínio quando seu uso por parte da juventude deixou de ser novidade. Sua utilização na medicina também passou a ser reduzida com a perda de apoio por parte dos médicos, da sociedade em geral, até porque a droga representava uma contestação a essa própria sociedade e pelo desenvolvimento de novas medicações consideradas superiores com efeitos mais previsíveis e melhor controle das doses. Portanto, a Cs teria de ser substancialmente aperfeiçoada por pesquisadores para recuperar o seu interesse clínico. Isso aconteceu na década de 1990, devido a descobertas envolvendo receptores canabinóides endógenos que apontavam para novos usos terapêuticos (BONFÁ et al., 2008).

4.3 O uso do Canabidiol na terapia de dores orofaciais

O Canabidiol CBD é uma das substâncias não psicoativa da *Cannabis sativa* com medicamentos benéficos para inúmeras condições, incluindo dor e inflamação, sendo retificado em estudos *in vivo* que demonstram a atividade do CBD para reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias. (RUSSO, 2007).

Para se utilizar os canabinóides como analgésicos, devem ser consideradas limitações que essa alternativa terapêutica apresenta. Além da variedade dos compostos existentes e sua aplicação em cada estudo, é

necessário dispor de questões e respostas para o debate que não é apenas médico, mas também ideológico, político e econômico (WALKER et al., 2002).

4.4 Propriedades farmacológicas

O efeito psicoativo da *Cannabis* é decorrente da ação de um canabinóide específico denominado Tetra-Hidrocanabidiol (THC) uma molécula parecida com a anandamida, um neurotransmissor produzido pelo corpo e que faz parte do sistema canabinóide endógeno (BONFÁ et al., 2008).

O THC é chamado de agonista da anandamida porque consegue se encaixar nos receptores celulares desses neurotransmissores, ativando uma cascata de reações. Os receptores de anandamida em que se encaixam o THC são CB1 e ficam em células espalhadas por várias partes do corpo (BONFÁ et al., 2008).

No Cérebro, esses receptores estão distribuídos em neurônios pelo córtex, hipocampo, cerebelo e gânglios da base. O sistema canabinóide endógeno é fundamental e está presente no corpo envolvido em diversos processos fisiológicos como apetite, sensação de dor, memória e humor (MLOST et al., 2020).

Nos neurônios, a ligação de endocanabinóides, como a anandamida, nos receptores CB1 faz com que abram os canais de cálcio, que liberam neurotransmissores na fenda sináptica e disparam potenciais de ação fazendo os neurônios funcionarem normalmente (NITECKA-BUCHTA et al., 2019).

Quando os receptores CB1 e CB2 estão deficientes dos endocanabinóides é manifestado um grupo de condições como artrite reumatoide, fibromialgia, inflamações gastro-intestinais, câncer e desordens neurológicas. Os fitocanabinoides, são plantas que produzem cannamiméticos que simulam o comportamento dos endocanabinóides. Um exemplo é o CBD que funciona como um ansiolítico, analgésico, vasodilatador, anticonvulsivante e anti-inflamatório (NITECKA-BUCHTA et al., 2019).

Apesar do uso dos canabinóides não ser disseminado por razões legais e farmacológicas como o efeito psicotrópico e a instabilidade dos extratos de

cannabis, sua absorção imprevisível é utilizada para tratar a dor ao longo dos séculos. Todavia, ressalta-se que nos últimos 10 anos, os estudos científicos avançaram em busca de comprovar os efeitos do canabinóide na neurotransmissão nociceptiva (WALKER, 2002).

Essas buscas proporcionaram uma melhor compreensão dos mecanismos básicos e o desenvolvimento de possibilidades farmacológicas com efeitos mais específicos. Pesquisadores constatam o aumento da expressão dos receptores CB1 no tálamo contralateral após modelo de dor neuropática, o que poderia esclarecer a maior eficácia analgésica dos canabinóides em situações crônicas. A ativação dos receptores CB1 está relacionada às propriedades anti-hiperalgésicas e antialodínicas dos canabinóides (DURAN et al., 2004).

Estudos aconselham que os receptores CB2, quando associados com a resposta imunológica, estão resultando na capacidade de receber a dor. Quando aplicadas doses baixas de canabinóides e doses subterapêuticas de morfina se produz importante potencialização do efeito nociceptivo graças à ação sinérgica das duas substâncias. A administração simultânea torna mais eficiente e segura o controle da dor, sobretudo porque os canabinóides não produzem depressão respiratória. (SIEGLING et al., 2001).

Segundo Nitecka-Buchta et al., (2019) a utilização de canabinóides transdérmicos são eficientes na redução da dor e inflamação. Quando aplicados na forma de solução percutânea, pode apresentar algumas desvantagens como reação alérgica local, redução na ação do fármaco com estrutura hidrofílica, podendo rapidamente ser rejeitado. Tanto o carreador na forma de pomada de colesterol quanto à substância ativa na forma de CBD são hipoalergênicos e possuem caráter lipofílico, facilitando sua alta taxa de adesão na pele. A administração transdérmica através de adesivos com portador de CBD, pode proporcionar um controle ainda maior sobre o processo de liberação da substância ativa e minimizar os efeitos adversos de doses maiores do medicamento aumentando sua eficácia e segurança (NITECKA-BUCHTA et al., 2019).

5. DISCUSSÃO

Para Touitou et al., (1998) e Sexton et al., (2016), é consenso que as disfunções temporomandibulares são as mais presentes entre as dores orofaciais, podendo afetar a ATM que conecta o côndilo mandibular ao crânio como também os músculos da mastigação e estruturas adjacentes. Os autores ainda apontam que a disfunção apresenta como principais características primárias a dor, ruídos articulares, funções irregulares ou limitadas da mandíbula que, sem controle, proporcionam impacto negativo à qualidade de vida do indivíduo.

De acordo Russo (2007) a dor inflamatória é causada por estímulos nocivos que ocorrem durante a resposta inflamatória e imune. Touitou et al., (1998) concordam que em condições normais, a inflamação consiste em um mecanismo protetor crucial, desempenhando um papel importante no processo de cicatrização que geralmente é acompanhado de vermelhidão, calor, inchaço, dor/hipersensibilidade e perda de função.

Dessa forma, diversos estudos estão sendo desenvolvidos para encontrar uma nova alternativa que seja eficaz para o tratamento da DTM. Bonfá et al, (2008) afirmam que para reduzir este processo de sofrimento que a dor causa no indivíduo, o estudo com cannabis pode contribuir para a redução do processo inflamatório devido possuir compostos químicos chamados canabinóides, que atuam no nosso sistema nervoso, reduzindo a sensação dolorosa.

Os estudos de Walker et al., (2002) e Duran et al., (2004), concordam com o potencial analgésico dos canabinóide no tratamento da dor crônica, tanto na redução inflamatória quanto neuropática. No entanto, divergem sobre os efeitos adversos que os canabinóides podem causar. Walker et al., (2002) apontam efeitos adversos encontrados em uma quantidade excessiva de THC que pode aumentar o débito cardíaco e a pressão arterial. Em contrapartida, Duran et al., (2004) discordam afirmando que os efeitos agudos da Cannabis são principalmente neuropsiquiátricos causando euforia, ansiedade, mudança de personalidade, aumento da percepção sensorial, alucinações e hipotensão ortostática.

Mloster et al., (2020) e Bonfá et al., (2008) concordam que após estudos pré-clínicos e clínicos o CBD demonstrou ser seguro e apresentou efeitos analgésicos com alto indicativo de eficácia em vários modelos de dor crônica, diminuindo a hiperalgesia e alodinia mecânica/térmica através de diversas vias de administração e relatam apenas efeitos adversos leves em humanos como ataxia, sedação, náuseas e redução do apetite.

Siegling et al., (2001) afirmam em seu estudo que os canabinóides podem apresentar-se como instrumento na gestão do paciente que apresenta dor crônica, podendo reduzir até 30 % as escalas de dor. Dessa forma, Nitecka-Buchta et al., (2019) ratificam que os efeitos positivos do uso da *Cannabis* são: redução da dor, sensível aumento na tolerância da dor, melhoria da qualidade de vida, retornos da atividade diária. Entretanto, não apresenta efeito curativo da dor.

No tratamento contendo canabinóides Bonfá et al., (2008) afirmam que o uso através de absorção cutânea por impregnação da erva através de adesivos pode ser muito lento e não ser clinicamente aplicável. Porém, Nitecka-Buchta et al., (2019) discordam informando que a aplicação tópica do fármaco é o mais aconselhável para tratamento de inflamações e dores musculares, provando em seu estudo randomizado duplo-cego que os canabinóides transdérmicos são eficazes na redução da dor e sintomas inflamatórios em pacientes com dor miofascial, ressaltando a administração pela via cutânea através dos adesivos contendo CBD possibilitando um controle maior no processo de liberação da substância ativa.

O uso de canabinoides, de forma compassiva no tratamento, tem obtido grande destaque em estudos científicos, evidenciando seu potencial terapêutico no controle da dor e da ansiedade. No que se refere aos principais sintomas de pacientes com DTM, destaca-se que um grande número de estudos vem provando o potencial terapêutico da cannabis. Dentre os canabinoides já estudados, como o CBD e THC, fazem parte de opções terapêuticas, visando melhoria na qualidade de vida dos pacientes com DTM e Dor Orofacial.

6. CONCLUSÃO

O canabidiol tem se mostrado eficiente no tratamento de várias doenças como na diminuição da dor neuropática e na dor de cabeça. Na área odontológica estudos relataram seus benefícios no controle da dor crônica causada pela DTM, sendo seus principais efeitos a analgesia, a redução da inflamação e o relaxamento do músculo masseter e no controle da ansiedade. Apesar da eficácia do CBD ser comprovada em estudos, ainda assim há uma escassez do assunto na literatura quando relacionado a disfunção temporomandibular, dessa forma os autores deste trabalho sugerem que novas pesquisas sejam realizadas com o intuito de tornar o canabidiol uma alternativa mais efetiva no tratamento de dor crônica de pacientes com DTM.

REFERÊNCIAS

BONFÁ, Laura; VINAGRE, Ronaldo; FIGUEIREDO, Núbia. **Cannabinoids in Chronic Pain and Palliative Care**. Rev Bras Anestesiologia (2008).

CALIXTRE Leticia; GRÜNINGER, Leonardo; HAIK, Melina; SENDÍN, Francisco; OLIVEIRA, Ana Beatriz. **Effects of cervical mobilization and exercise on pain, movement and function in subjects with temporomandibular disorders: a single group pre-post test**. J app oral Sci (2016).

DURAN, Marta; LAPORTE, Joan- Ramon; CAPELLA, Dolors. **Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del cannabis y el sistema cannabinoide**. Med Clin (2004).

MLOST, Jabuc; BRYK, Marta; STAROWICZ, Katarzyna. **Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action**. International Journal of Molecular Sciences (2020).

NITECKA-BUCHTA, Aleksandra; NOWAK-WACHOL, Anna; WACHOL, Kacper; WALCZYNSKA-DRAGON, Karolina; OLCZYK, Paweł; BATORZYNA, Olgierd; KEMPA, Wojciech; BARON, Stefan. **Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial**. Journal of Clinical Medicine (2019).

RUSSO, Ethan. **History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet**. CHEMISTRY & BIODIVERSITY. Vol. 4 (2007).

SCHIFFMAN E; OHRBACH R; TRUELOVE E; LOOK J; ANDERSON G, GOULET JP et al. **Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Groupdagger**. J Oral Facial Pain Headache (2014).

SEXTON, Michelle; CUTTLER, Carrie; FINNELL,John; MISCHLEY, Laurie. **A Cross-Sectional Survey of Medical Cannabis Users: Patterns of Use and Perceived Efficacy**. Cannabis and Cannabinoid Research (2016).

SIEGLING, Angela; HOFMANN, Heiko; MAULER, Frank; VRY, Jean. **Cannabinoid CB (1) receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain.** European Journal of Pharmacology (2001).

TOUITOU, Elka; FABIN, Boris; DANY, Sanda; ALMOG, Shlomo. **Transdermal delivery of tetrahydrocannabinol.** International Journal of Pharmaceutics (1998).

WALKER, Michael; HUANG, Susan. **Cannabinoid analgesia.** Pharmacology & Therapeutics (2002).

WIECKIEWICZ, Mieszko; BOENING, Klaus; WILAND, Piotr; SHIAU, Yuh-Yuan; PARADOWSKA-STOLARZ, Anna. **Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders.** The Journal of Headache and Pain (2015).