ISSN 2965-0771

Revista Brasileira de CANNABIS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

DOI: 10.58731/2965-0771.2024.39

TERAPIA CANABINOIDE: MECANISMOS DE ATUAÇÃO NO CONTROLE DA DOR OROFACIAL CRÔNICA

CANNABINOID THERAPY: ACTION MECHANISMS IN THE CONTROL OF CHRONIC OROFACIAL PAIN

Gelson Nycollas de Alcântara Dias [1], Vitor Knop Detoni [2], Ana Luisa Rocha Floriano [3], Lúbia Cerqueira Costa [4], Josemar Parreira Guimarães [5]

[1] *Autor de Correspondência:*
lcantara.nycollas@estudante.ufjf.br; alcantara.nycollas@estudante.ufjf.br

Submetido em 21 de dezembro de 2023
Aceito para publicação em 13 de março de 2024
Publicado em xx de abril de 2024

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

RESUMO

Introdução: Os efeitos alucinógenos e relaxantes da planta *Cannabis sativa* chamam atenção para as possibilidades de aplicação terapêutica há séculos. Atualmente, em território nacional, a planta é regulamentada para fins medicinais pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, viabilizando-a como uma alternativa emergente na terapêutica de diversas condições clínicas, dentre elas, a Dor Orofacial. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão de literatura no período de 2018 a 2023, nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, Periódico CAPES, Scielo e Google acadêmico, utilizando-se os descritores "Cannabis", "Pharmacology", "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" e “Facial Pain". Foram identificados 42 estudos científicos, nos quais, mediante a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 22 foram escolhidos para integrarem a amostragem da presente pesquisa. **Discussão:** Observou-se a redução das Dores Orofaciais crônicas associadas às Desordens Temporomandibulares, além de redução da atividade muscular mastigatória, contribuindo para melhoria da qualidade de vida do paciente. A aplicação transdérmica vem demonstrando ser mais eficiente, além de minimizar reações adversas. Como perspectivas emergentes, cita-se a contribuição de dados científicos relativos ao sistema endocanabinoide, aos matizes farmacológicos, à eficácia terapêutica, à aplicabilidade na Odontologia e ao emprego da Cannabis medicinal no contexto das Dores Orofaciais crônicas. **Conclusão:** Com base na literatura consultada, conclui-se que, embora ainda sejam necessários mais estudos nesse campo, a terapia canabinoide pode ser apontada como uma alternativa terapêutica para o tratamento das dores orofaciais e desordens temporomandibulares a ser considerada.

Palavras-chave: Cannabis; Farmacologia; Dor Orofacial.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

ABSTRACT

Introduction: The hallucinogenic and relaxing effects of the Cannabis sativa plant have drawn attention to the possibilities of therapeutic application for centuries. Currently, in the national territory, the National Health Surveillance Agency regulates the plant for medicinal purposes making the plant viable as an emerging alternative in treating various clinical conditions, including Orofacial Pain. **Methodology:** A literature review was carried out from 2018 to 2023, in the databases PUBMED/MEDLINE, Periódico CAPES, Scielo, and Google Scholar, using the descriptors "Cannabis", "Pharmacology", "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" and "Facial Pain". 42 scientific studies were identified, in which, through the application of inclusion and exclusion criteria, 22 were chosen to integrate the sampling of this research. **Discussion:** A reduction in chronic Orofacial Pain associated with Temporomandibular Disorders was observed, in addition to the reduction of masticatory muscle activity, contributing to improving the patient's quality of life. Transdermal application has proven to be more efficient and minimize adverse reactions. As emerging perspectives, the contribution of scientific data relating to the endocannabinoid system, pharmacological nuances, therapeutic efficacy, applicability in Dentistry and the use of medicinal Cannabis in the context of chronic Orofacial Pain is cited. **Conclusion:** Based on the literature review, it can be concluded that additional studies are required in this field. Cannabinoid therapy presents itself as a potential therapeutic alternative for addressing orofacial pain and temporomandibular disorders.

Keywords: Cannabis; Pharmacology; Facial Pain.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

INTRODUÇÃO

A Cannabis sativa é uma planta herbácea da família das Cannabaceae. Aponta-se que há um número aproximado de 500 diferentes compostos químicos em sua composição, sendo alguns capazes de promover efeitos alucinógenos e relaxantes. O Δ^9−tetrahidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), principais canabinoides presentes em sua composição, vêm chamando atenção para as possibilidades em aplicações terapêuticas[1, 2].

Estudos paleobotânicos apontam que a Cannabis já estava presente como fibras para cordas e redes, alimentos e sementes para óleo, há cerca de 11700 aC[3]. Acredita-se que ela tenha chegado ao Brasil por volta de 1549, trazida pelos escravos, e rapidamente se espalhado. Entretanto, a promulgação de leis proibindo o seu uso e venda em território nacional limitou a sua disseminação como alternativa terapêutica[4]. Atualmente, em meio à difusão da Cannabis medicinal, o seu uso vem sendo elencado como a grande opção terapêutica do século, com seu uso relacionado até mesmo ao combate à dependência às drogas[4]. O ponto de partida para sua regulamentação em território nacional se deu em 2006, com a Lei das Drogas (Lei nº 11.343), a qual previa em seu artigo 2º a autorização do plantio, cultivo e colheita da Cannabis para fins medicinais ou científicos. Em 2014, o Conselho Federal de Medicina aprovou o uso do CBD para o tratamento de epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais em crianças e adolescentes[4]. No ano de 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) retirou o CBD da lista de substâncias proibidas, passando a integrar a lista C1 da Portaria 344/98, tornando-se uma substância controlada[5,6]. Em 2019, a ANVISA publicou a RDC nº 327, dispondo sobre procedimentos para concessão da autorização sanitária para fabricação e importação da Cannabis, e estabelecendo requisitos para a sua comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização dos seus produtos para uso humano com fins medicinais[4].

Em paralelo, na Odontologia, as Dores Orofaciais (DOF), incluindo dores agudas, como as endodônticas, periodontais e pós-cirúrgicas; e dores crônicas, como é o caso das relacionadas às Desordens Temporomandibulares (DTM), musculares e articulares, além de dores crônicas de origem neuropática, como na neuralgia do trigêmeo, tem como abordagem o tratamento farmacológico e complementar, sendo os bioativos da Cannabis uma alternativa emergente para o controle desse tipo de dor[7, 8].

O foco exclusivo em queixas somáticas e negligência da avaliação psicossocial, a variabilidade de resposta de um fármaco por diferentes pacientes e os seus efeitos adversos são fatores contribuintes na dificuldade de tratamento das DOF de um modo geral, incluindo as DTM[9].

Nessa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura de modo a elucidar as características da terapia canabinoide, verificando a sua atuação como uma terapêutica emergente nas dores Orofaciais crônicas.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura dos últimos cinco anos nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, Periódico CAPES, Scielo e Google acadêmico, utilizando-se os descritores "Cannabis", "Pharmacology", "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" e “Facial Pain". Em princípio foram levantados 42 artigos e, dentre esses, 22 foram selecionados para compor a amostra do estudo. A seleção de estudos teve como critérios de inclusão: artigos com texto completo disponíveis, nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2018 e 2023, com exceção de um ensaio clínico de 2010, que se fez necessário devido à relevância de seu conteúdo. Os critérios de exclusão consistiram em artigos que não versavam sobre a temática e duplicatas.

DISCUSSÃO

Sistema Endocanabinoide

O mecanismo de ação dos canabinoides baseia-se na interação desses compostos com o organismo humano, que se dá por intermédio do sistema endocanabinoide (SEC)[1]. O SEC é determinante no processo de homeostasia e fisiologia, bem como na modulação da dor e no processo inflamatório, sendo composto por canabinoides, que podem ser endógenos, fitocanabinoides ou sintéticos, enzimas (síntese e degradação) e receptores amplamente distribuídos[9]. Seus principais receptores são o CB1, altamente expresso em neurônios pré-sinápticos, medula espinhal e gânglio da raiz dorsal, e o CB2, presentes principalmente no sistema imunológico e suas estruturas. Esses receptores, acoplados à proteína G, são ativados fisiologicamente por endocanabinoides, que também se ligam a receptores não canabinoides, como o receptor de vaniloides tipo 1 (TRPV1) envolvidos na regulação sináptica associada a modulação da nocicepção e inflamação[2]. Os endocanabinoides são produzidos sob demanda e liberados pelos neurônios pós-sinápticos, sendo degradados por enzimas após desempenharem funções de sinalização[9].

Os receptores CB1, além das demais regiões, podem ser encontrados no córtex pré-frontal, relacionando-se com a via descendente de modulação da

dor e na percepção da dor. Desse modo, os canabinoides podem atuar tanto perifericamente, quanto em mecanismo da analgesia central[9].

O mecanismo do SEC tem como base modular a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, a partir de uma sinalização retrógrada. Nesse sentido, a liberação de neurotransmissores pelos neurônios pré-sinápticos resulta na sintetização e liberação de endocanabinoides locais pelos neurônios pós-sinápticos, que irão atuar com uma resposta retrógrada ao estímulo, saindo da fenda sináptica e se ligando aos receptores pré-sinápticos causando um *feedback* negativo, regulando, assim, a liberação inicial de neurotransmissores pré-sinápticos, a partir da diminuição de Ca^{2+} e K^{+} , interferindo tanto nos estímulos inibitórios, como nos excitatórios[1, 2].

Ademais, destaca-se a importância de se nortear o estudo do sistema endocanabinoide de forma específica para a região e a condição, ao mesmo tempo em que se devem levar em consideração outros sistemas de neurotransmissão, evitando ou prevendo interações[10].

Aspectos Farmacológicos e Evidências Científicas de Eficácia Terapêutica

A literatura científica relata, com abundância de dados, o uso de medicamentos à base de Cannabis contendo principalmente o canabinoide psicoativo, THC, e o não psicoativo, CBD[11], com seu uso apresentando propriedades analgésicas, neuroprotetora, anticonvulsivante, antiemética e anti-inflamatória[10, 11]. O THC e o CBD apresentam relações antagonistas competitivas entre si; enquanto o THC provoca estados de euforia, o CBD bloqueia reações referentes ao senso de humor[1]. Nesse sentido, o THC é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 no sistema endocanabinoide, enquanto o CBD tem pouca afinidade pelos locais ortostático dos receptores e pode inibir a ligação do THC aos receptores CB1, além de se ligar a outros receptores não canabinoides[11].

A farmacocinética e os efeitos descritos sobre os medicamentos à base de cannabis dependem da sua formulação e da via de administração. Desse modo, a distribuição desses medicamentos acontece de maneira rápida nos órgãos bem vascularizados, podendo ser afetada pelo tamanho corporal do paciente e pelos estados de doença; enquanto o metabolismo, tanto do THC, quanto do CBD, é predominantemente hepático, com uma rápida meia-vida plasmática (6 minutos) e uma longa meia-vida de eliminação (22 horas)[11].

No que tange às interações medicamentosas, existe uma potencial interação entre THC, CBD e outras drogas, via inibição ou indução de enzimas[11]. Devido às suas propriedades de sedação, interações medicamentosas podem ser significativas quando administradas junto a

medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central, com quadros de fadiga e sonolência associados ao CBD, o que deve ser analisado principalmente em pacientes idosos[2, 11]. Entende-se que devido à natureza lipofílica dos canabinoides, a via de administração mais adequada é a transdérmica, reduzindo os efeitos adversos e melhorando a eficácia e segurança para o paciente[12].

As contraindicações da terapia incluem mulheres grávidas e doenças psiquiátricas, cardiovasculares, renais ou hepáticas significativas[2, 11]. Os efeitos adversos são normalmente dependentes da dose de THC e se dissipam ao longo do tempo através da tolerância, mas podem ser evitados ou minimizados quando a terapia é iniciada com doses baixas e titulação lenta[2]. Nesse sentido, a literatura aponta que o CBD reduz efeitos psicotrópicos e cardiovasculares quando administrado em associação ao THC. Além disso, formulações com alto teor de THC estão associadas a uma maior gravidade de dependência química[11]. Nesse contexto, o efeito *Entourage*, caracterizado como a sinergia dos compostos da Cannabis, indica maior efeito de fármacos que contenham associação desses compostos[2].

Paralelamente a isso, o uso cotidiano de Cannabis gera baixa tolerância ao organismo humano. Porém, existem relatos de aumento do regime de sono e apetite, déficit psicomotor e diminuição das noções de espaço e tempo. Além disso, o seu consumo elevado pode causar adaptação ao THC e consequente dependência física e psíquica. É importante destacar que o uso isolado de Cannabis tem baixo teor de toxicidade e não resulta em overdose, sendo a dose letal estimada como cerca de 1000 vezes maior que a dose com efeito psicoativo[1].

No que tange às evidências científicas, estudos recentes apontam os canabinoides como uma potencial opção terapêutica para diferentes situações clínicas, dentre elas a cicatrização e regeneração óssea. Um estudo em modelos animais sobre a aplicação do CBD em fraturas indicou melhora na migração de células mesenquimais e subsequente diferenciação osteogênica, melhorando a cura e as propriedades biomecânicas do osso recém-formado[13]. Em outro estudo, randomizado e duplo-cego, observou-se que o tratamento tópico com CBD culminou em melhorias na dor e incapacidade relacionadas à artrite da articulação basal do polegar, de forma estatisticamente significativa, sem eventos adversos[14]. Ademais, os endocanabinoides são apontados como moduladores do medo e da ansiedade através de sua ação nos receptores CB1 localizados na amígdala e no córtex pré-frontal.

Nesse contexto, a literatura demonstra ação dos fitocanabinoides no tratamento de transtorno de ansiedade por meio da elevação na concentração de endocanabinoides a partir da inibição de enzimas, inibição da recaptação de

dopamina e glutamato e efeitos semelhantes aos benzodiazepínicos em receptores gaba, sendo esses uma alternativa na redução de utilização de fármacos convencionais com expressivos efeitos adversos[15]. No entanto, alguns estudos sugerem que as propriedades ansiolíticas do CBD dependem da espécie/estirpe, idade, sexo, doses, via de administração e evolução temporal[16]. Além disso, foi relatado que a aplicação periférica de canabinoides tem potencial de redução na dor muscular mastigatória, o que aponta uma possível linha terapêutica para as DOF e as DTM[2].

Cannabis Medicinal na Odontologia

Com a autorização da Cannabis medicinal no Brasil, seus produtos tornaram-se uma opção farmacológica em crescente exploração, recebendo grande notoriedade na Odontologia[17], com evidências de benefício, principalmente no que tange a pacientes que necessitam de grandes quantidades de fármacos ou que tenham alguma doença hepática, fazendo-se necessária a utilização de medicamentos com baixa toxicidade, como se sugere ser o caso dos à base de Cannabis[18].

Nesse contexto, o fato dos receptores canabinoides CB1 e CB2 virem sendo identificados ao longo do sistema estomatognático, incluindo mucosa bucal, polpa dentária, tecidos periodontais, músculos da mastigação, articulação temporomandibular (ATM), e glândulas salivares, corrobora a aplicação de suas propriedades analgésicas, miorrelaxantes, anti-inflamatórias, ansiolíticas, osteoindutoras e antimicrobianas, além de potencial eficácia sobre a modulação da saliva, controle e inibição de atividade bacteriana cariogênica[17, 18]. Nesse sentido, vê-se o uso do CBD em diversos campos da Odontologia, como Endodontia, Periodontia e Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, além da aplicação em condições inflamatórias, como a mucosite oral[17]. Além disso, dentre suas aplicações, destaca-se a sua potencial ação sobre os músculos mastigatórios e ATM, reduzindo a hiperfunção muscular, dor e inflamações associadas, contribuindo para o tratamento de quadros de DTM.

Paralelamente aos seus benefícios, veem-se indícios de baixa toxicidade e ausência de risco de dependência associado ao CBD, o que contribui para a segurança de seu uso mesmo em casos de superdosagem, além de baixo risco de interações medicamentosas e com efeitos colaterais associados principalmente ao uso de THC em quantidades excessivas[18]. Entretanto, considerando que a RDC 327/2019 da ANVISA limita a 0,2% a presença do THC em medicamentos à base de Cannabis no Brasil[4], tal risco de efeitos colaterais pode vir até mesmo a ser mitigado.

No entanto, apesar do progresso crescente em seu desenvolvimento, ainda há diversas limitações importantes nas evidências sobre a Cannabis

medicinal na Odontologia, principalmente a respeito da falta de padronização em seu emprego prático e a ausência de regulamentação clara para o seu controle da qualidade que, enquanto produto natural, pode sofrer variações de preparação resultantes de diferentes formas de fabricação, extração e plantio, relacionadas a variações ambientais[17].

Cannabis Medicinal na Terapêutica das Dores

A dor crônica é uma condição que apresenta grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, inclusive mais do que outras condições crônicas comuns. Estima-se que sua incidência esteja entre 11% e 40% da população, com até 10% relatando dor de alto impacto e, à medida que a intensidade evolui em adultos mais velhos, observa-se um aumento gradual na mortalidade. Em contrapartida, no geral, apenas uma minoria de pacientes obtém melhorias consideráveis, como redução da intensidade da dor e aumento da função, utilizando os tratamentos farmacológicos convencionais[19]. Nesse sentido, buscam-se evidências que possam corroborar com as existentes, apoiando os medicamentos à base de Cannabis como alternativa ao tratamento das dores crônicas.

Figurando-se como um tipo de dor crônica, a dor neuropática (DN) é descrita pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma “dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial”, e, por vezes, é sentida até mesmo quando não há estímulos nociceptivos aferentes ou estímulos nocivos que são tipicamente interpretados como dor no córtex cerebral. Dentre suas etiologias, cita-se a neuralgia do trigêmeo como a de maior importância odontológica, além de esclerose múltipla, diabetes, câncer, herpes zoster, acidente vascular cerebral, amputação e lesões nervosas traumáticas ou pós-cirúrgicas. Assim, considerando os atuais desafios do seu tratamento, são necessárias soluções mais inovadoras, eficazes e seguras, o que coloca os canabinoides como uma potencial alternativa[20]. Corroborando com tal premissa, a meta-análise de Sainsbury et al.[20] (2021) demonstrou, com relevância estatística, que o uso de CBD e THC promoveu uma redução significativa na intensidade da dor em comparação com o placebo, com 1,756 vezes mais probabilidade de ter uma redução de 30% na dor e 1,422 vezes mais chance de conseguir uma redução de 50% da dor em relação ao placebo. Por sua vez, os pacientes que receberam apenas THC tiveram uma melhora 21% maior na intensidade da dor e tiveram 1,855 vezes mais probabilidade de atingir uma redução de 30% na dor do que o placebo. Entretanto, em contrapartida a tal indício de maior efetividade da administração apenas do THC, tem-se seus supracitados efeitos psicotrópicos[17, 18] e maior risco de efeitos colaterais[18], o que não é desejável.

No estudo clínico de Heineman et al.[14] (2022), por sua vez, 18 participantes com artrite sintomática na articulação basal do polegar foram submetidos ao tratamento tópico com CBD, duas vezes ao dia, por duas semanas. Observaram-se, então, melhorias entre as medidas de resultados relatados pelos pacientes, incluindo Escala Visual Analógica de dor; deficiências do braço, ombro e mão; e pontuações de avaliação numérica de avaliação única, em comparação com o braço de controle durante o período do estudo, identificando, também, parâmetros físicos semelhantes com amplitude de movimento, preensão e força de pinça. Demonstrou-se, assim, com evidências iniciais de curto prazo, que o tratamento com aplicação tópica transdérmica de CBD resultou em uma melhora significativa da dor e incapacidade relacionadas à artrite relatadas pelos pacientes, sem eventos adversos[14].

Em contrapartida, a revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados realizada por Fisher et al.[19] (2021), no intuito de fornecer estimativas da eficácia e dos eventos adversos do uso de canabinoides no tratamento clínico da dor aguda e crônica, encontrou poucos efeitos benéficos dos medicamentos testados. Observou-se, também, que, assim como é esperado de qualquer analgésico conhecido tradicional, é improvável que os canabinoides tenham capacidade de reduzir a dor para todos. Mas, para os que funcionaram, encontraram-se estimativas de redução de cerca de 30% da intensidade da dor. Entretanto, a base de evidências dos ensaios utilizados foi de qualidade baixa ou muito baixa, e sugeriu-se a necessidade de ensaios de alta qualidade para fornecer respostas mais contundentes[19].

Cannabis Medicinal nas Dores Orofaciais e Desordens Temporomandibulares

A neurofisiologia das vias da dor consiste em neurônios aferentes primários, alterações patológicas no gânglio trigêmeo, nociceptores e funções a nível cerebral que controlam a DOF[8]. Paralelamente, as alterações psicossociais influenciam diretamente na intensidade e duração da dor, haja vista que, estudos demonstraram que pacientes com DTM apresentam uma deficiência no estado emocional. Além disso, mediadores inflamatórios desempenham um papel importante na sensibilização da ATM e da musculatura associada[12].

Como supracitado, na Odontologia, o uso da Cannabis medicinal está intimamente relacionado à DOF, incluindo dores agudas, como as endodônticas, periodontais e pós-cirúrgicas; e dores crônicas, como é o caso das relacionadas às DTM, incluindo as musculares e as articulações, além de

dores crônicas de origem neuropática, como na neuralgia do trigêmeo[7]. O manejo da DOF usualmente se dá por meio da administração de fármacos anti-inflamatórios[21], o que também é a conduta não cirúrgica de primeira escolha para as DTM. Nesse sentido, o uso de canabinoides torna-se uma alternativa emergente para o tratamento da DTM, com estudos evidenciando uma redução significativa quanto à atividade muscular e intensidade de dor no músculo masseter[12].

Devido à amplitude da distribuição dos receptores do SEC, no contexto das DTM, destaca-se sua atuação na regulação do metabolismo energético neuronal, através dos receptores CB1, e a regulação da resposta imune com a expressão de receptores CB2 em células hematopoiéticas[2]. Estudos pré-clínicos demonstraram que a ativação de receptores CB1 reduz a resposta nociceptiva na ATM e na região perioral com eficácia analgésica semelhante a outros fármacos como a morfina. Além disso, o efeito ansiolítico do CBD também pode apresentar potencial terapêutico para o bruxismo, corroborando para com o tratamento das DTM[2].

Ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados que compararam os canabinoides, por via oral e transdérmica, com Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE) e placebos na terapêutica da DOF, encontraram que, na administração por via oral, não houve redução estatisticamente significativa da dor, assim como atividade eletromiográfica do músculo masseter, fazendo com que seu efeito fosse semelhante ao do placebo[7, 21], ao passo que se observou uma frequência de efeitos adversos semelhante entre o CBD e o AINE. Entretanto, com a administração transdérmica de CBD demonstrou-se, com relevância estatística, uma redução significativa na dor miofascial e na atividade eletromiográfica do músculo masseter bilateralmente quando comparado ao placebo; além disso, efeitos adversos não foram observados[7]. Nesse sentido, a forma de administração tópica transdérmica do CBD apresenta-se de forma promissora como possivelmente mais eficaz, e infere-se que esse benefício dê-se em virtude da maior biodisponibilidade local, em detrimento do intestino, de receptores CB1/CB2 periféricos, em que se deu a ação dos fármacos canabinoides. Com isso, vislumbra-se um promissor novo caminho para manejo da dor crônica, seja ela orofacial ou não, evitando-se os efeitos adversos relacionados à passagem do medicamento no trato gastrointestinal, especialmente nos casos em que concentrações mais altas de medicamentos fazem-se necessárias[21].

Além disso, o ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo de Nitecka-Buchta[22] et al. (2019) também corrobora com tais fatos, tendo submetido 60 pacientes com DTM à aplicação transdérmica de CBD por 14 dias, e observou-se expressiva diminuição de 70,2% na intensidade da dor pela Escala Visual Analógica, enquanto o placebo apresentou redução de

9,81%. Paralelamente, o CBD provocou uma diminuição significativa na atividade eletromiográfica (EMG) do masseter, sendo de 11% no lado direito e 12,6% no esquerdo, enquanto com placebo a atividade EMG do masseter foi de 0,23% no lado direito e 3,3% no esquerdo. Assim, apontou-se que embora haja a necessidade de mais pesquisas neste campo, o CBD deve ser considerado como uma terapia dos músculos mastigatórios em pacientes com DTM, visando-se à melhora na atividade EMG e intensidade da dor miofascial[22].

Outro estudo semelhante, por sua vez, apresentou benefício do uso de um canabinoide sintético no controle da dor, com redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) de sua intensidade, atuando também na redução da ansiedade e no aumento da qualidade de vida de pacientes com fibromialgia. Tal estudo, apesar de abordar pacientes com condições clínicas distintas dos com DTM, permite vislumbrar um possível paralelo, já que ambas as doenças apresentam-se como mialgia combinada a artralgia, gerando dor crônica[7]. Nessa mesma linha, estudos recentes em modelos animais sobre a aplicação terapêutica do CBD em fraturas mostrou evidências de sua ação indutora de neoformação óssea, melhorando a cura e as propriedades biomecânicas do osso recém-formado[13], o que, embora ainda de forma incipiente, permite vislumbrar um potencial terapêutico para degenerações ósseas condilares em pacientes com DTM. Além disso, outros estudos analisaram os canabinoides como terapêutica para as cefaleias, sugerindo uma redução da intensidade da dor e frequência de enxaquecas e cefaleia por uso excessivo de medicamentos, na qual se observou uma melhora significativa da dor, diminuição do uso de analgésicos e aumento da qualidade de vida desses pacientes; as evidências clínicas, entretanto, ainda são limitadas. Nesse mesmo sentido, outro estudo semelhante investigou o impacto de um medicamento canabinoide natural em pacientes com artrite reumatoide, observando redução da intensidade da dor em repouso e movimento, além de consequente aumento da qualidade do sono desses pacientes; o que também permite traçar um paralelo com a DTM, visto que ambas as patologias relacionam-se com dor inflamatória articular[7].

CONCLUSÃO

Com base na literatura consultada, observa-se que os estudos recentes apontam o CBD como uma opção terapêutica promissora no controle da Dor Orofacial crônica, com efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e miorrelaxantes importantes, sem eventos adversos. A administração tópica transdérmica mostrou-se mais eficaz do que a administração por via oral, indicando que esse

pode ser o início de um protocolo clínico a ser seguido para o uso dos canabinoides na Odontologia.

Entretanto, embora existam evidências que apoiam o uso de medicamentos à base Cannabis de forma mais sólida no contexto médico, mais ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo são necessários para se evidenciar sua eficácia, segurança e aplicabilidade na Odontologia, visando-se, também, estabelecer um protocolo clínico a ser seguido com doses efetivas, via de administração e tempo de tratamento.

Observa-se, também, uma tendência de melhoria dos parâmetros legislativos da regulamentação do uso da Cannabis medicinal no Brasil, e espera-se uma maior integração com o Sistema Único de Saúde no futuro.

Por fim, conclui-se que embora ainda sejam necessários mais estudos nesse campo, a terapia canabinoide pode ser apontada como uma alternativa terapêutica para o manejo das dores orofaciais crônicas a ser considerada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sá LFR de, Junior GM, Bottino AG de O, Moraes PR de, Corrêa TH do A. Benefícios terapêuticos da Cannabis sativa: aspectos legais e farmacológicos. Revista Transformar. 2020; 14(1):509–527.

2. Tanganeli JPC, Haddad DS, Rode S de M, Tambeli CH, Grossmann E. O sistema endocanabinoide e as dores orofaciais: atualidades e perspectivas. BrJP. 2023; 6(s2).

3. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. Cannabinoids. 2020; 22(3):223–228.

4. Martins DA, Posso IP. Current legislation on medical cannabis. History, movements, trends and counter-tendencies, in the Brazilian territory. BrJP. 2023; 6:75–79.

5. Nascimento AGTP, Dalcin MF. Uso terapêutico da Cannabis sativa: uma breve revisão. BJSCR. 2019; 27(2):164–169.

6. Gabardo E, Cabral RM. Autorização para uso de medicamentos com princípios ativos proscritos no Brasil. Investig. Const. 2020; 7(2):473-515.

7. Grossman S, Tan H, Gadiwalla Y. Cannabis and orofacial pain: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg. 2022; 60(5):e677-e690.

8. Crescente G, Minervini G, Spagnuolo C, Moccia S. Cannabis Bioactive Compound-Based Formulations: New Perspectives for the Management of Orofacial Pain. Molecules. 2022; 28(1):106.

9. Tambeli CH, Martins GA, Barbosa SL, Machado TT. Abordagem integrativa do uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais. BrJP. 2023;6(s1).

10. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. Int J Mol Sci. 2018; 19(3): 833.

11. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol. 2018;

84(11):2477-2482.

12. Pereira S, Pereira BA, Paiva FF. O conhecimento da prescrição e o papel farmacológico em disfunção temporomandibular para os cirurgiões-dentistas: revisão de literatura. BrJP. 2023; 1;6(1).

13. Raphael-Mizrahi B, Gabet Y. The Cannabinoids Effect on Bone Formation and Bone Healing. Curr Osteoporos Rep. 2020;18(5):433-438.

14. Heineman JT, Forster GL, Stephens KL, Cottler PS, Timko MP, DeGeorge BR Jr. A Randomized Controlled Trial of Topical Cannabidiol for the Treatment of Thumb Basal Joint Arthritis. J Hand Surg Am. 2022; 47(7):611-620.

15. Berger M, Amminger GP, McGregor IS. Medicinal cannabis for the treatment of anxiety disorders. Australian Journal of General Practice. 2022; 51(8):586–592.

16. García-Gutiérrez MS, 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. 2020; 19;10(11):1575.

17. Bellocchio L, Patano A, Inchingolo AD, Inchingolo F, Dipalma G, Isacco CG,et al. Cannabidiol for Oral Health: A New Promising Therapeutical Tool in Dentistry. Int. J. Mol. Ciências. 2023; 24(11):9693.
18. Pereira EM, Teixeira GB. O uso terapêutico da Cannabis na odontologia. REASE. 2023; 9(10):5201-5215.

19. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. Pain. 2021; 1;162(Suppl 1):S45-S66.

20. Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH, Padilla M, Enciso R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. J Dent Anesth Pain Med. 2021; 21(6):479-506.

21. Votrubec C, Tran P, Lei A, Brunet Z, Bean L, Olsen BW, et al. Cannabinoid therapeutics in orofacial pain management: a systematic review. Aust Dent J. 2022; 67(4):314-327.

22. Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, Walczyńska-Dragon K, Olczyk P, Batoryna O, et al. Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. J Clin Med. 2019; 6;8(11):1886.