

A UTILIZAÇÃO DA CANNABIS NAS DORES CRÔNICAS OROFACIAIS: REVISÃO INTEGRATIVA

Yan Alves Martins

Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro

Yan1234alves@gmail.com

Kadidja Caludia maia e Machado

Docente - Centro Universitário Fametro – Unifametro

kadidja.machado@professor.unifametro.edu.br

Área Temática: Ensino, Pesquisa e Extensão em Educação

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Encontro Científico: X Encontro de Iniciação à Pesquisa

RESUMO

Introdução: O uso de cannabis medicinal e canabinóides aumentou em todo o mundo nos últimos anos, tanto a cannabis natural como a sintética com produtos para uso medicinal têm ganhado cada vez mais atenção em todo o mundo devido ao crescimento de evidências que apoiam seu uso no alívio da dor inflamatória crônica e neuropática associada com uma variedade de condições. A dor é uma das indicações mais comuns para o uso medicinal da Cannabis, e há dados que comprovam sua eficácia **Objetivo:** Descrever a utilização da cannabis nas dores crônicas orofaciais. **Métodos:** Realizou-se um levantamento bibliográfico realizado no mês de outubro de 2022, utilizando as bases de dados Pubmed e Scielo, com as seguintes palavras-chave: “Cannabinoid Receptor“, ”Chronic Pain” e “Cannabis”, e os termos correspondentes em português, sendo selecionados 11 estudos **Resultados:** Além da região orofacial, há uma vasta soma de pesquisas que tiram várias conclusões sobre o impacto da cannabis e seus medicamentos de base natural e sintética na dor crônica de etiologias múltiplas. Muitos autores encontraram evidências para apoiar o uso desses produtos como opções de tratamento razoáveis para fornecer alívio da dor para aqueles que sofrem inteiramente de doenças crônicas, dor neuropática, não oncológica, dor nociceptiva, ou ambas. **Considerações finais:** há uma riqueza de alta qualidade evidências que apoiam seu uso no tratamento de condições de dor crônica nociceptiva e neuropática em outras áreas. Entretanto, pesquisas são necessárias para explorar e fundamentar o papel terapêutico da cannabis no contexto da dor e inflamação orofacial. **Palavras-chave:** Cannabis; Dor crônica; Receptor de canabinóides

INTRODUÇÃO

A dor crônica é definida como dor recorrente ou constante que dura ou se repete por mais de três meses e pode resultar em incapacidade, sofrimento e perturbação física. A dor crônica atinge 20% da população, sendo as desordens musculoesqueléticas as causas mais comuns. A Classificação Internacional de Doenças (CID-11) desenvolveu uma classificação da dor crônica em sete categorias diferentes: dor crônica primária, dor crônica relacionada ao

câncer, dor crônica pós-cirúrgica ou pós-traumática, dor neuropática crônica, dor crônica de cabeça secundária ou dor orofacial, dor visceral secundária crônica e dor crônica secundária musculoesquelética. Agora é mais amplamente aceito que a dor crônica é sua própria doença entidade e não apenas o resultado de uma doença ou lesão. As causas da dor crônica são multifacetada, também deve se considerar os fatores biopsicossociais coexistentes, como características comportamentais e emocionais do paciente, fatores socioeconômicos e qualidade de vida.(URITS *et al* 2020)

O uso de cannabis medicinal e canabinóides aumentou em todo o mundo nos últimos anos, tanto a cannabis natural como a sintética com produtos para uso medicinal têm ganhado cada vez mais atenção em todo o mundo devido ao crescimento de evidências que apoiam seu uso no alívio da dor inflamatória crônica e neuropática associada com uma variedade de condições. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022)

Cannabis sativa, uma planta conhecida mais comumente como maconha, tornou-se amplamente popular devido aos seus estados psicológicos e eufóricos induzidos em um indivíduo que ingere ou fuma a planta (WATKINS, 2019). Após a identificação da estrutura do tetrahydrocannabinol (THC), o principal ingrediente psicotrópico da cannabis e a identificação e clonagem de um receptor canabinóide (CB) no final dos anos 1980 e início dos anos 1990, a anandamida (araquidonoiletanolamida, AEA), foi identificada como um ligante endógeno do receptor CB em 1992 seguido por 2- araquidonoil glicerol (2-AG) em 1995. Desde então, um esforço científico maciço delineou o sistema endocanabinóide (SEC) e como ele pode ser modulado farmacologicamente. (FOWLER, 2021)

Os organismos vivos também sintetizam biologicamente seus próprios canabinóides, chamados endocanabinóides, que interagem com o sistema endocanabinóide do organismo. O SEC regula os hormônios associados às funções reprodutivas e ao estresse, e está localizado no cérebro, sistema endócrino e tecidos imunológicos. Para atingir essas funções, análogos estruturais não naturais de endo e fitocanabinóides, conhecidos como canabinóides sintéticos, são produzidos em laboratórios para interagir e regular esse sistema. O SEC inclui dois receptores canabinóides endógenos, CB1 e CB2. (WATKINS, 2019)

A cannabis contém mais de 500 compostos, com mais de 100 classificados como canabinóides. Dois canabinóides são de interesse médico significativo: delta tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), são classificados como fitocanabinóides, uma vez que ocorrem naturalmente da planta Cannabis (WATKINS, 2019). THC é o principal

componente ativo da cannabis, contribuindo com propriedades psicoativas e analgésicas, o CBD também tem um impacto na dor e exibe propriedades anti-inflamatórias. A cannabis medicinal pode ser administrada através de muitas modalidades, incluindo cápsulas orais ou retais, adesivos transdérmicos, sprays oromucosal ou dérmicos e através de vaporização ou fumo. O mecanismo de administração afeta a biodisponibilidade dos canabinóides e o efeito consequente no paciente. O consumo intrapulmonar produz um início mais rápido e maior biodisponibilidade sistêmica, assim como é o uso transdérmico com o efeito metabólico de primeira passagem associado à via oral é evitado. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022)

Os canabinóides sintéticos também estão disponíveis em alguns países e podem ser amplamente categorizados em grupos, dependendo de suas semelhanças estruturais com os canabinóides naturais e suas relações com os receptores canabinóides. Os medicamentos à base de cannabis, sejam fitocannabinóides como cannabis herbácea (haxixe, maconha), canabinóides derivados de plantas (dronabinol; THC/CBD = nabiximol), (sintéticos) análogos de canabinóides (por exemplo, levonantradol, nabilona) ou drogas sintéticas que manipulam o sistema endocanabinoide, em qualquer dose e por qualquer via. (HÄUSER; PETZKE ; FITZCHARLES, 2017)

Pacientes frequentemente se apresentam a profissionais médicos e odontológicos com várias etiologias de dor orofacial que inclui dor aguda (por exemplo, pulpíte, periodontite apical, dor cirúrgica pós-operatória), dor crônica condições (por exemplo, distúrbios da articulação temporomandibular (DTM), e dor neuropática (por exemplo, neuralgia do trigêmeo, síndrome da boca ardente), entre outras. Considerando o rápido avanço da aceitação global da cannabis medicinal, reconhecemos a necessidade de explorar a base de evidências sobre os efeitos terapêuticos dos produtos à base de cannabis na região orofacial. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022). A dor é uma das indicações mais comuns para o uso medicinal da Cannabis, e há dados que comprovam sua eficácia e seu potencial como abordagem poupadora de opióides. (JANSEN *et al.*, 2019)

Tendo em vista a crescente popularidade desses produtos tanto na área médica, odontológica quanto em campos comerciais, essa revisão tem o objetivo de descrever a utilização da cannabis nas dores crônicas orofaciais.

METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na qual a estratégia metodológica permite “a síntese e análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema

investigado” (Botelho; Cunha; Macedo, 2011)

O levantamento bibliográfico foi realizado no mês de outubro de 2022, utilizando as bases de dados Pubmed e Scielo, com as seguintes palavras-chave: “Cannabinoid Receptor”, “Chronic Pain” e “Cannabis” e os termos correspondentes em português.

Os critérios de inclusão dos artigos para esta revisão de literatura foram: produções bibliográficas na língua portuguesa, inglesa e espanhola, sendo esses estudos publicados no período entre 2017 e 2022, artigos dos últimos 5 anos, assim como estudos clínicos, originais e revisões de literatura relacionados utilização da toxina botulínica. Já os critérios de exclusão foram: estudos não pertinentes ao tema ou sem direcionamento específico, além de teses, dissertações e monografias (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de elegibilidade na seleção dos artigos para a revisão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Artigos publicados nos últimos 5 anos	Estudos que não fossem pertinentes ao tema
Artigos em inglês, português e espanhol	Teses
Estudos clínicos	Dissertações
Revisões de literatura	Monografias

Fonte: Autores

Após realizar a busca nas bases de dados utilizadas para a pesquisa, foram encontrados 136 resultados. Inicialmente, foi realizado a aplicação dos critérios de inclusão a leitura dos títulos e resumos, respeitando-se os critérios de seleção para a exclusão de artigos que não fossem diretamente pertinentes ao tema. Foram selecionando 23 estudos para uma análise mais detalhada, na qual após a avaliação do texto completo foram excluídos 12 artigos, restando 11 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Além da região orofacial, há uma vasta soma de pesquisas que tiram várias conclusões sobre o impacto da cannabis e seus medicamentos de base natural e sintética na dor crônica de etiologias múltiplas. Muitos autores encontraram evidências para apoiar o uso desses produtos como opções de tratamento razoáveis para fornecer alívio da dor para aqueles que sofrem inteiramente de doenças crônicas, dor neuropática, não oncológica, dor nociceptiva, ou ambas. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022). Evidências demonstram benefício da

cannabis na esclerose múltipla, dor neuropática crônica, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, epilepsia pediátrica resistente, ansiedade e insônia (VICKERY; FINCH, 2020).

Kosiba et al. (2019 apud GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022) examinou os motivos relatados pelos pacientes para o uso de cannabis medicinal e descobriram que entre 6.665 participantes de mais de 30 países, 67% relataram usá-lo para analgesia. Medicamentos à base de cannabis, sem dúvida, enriquecem as possibilidades de tratamento medicamentoso de condições de dor crônica. (HÄUSER; PETZKE; FITZCHARLES, 2017)

O THC é o principal componente psicoativo da cannabis, o CBD é o principal componente não psicoativo. O canabidiol tem sido atribuído a efeitos analgésicos, antioxidantes, propriedades anti-Inflamatórias, anticonvulsivantes e ansiolíticas. Combinado com recentes evidências de um bom perfil de segurança, o canabidiol é um candidato promissor para o futuro do manejo da dor crônica. A falta de psicoatividade do canabidiol é secundária à sua afinidade de ligação mínima ao CB1 receptores. Na presença de THC, o CBD também pode funcionar como um agente negativo não competitivo modulador alostérico, o receptor CB1, antagonizando o efeito psicoativo do THC, e melhorando a tolerabilidade do uso concomitante de THC. Na dor crônica, os efeitos analgésicos do CBD vêm de um mecanismo independente de THC por meio de múltiplos receptores não canabinóides e canais iônicos (URITS *et al* 2020).

O CBD também funciona como um supressor da Imunidade mediada por células e humoral. Embora o mecanismo de como o CBD tem como alvo a resposta inflamatória ainda seja desconhecido, é sabe-se que o CBD diminui a migração microglial e de macrófagos, o que pode desempenhar um papel no tratamento de doenças inflamatórias, como esclerose múltipla, câncer, diabetes e doenças neuropáticas (URITS *et al* 2020).

O estudo de Nitecka-Buchta et al. (2019 apud GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022) avaliou o efeito miorrelaxante da aplicação transdérmica de canabidiol em pacientes com DTM. foi o primeiro deste tipo e ao mesmo tempo que demonstra que a formulação de CBD reduziu a atividade muscular eletromiográficas e a intensidade da dor nos músculos masseteres dos pacientes envolvidos no estudo, o tamanho da amostra e o período de andamento são limitados e ainda pesquisas são necessária neste campo. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022)

Os canabinóides demonstraram ter uma qualidade moduladora da inflamação nas células imunes. Tem sido sugerido que seu uso pode ter um efeito terapêutico benéfico que pode ser útil no tratamento futuro dessas doenças. Um estudo descobriu que o líquido sinovial

de pacientes com artrite reumatóide (AR) e osteoartrite contém CB1, CB2 ao contrário de pacientes saudáveis. Em outro estudo, o uso de um canabinóide sintético demonstrou uma atenuação na produção das citocinas inflamatórias interleucina (IL)-6 e IL-8 no tecido sinovial de pacientes com AR. (RUBINSTEIN, 2022)

Skrabek et al. (2008 apud GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo investigando o benefício de Nabilone na redução da dor e melhora da qualidade de vida em 40 pacientes com fibromialgia. O grupo Nabilone relatou uma diminuição significativa na intensidade da dor, ansiedade e impacto que a fibromialgia teve em suas vidas. Esse achado em relação à fibromialgia pode se aplicar da mesma forma a DTM, pois apesar de serem condições clinicamente distintas, ambas são distúrbios de dor crônica caracterizadas por uma combinação de mialgia e artralgia.

McDonaugh et al. (2014 apud GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022) investigou o papel potencial dos canabinóides no tratamento dos sintomas de dor orofacial neuropática (DON), incluindo neuralgia do trigêmeo, dor facial idiopática persistente, síndrome da boca ardente e neuralgia pós-herpética. Considerando o papel estabelecido do sistema endocanabinóide na analgesia e evidência de atividade canabinóide na fisiopatologia dos mecanismos envolvidos nos distúrbios DON, os autores concluem que os canabinóides têm um efeito terapêutico nessas condições. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022)

Há evidências que sugerem uma ligação entre o consumo repetido de produtos naturais e sintéticos canabinóides e efeitos adversos psicológicos e físicos, como estados psicóticos, distúrbios cognitivos, sintomas cardiovasculares e gastrointestinais, entre outros. Há preocupações de que certos canabinóides possam ser contraproducentes no tratamento de transtornos psiquiátricos devido às propriedades pró psicóticas e ansiogênicas do THC. (GROSSMAN; TAN; GADIWALLA, 2022) A segurança geral e os eventos adversos dos produtos com cannabis, bem como o potencial medicamento-droga interações, precisam ser consideradas ao prescrever. (URITS *et al* 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de produtos à base de cannabis em cuidados de saúde permanece controverso e em sua fase inicial. Parece haver um estigma social associado ao uso de cannabis e seus derivados para uso medicinal, embora este ponto de vista possa estar evoluindo lentamente. Há uma escassez de literatura sobre os efeitos de produtos à base de cannabis na região orofacial; no entanto, existe uma riqueza de alta qualidade evidências que apoiam seu uso no tratamento

de condições de dor crônica nociceptiva e neuropática em outras áreas. Entretanto, pesquisas são necessárias para explorar e fundamentar o papel terapêutico da cannabis no contexto da dor e inflamação orofacial. À medida que as evidências que apoiam seu uso se expandem, profissionais médicos e odontológicos devem estar atentos aos resultados e mudanças na legislação que podem impactar e potencialmente beneficiar seus pacientes.

REFERÊNCIAS

BOTELHO, L.L.; CUNHA, C.C.A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão Soc (Online)*, v. 5, n. 11, p. 121-36, 2011.

GROSSMAN, S.; TAN, H.; GADIWALLA, Y. Cannabis and orofacial pain: a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 60, n. 5, p. e677–e690, 2022.

HÄUSER, W.; PETZKE, F.; FITZCHARLES, M.A. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *European Journal of Pain*, v. 22, n. 3, p. 455–470, 2017.

URITS, I. *et al.* Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, v. 34, n. 3, p. 463–477, 2020.

NUTT, D. J. *et al.* A Multicriteria Decision Analysis Comparing Pharmacotherapy for Chronic Neuropathic Pain, Including Cannabinoids and Cannabis-Based Medical Products. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 7, n. 4, p. 482–500, 2022.

O'BRIEN, M. ; MCDUGALL, J. J. **Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids.** *Current Opinion in Pharmacology*, v. 40, p. 104–109, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635215/>>. Acesso em: 9 out. 2022.

RUBINSTEIN. **Cannabis and Autoimmune Diseases.** *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, v. 24, n. 6, 2022.

FOWLER, C. J. **The endocannabinoid system – current implications for drug development.** *Journal of Internal Medicine*, 2021.

BOEHNKE, K. F. *et al.* **Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey.** *The Journal of Pain*, v. 22, n. 5, p. 556–566, 2021.

JANSEN, C. *et al.* **Myrcene and terpene regulation of TRPV1.** *Channels*, v. 13, n. 1, p. 344–366, 2019.

WATKINS, A. R. **Cannabinoid interactions with ion channels and receptors.** *Channels*, v. 13, n. 1, p. 162–167, 2019.

VICKERY, A. W. ; FINCH, P. M. **Cannabis: are there any benefits?** *Internal Medicine Journal*, v. 50, n. 11, p. 1326–1332, 2020.