

O USO DO CANABIDIOL NA DOR OROFACIAL – UMA REVISÃO

THE USE OF CANNABIDIOL IN OROFACIAL PAIN – A REVIEW

Ana Carolina Dias Vieira Santos

Graduanda do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José

Raphael Manffrenatti Rodrigues

Graduanda do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José - Bolsista do Programa de Iniciação à Pesquisa da UNISJ.

Mônica Mühlbauer

Doutora pela UFRJ. Docente do Centro Universitário São José

RESUMO

É notória a dificuldade do tratamento da dor orofacial na odontologia, portanto, foi necessária a abordagem, visando a saúde e o bem estar dos pacientes de forma mais ampla, surgindo então, o uso do canabidiol como coadjuvante nas abordagens farmacológicas. Entretanto, o uso desses coadjuvantes em doenças inflamatórias é subestimado devido à falta de conhecimento científico do sistema endocanabinoide como participante ativo. Portanto, o objetivo desse estudo é analisar os efeitos anti-inflamatórios do canabidiol nos sistemas fisiológicos, permitindo assim, a redução do uso de fármacos analgésicos para as dores orofaciais,

Palavras-chave: odontologia, canabidiol e dor orofacial

ABSTRACT

The difficulty of treating orofacial pain in dentistry is notorious, therefore, the approach was necessary, aiming at the health and well-being of patients in a broader way, resulting in the use of cannabidiol as an adjunct in pharmacological approaches. However, the use of these adjuvants in inflammatory diseases is underestimated due to the lack of scientific knowledge of the endocannabinoid system as an active participant. Therefore, the objective of this study is to analyze the anti-inflammatory effects of cannabidiol on physiological systems, thus allowing the reduction of the use of analgesic drugs for orofacial pain,

Keywords: dentistry, cannabidiol and orofacial pain

INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”, ou seja, a dor é uma percepção desagradável associada à ativação da via nociceptiva, onde é responsável pela discriminação da intensidade, localização e duração do estímulo nociceptivo no córtex somatossensorial (RAJA SN et al., 2020; TAMBELI CH et al., 2023).

A dor crônica está associada a alterações mal-adaptativas no sistema nervoso, onde a dor é influenciada por fatores psicológicos, cognitivos, comportamentais, sociais e neurofisiológicos (NIJS J et al., 2013; GRAVEN NIELSEN T, ARENDT NIELSEN L; 2010).

As dores orofaciais crônicas são de difícil manejo terapêutico. Na prática odontológica diversas estratégias são adotadas para gerenciar essa dor, incluindo técnicas de diagnóstico preciso, terapias medicamentosas, intervenções não farmacológicas como fisioterapia e exercícios de relaxamento e, até mesmo, procedimentos cirúrgicos, quando indicados (DALEWSK et al., 2019).

Além disso, o bem-estar emocional e psicológico do paciente, integrando tratamentos para reduzir o estresse e a ansiedade, podem contribuir para a redução da dor. O manejo eficaz da dor orofacial visa não apenas aliviar o desconforto imediato do paciente, mas também busca abordar as causas subjacentes e promover uma melhor qualidade de vida a longo prazo. (PEIXOTO LSF et al., 2020).

Dentre os insucessos terapêuticos, tem-se o foco exclusivo em queixas somáticas e negligência da avaliação psicossocial, dificuldade de titulação, os efeitos adversos, como por exemplo, ganho de peso, diminuição da libido e a necessidade de mudança de hábitos pelo paciente (TÜRKP JC, 2017).

Nesse sentido, tratamentos farmacológicos que minimizem os efeitos adversos têm se tornado uma busca constante. Dentre tantos medicamentos utilizados, o canabidiol (CDB) surgiu como uma opção terapêutica promissora para o tratamento da dor orofacial.

Logo, é de suma importância compreender e relatar a utilização do canabidiol como opção terapêutica na dor orofacial, visando a melhora e o bem-estar do paciente de forma segura e eficaz.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- Dor Orofacial:

De acordo com a International Association for the Study of Pain, a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável. Para a classificação da dor podem ser considerados os aspectos físicos, químicos, subjetivos e psicológicos

envolvidos no processo doloroso e esses aspectos são cruciais para a compreensão e melhor indicação de um possível tratamento (IASP, 1994).

A dor orofacial pode alterar as funções estomatognáticas e, uma vez comprometida uma ou mais funções estomatognáticas, pode ocorrer a falta de homeostasia em todo o sistema. Caso o indivíduo venha a cursar com dor em região orofacial, ela pode limitar a motricidade orofacial em funções como mastigação, deglutição e fala, além da higiene oral (VAN DER MOLEN L et al., 2013; Rao SD et al., 2016).

Em contrapartida, as alterações de funções estomatognáticas podem causar patologias, as quais alteram estruturas anatomofuncionais, como por exemplo, os tumores localizados na cavidade bucal, sejam na maxila, mandíbula, bochecha, orofaringe, nasofaringe, glândulas salivares ou orelha, que aumentarão o risco do paciente desenvolver dor orofacial (LEONCINI E, et al., 2013).

Logo, dependendo do tipo e do impacto que o paciente desempenhe na região facial, a dor pode dificultar até mesmo o diagnóstico preciso. Além disso, mudanças nas condições e funções orais podem levar à desnutrição e falta de energia, doença periodontal crônica e até prejuízos na integridade dentária, com risco de osteorradionecrose da mandíbula, o que afeta a qualidade de vida do paciente (LEONCINI E. et al., 2014; VAN DER MOLEN L, 2013; SHIH YH. et al., 2019; KING SN. Et al., 2016).

Nesse aspecto, o manejo eficaz da dor orofacial é de fundamental importância, não apenas para aliviar o desconforto imediato do paciente, mas também para promover uma melhor qualidade de vida. Diversos tratamentos não farmacológicos e farmacológicos são utilizados com esse objetivo, porém tanto o insucesso terapêutico como os efeitos adversos concomitantes geram a necessidade de novas terapias. Dessa forma, uma busca constante por tratamentos farmacológicos eficazes e que minimizem os efeitos adversos têm se tornado uma busca incessante.

Corroborando essa busca, o canabidiol (CDB), um fitocanabinóide da planta *Cannabis sativa*, têm-se mostrado como uma opção terapêutica promissora para o tratamento da dor orofacial.

- *Cannabis sativa*:

Os primeiros registros do uso medicinal da planta *Cannabis* apareceram na China, Egito e Grécia, e mais tarde no Império Romano (CROCQ MA, 2023). O seu uso medicinal foi descrito mais detalhadamente na literatura médica ayurvédica indiana desde 900 a.C, entre os séculos I e II, pelos médicos gregos Clausius Galen (131-201 d.C.) e Pendanius Dioscorides (40-90 d.C.), descrevendo suas possíveis indicações medicinais (MARINHO AMDN, NETO RWGDS, 2023).

O primeiro relatório científico sobre a *Cannabis* foi publicado apenas em 1839, na Europa, pelo médico irlandês William O' Shaughnessy. Este relatório forneceu evidências da eficácia terapêutica e segurança do uso da planta, tornando-se fundamental para estabelecer as bases para a pesquisa e seu uso na terapêutica (MARINHO AMDN, NETO RWGDS, 2023).

O gênero da planta *Cannabis*, membro da família *Cannabaceae*, possui três espécies primárias distintas, variando seus constituintes bioquímicos: *C. sativa* (Cs), *C. indica* e *C. ruderalis*, porém é a *Cannabis sativa* que contém maior quantidade de fitocanabinóides e é a mais estudada (MARINHO AMDN, NETO RWGDS, 2023).

No atual momento, existem três tipos de canabinóides: endocanabinóides que são produzidos de forma endógena; os fitocanabinóides, produzidos pela planta *Cannabis* e os canabinóides sintéticos, sintetizados em laboratório (TAMBELI CH et al., 2023).

O papel do endocanabinóide é determinante na modulação da dor e da inflamação, fazendo também a manutenção de uma série de funções homeostáticas e fisiológicas, como por exemplo, a temperatura, cognição, processamento emocional, modulação das respostas inflamatórias e imunológicas (PERTWEE RG, 2005; PACHER P, BÁTKAI S, KUNOS G, 2006).

Já os fitocanabinóides mais estudados, são o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetraidrocanabinol (THC), os quais já fazem parte do arsenal terapêutico para quadros de dor orofacial, onde possuem função de reduzirem a dor, promover bem-estar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (PACHER P. et al., 2006).

As apresentações do CBD são três: o *full spectrum*, a qual possui todos os componentes da *Cannabis* para modulação da dor, o *broad spectrum*, que não contém a molécula de THC e o *isolado*, contendo apenas a molécula de CBD ou THC. (IBRAHIM MM. et al., 2003).

Na grande maioria das vezes, opta-se por apresentações *full spectrum*, a qual, além de fitocanabinóides, possui outros componentes com usos medicinais comprovados, como terpenos (BEN-SHABAT S. et al., 1998). Dessa forma, pode-se utilizar uma menor dose para atingir o alvo terapêutico, tendo menor risco de ocorrer uma curva de concentração plasmática x tempo invertida (do tipo “U”). No efeito “U” invertido, o organismo se adapta à concentração de canabinóides e rapidamente reduz o efeito conforme aumentada a dose, causando dessensibilização. Logo, a mesma quantidade de receptores faz um efeito menor, desacoplando o sistema de transdução de sinal ou internalização do receptor. Assim, tem-se tolerância ao canabinóide (IBRAHIM MM., et al., 2003)

- Ação dos canabinóides:

Os receptores canabinóides CB1 e CB2 estão envolvidos na transmissão e modulação da dor orofacial, como nos neurônios do gânglio trigeminal, incluindo os que inervam o músculo masseter. Portanto, os canabinóides podem modular a dor orofacial tanto periféricamente, ao atuar nas fibras nociceptivas trigeminais periféricas, como centrais, em regiões envolvidas em mecanismos de analgesia endógena, assim como na percepção da dor (WONG H, CAIRNS BE; 2019).

Os canabinóides também podem atuar em outros receptores não canabinóides, como TRPV1- receptor de potencial transitório vanilóide 1, também expresso no gânglio trigeminal (LUO Y et al., 2021) e GPR18 e GPR55, encontrados em regiões do sistema nervoso envolvidas na modulação da dor (NOURBAKHS F et al., 2018).

De acordo com o químico Raphael Mechoulam, a cooperação entre os diferentes componentes da planta (fitocanabinóides, terpenos, flavonóides) é denominada de “efeito comitiva” ou “efeito *entourage*”, onde juntos

exercem efeito terapêutico superior a qualquer um de seus compostos isolados (BEN-SHABAT S., *et al.*, 1998; RUSSO EB, 2019).

Foi demonstrado, através do teste da formalina na articulação temporomandibular, que o uso de um agonista canabinóide foi capaz de reduzir a dor, via ativação do receptor CB1, tanto quanto o analgésico opióide morfina e mais do que o anestésico cetamina e o anti-inflamatório indometacina com menos efeitos adversos (ROVERONI RC *et al.*, 2001; BURGOS E. *et al.*, 2010). Dessa forma, a terapia com canabinóides proporciona um efeito adjuvante capaz de reduzir a dose de outros fármacos já consagrados no tratamento da dor orofacial, minimizando os efeitos adversos.

Ademais, foi demonstrado que o THC e o CBD, por via tópica, poderiam reduzir periféricamente as dores orofaciais sem efeitos adversos com o uso de um creme de canabidiol no músculo masseter. Portanto, segundo o estudo, a aplicação periférica de canabinóides poderia ser uma estratégia eficaz para reduzir a DTM e efeitos adversos (NITECKA-BUCHTA A. *et al.*, 2019).

Sabendo que os pacientes oncológicos possuem baixa qualidade de vida, a utilização de canabinóides como possibilidade de manuseio dos efeitos adversos de náusea e vômito da quimioterapia evidenciam eficácia terapêutica do THC como antiemético, além da melhora da perda de apetite (ROCHA FCM, 2006).

Segundo Peixoto e colaboradores, em 2020, o CBD apresenta propriedades ansiolíticas, mostrando-se, portanto, uma alternativa para a melhora da qualidade de vida de pacientes que sofrem com tal comorbidade junto da dor orofacial. Apesar de ainda não existirem protocolos de segurança que possam estruturar a administração de *Cannabis* no tratamento de transtornos de ansiedade, o desenvolvimento de evidências é importante para embasar possibilidades de alternativas terapêuticas frente aos benzodiazepínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho foi produzido com o intuito de mostrar o potencial promissor do canabidiol na dor orofacial, haja vista, a complexa relação entre o sistema endocanabinóide e o sistema imune, onde em conjunto, promovem propriedades anti-inflamatórias e analgésicas no contexto das doenças inflamatórias, para assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Todavia, o acompanhamento do profissional da saúde qualificado na terapia canabinóide, juntamente com outros fármacos analgésicos em uma dosagem segura para o paciente, promovem um menor efeito adverso. Logo, podendo proporcionar um melhor resultado terapêutico para os pacientes com dores orofaciais.

REFERÊNCIAS

RAJA SN; CARR DB; COHEN M; FINNERUP NB; FLOR H; GIBSON S; KEEFE FJ; MOGI JS; RINGKAMP M; SLUKA KA; SONG XJ; STEVENS B; SULLIVAN MD; TUTELMAN PR, USHIDA T; VADER K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, 2020;1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.

TAMBELI CH; MARTINS GA; BARBOSA SL; MACHADO TT. Abordagem integrativa do uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais. **Brazilian Journal of Pain**, 2023;6 (Suppl 1): S49-53.

NIJS J; ROUSSELN; PAUL VAN WILGEN C; KÖKE A; SMEETS R. Thinking beyond muscles and joints: therapists' and patients' attitudes and beliefs regarding chronic musculoskeletal pain are key to applying effective treatment. **Manual Therapy**, 2013;18(2):96-102,

GRAVEN-NIELSEN T; ARENDT-NIELSEN L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. **Nature Reviews Rheumatology**, 2010;6(10):599-606.

DALEWSK B; KAMINSKA A; SZYDOTOWSKI M; KOZAK M; SOBOLEWSKA E. Comparison of Early Effectiveness of Three Different Intervention Methods in Patients with Chronic Orofacial Pain: A Randomized, Controlled Clinical Trial. **Pain Research and Management**, 2019; 11:7954291. doi: 10.1155/2019/7954291.

TÜRPEL, JC. Failure in chronic pain therapy across the disciplines consequences for the management of orofacial pain. **Schmerztherapie**, 2017;9(3):197-208.

IASP: INTERNATIONAL ASSOCIATION ON THE STUDY OF PAIN. **Classification of chronic pain: descriptors of chronic pain syndromes and definitions of pain terms**. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.

VAN DER MOLEN L; HEEMSBERGEN WD; DE JONG R; VAN ROSSUM MA; SMEELE LE; RASCH CR, ET AL. Dysphagia and trismus after concomitant chemo-Intensity-Modulated Radiation Therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer; dose-effect relationships for swallowing and mastication structures. **Radiotherapy and Oncology**, 2013;106(3):364-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.005>. PMID:23540551.

RAO SD; SALEH ZH; SETTON J; TAM M; MCBRIDE SM; RIAZ N, ET AL. Dose-volume factors correlating with trismus following chemoradiation for head and neck cancer. **Acta Oncologica**, 2016;55(1):99-104.

<http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2015.1037864>. PMID:25920361.

LEONCINI E; RICCIARDI W; CADONI G; ARZANI D; PETRELLI L; PALUDETTI G, ET AL. Adult height and head and neck cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium. **European Journal of Epidemiology**, 2014;29(1):35-48. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9863-2>. PMID:24271556.

SHIH YH; WANG TH; SHIEH TM; TSENG YH. Oral submucous fibrosis: a review on etiopathogenesis, diagnosis, and therapy. **International Journal of Molecular Science**, 2019; 16;20(12):2940.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijms20122940>. PMID:31208114.

KING SN; DUNLAP NE; TENNANT PA; PITTS T. Pathophysiology of radiation- induced dysphagia in head and neck cancer.

Dysphagia, 2016;31(3):339-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-016-9710-1>. PMID:27098922.

CROCO, MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 2023;22(3):223-8.

MARINHO AMDN; NETO RWGDS. EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DOS CANABINOIDES. **Brazilian Journal of Pain**, 2023;6(Suppl 1):S31-7.

PACHER P; BÁTKAI S; KUNOS G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy.

Pharmacology Review, 2006;58(3):389-462.

IBRAHIM MM; DENG H; ZVONOK A; COCKAYNE DA; KWAN J; MATA HP; VANDERAH TW; LAI J; PORRECA F; MAKRIYANNIS A; MALAN TP JR. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)**, 2003;100(18):10529-33.

PERTWEE RG. The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. **American Association of Pharmaceutical Scientists Journal**, 2005;7(3):E625-54.

WONG H; CAIRNS BE. Cannabidiol, cannabitol and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. **Archives of Oral Biology**, 2019;104:33-9.

LUO Y; SUTTLE A; ZHANG Q; WANG P; CHEN Y. Transient receptor potential (TRP) ion channels in orofacial pain.

Molecular Neurobiology, 2021;58(6):2836-50.

NOURBAKHS F; ATABAKI R; ROOHBAKHS A. The role of orphan G protein-coupled receptors in the modulation of pain: a review. **Life Sciences**, 2018;212:59-69.

FRIDE E; SHESKIN T.; TAMIRI T; RHEE M; VOGEL Z;BISOGNO T; PETROCELLIS L D; VINCENZO DI

MARZO V; MECHOULAM R. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. **European Journal of Pharmacology**,1998; V.353 (1): 23-31.

RUSSO EB. The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: no "strain," no gain.

Frontiers in Plant Science, 2019;9:1969.

ROVERONI RC; PARADA CA; CECÍLIA M; VEIGA FA; TAMBELI CH. Development of a behavioral model of TMJ pain in rats: The TMJ formalin test. **Pain**, 2001;94(2):185-91.

BURGOS E; PASCUAL D; MARTÍN MI; GOICOECHEA C. Antinociceptive effect of the cannabi noid agonist, WIN 55,212-2, in the orofacial and temporomandibular formalin tests. **European Journal of Pain**, 2010;14(1):40-8.

NITECKA-BUCHTA A; NOWAK-WACHOL A; WACHOL K; WALCZYNSKA-DRAGON K; OLCZYK P; BA TORYNA O; KEMPA W; BARON S. Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patients with TMD: a randomized, double-blind trial. **Journal of Clinical Medicine**, 2019;8(11):1886.

ROCHA FCM. **Revisão sistemática da literatura sobre o uso terapêutico da cannabis sativa no tratamento dos efeitos colaterais de náusea e vômito em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia**. Dissertação. UNIFESP, São Paulo, [s.n.], 2006. 177 p.

PEIXOTO LSF; LIMA IFM; SILVA CP; PIMENTEL LG; LIMA VBSR; SANTANA KR; PAZ JÚNIOR FB; PAZ ESL. Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. **Brazilian Journal of Development**, 2020;6(7):50502-9.