

O USO DA CANNABIS E SEU MECANISMO DE AÇÃO COMO TERAPÊUTICA COADJUVANTE NO MANEJO DA DOR OROFACIAL: REVISÃO INTEGRATIVA

THE USE OF CANNABIS AND ITS MECHANISM OF ACTION AS ADJUVANT THERAPY IN THE MANAGEMENT OF OROFACIAL PAIN: INTEGRATIVE REVIEW

José Eriverton Sousa Nogueira¹, Lívian Melissa Gomes de Almeida¹, Iasmyn Vieira Abreu¹, Sarah Quezia Araújo da Silva¹, Karla Geovanna Ribeiro Brígido², Jandenilson Alves Brígido²

¹Acadêmicos do Curso de Odontologia da Unifametro

²Docentes do Curso de Odontologia da Unifametro

RESUMO

Introdução: Para o tratamento e manejo das dores orofaciais, diversos medicamentos e terapias são empregadas permitindo melhores condições de vida. Porém, mesmo com o emprego dessas medidas convencionais, os pacientes continuam apresentando dor, por vezes, limitantes. Desse modo, novas terapias vêm sendo estudadas, a permitir outras opções de condutas e manejo. Nesse contexto surge a aplicabilidade de extratos da cannabis. A cannabis sativa é uma planta que permite a extração de centenas de produtos naturais que podem ser aplicados na prática clínica de diversas áreas da saúde. **Objetivo:** Investigar qual o mecanismo de ação, bem como o benefício do uso coadjuvante da cannabis no tratamento das dores orofaciais. **Métodos:** Os descritores “Cannabis”, “Orofacial Pain”, “Therapy” e “Effect”, foram aplicados nos sites online de buscas da MEDLINE/PubMed, BVS e

sciELO com recorte temporal dos últimos 10 anos (2014-2023). Foram encontrados 31 resultados envolvendo pesquisa online e manual. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 22 estudos foram excluídos e 9 estudos foram incluídos para compor a pesquisa. **Resultados:** Os estudos revisados apresentaram a cannabis como medicamento potencial na redução da dor orofacial. A forma de administração, bem como os tipos de fitocanabinóides influenciam diretamente no efeito, intensidade e duração. Além disso o sistema endocanabinóides (eCB), presente no organismo humano efetiva a ação dos fitocanabinóides, através dos receptores e ligantes. **Considerações finais:** o mecanismo de ação da cannabis no (eCB), permite uma ação terapêutica positiva, podendo utilizar-se dos fitocanabinóides como terapia coadjuvante no tratamento das dores orofaciais.

Palavras-chave: Cannabis. Dor orofacial. Mecanismo de ação. Terapia.

ABSTRACT

Introduction: Several drugs and therapies have been used for the treatment and management of orofacial pain to improve living conditions. However, even with the use of these conventional measures, patients continue to experience pain which is sometimes life-limiting. Therefore, new therapies have been studied, allowing for other management options, such as the applicability of cannabis extracts. Cannabis sativa is a plant that allows for the extraction of hundreds of

natural products that can be applied in clinical practice in many areas of health. **Objective:** To investigate the mechanism of action, as well as the benefits of the coadjuvant use of cannabis in the treatment of orofacial pain. **Methods:** The descriptors “Cannabis”, “Orofacial Pain”, “Therapy” and “Effect” were applied to the online search websites MEDLINE/PubMed, BVS and SciELO, with a time frame of the last 10 years (2014-2023). A total of 31 results

were found involving online and manual searches. After applying the eligibility criteria, 22 studies were excluded and 9 studies were included to make up the research. **Results:** The reviewed studies presented cannabis as a potential medicine in reducing orofacial pain. The form of administration as well as the types of phytocannabinoids used directly influence the effect, intensity and duration.

In addition, the endocannabinoid system (eCB) present in the human body, effects the action of phytocannabinoids through receptors and ligands. **Final considerations:** The mechanism of action of cannabis in the eCB allows a positive therapeutic action, and phytocannabinoids can be used as an adjunct therapy in the treatment of orofacial pain.

Keywords: Cannabis. Orofacial pain. Mechanism of action. Therapy.

1. INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência desagradável associada a condução de estímulos nervosos pelo sistema aferente, após a despolarização de membrana. A ativação do potencial de ação após o estímulo doloroso ser captado pelos nociceptores aferentes periféricos, conduz o estímulo doloroso do sistema nervoso periférico ao sistema nervoso central, permitindo a interpretação do estímulo no córtex somatossensorial. Essa interpretação dependerá da intensidade, duração e localização do estímulo, bem como do seu componente emocional presente em várias regiões do sistema nervoso central (Tambeli et al., 2023).

A dor orofacial pode se apresentar de diversas formas, incluindo: dor miofascial, síndrome da queimação bucal, neuropatias, dores orofaciais de origem idiopática, esclerose múltiplaseneuralgia pós-herpética. O diagnóstico de algumas dessas patologias pode ser mais detalhado, outras podendo ser diagnosticadas por meio de exclusão (Mcdonough et al., 2014). Para o tratamento de dores orofaciais, muitos pacientes fazem uso de diversos medicamentos opioides, não opioides, terapias fotodinâmicas, anti-inflamatórios e antidepressivos tricíclicos. Porém, mesmo com essa infinidade de opções terapêuticas, alguns pacientes continuam apresentando sintomatologia dolorosa (Tambeli et al., 2023).

Com o avanço das pesquisas científicas novos medicamentos vêm surgindo com a perspectiva de permitir melhores condições de vida aos pacientes. Nesse contexto, surge a aplicabilidade do uso da Cannabis com viés terapêutico (Grossman; Tan; Gadiwalla, 2022). A Cannabis sativa é uma planta, na qual permite diversos extratos de uso terapêutico, porém ainda existe muitas controvérsias quanto ao seu uso visto as implicações legais, sociais e ética associadas. Em muitos países o cultivo próprio de Cannabis, bem como seu uso recreativo é ilegal. Para fins medicinais, é

Como citar este artigo original

NOGUEIRA, J. E. S.; ALMEIDA, L. M. G.; ABREU, I. V.; SILVA, S. Q. A.; BRÍGIDO, K. G. R.; BRÍGIDO, J. A. O uso da cannabis e seu mecanismo de ação como terapêutica coadjuvante no manejo da dor orofacial: revisão integrativa. Revista Diálogos Acadêmicos. Fortaleza, v. 13, n. 01, p. 23-30, jan./mar. 2024.

necessária autorização pelos órgãos que regem à legislação vigente no país, por vezes sendo necessário parecer judicial para tal autorização (Bridgeman; Abazia, 2017).

As formas mais comuns de uso da Cannabis é: inalação por vaporização, inalação por fumo e ingestão de produtos comestíveis. Os subprodutos da cannabis apresentam diversas vias de administração, podendo estes serem administrados por aerossóis, via oral, intravenosa, inalado, colírios, sublingual transdérmica e retal. O local de administração pode comprometer a farmacocinética, bem como seu período de ação e intensidade (Bridgeman; Abazia, 2017).

Reconhecendo novas práticas que possam melhorar as condições de saúde dos pacientes, o objetivo da presente revisão foi investigar qual o mecanismo de ação, bem como o benefício do uso coadjuvante da cannabis no tratamento das dores orofaciais. Além disso, identificar qual forma de administração promovem melhores resultados na redução da algia.

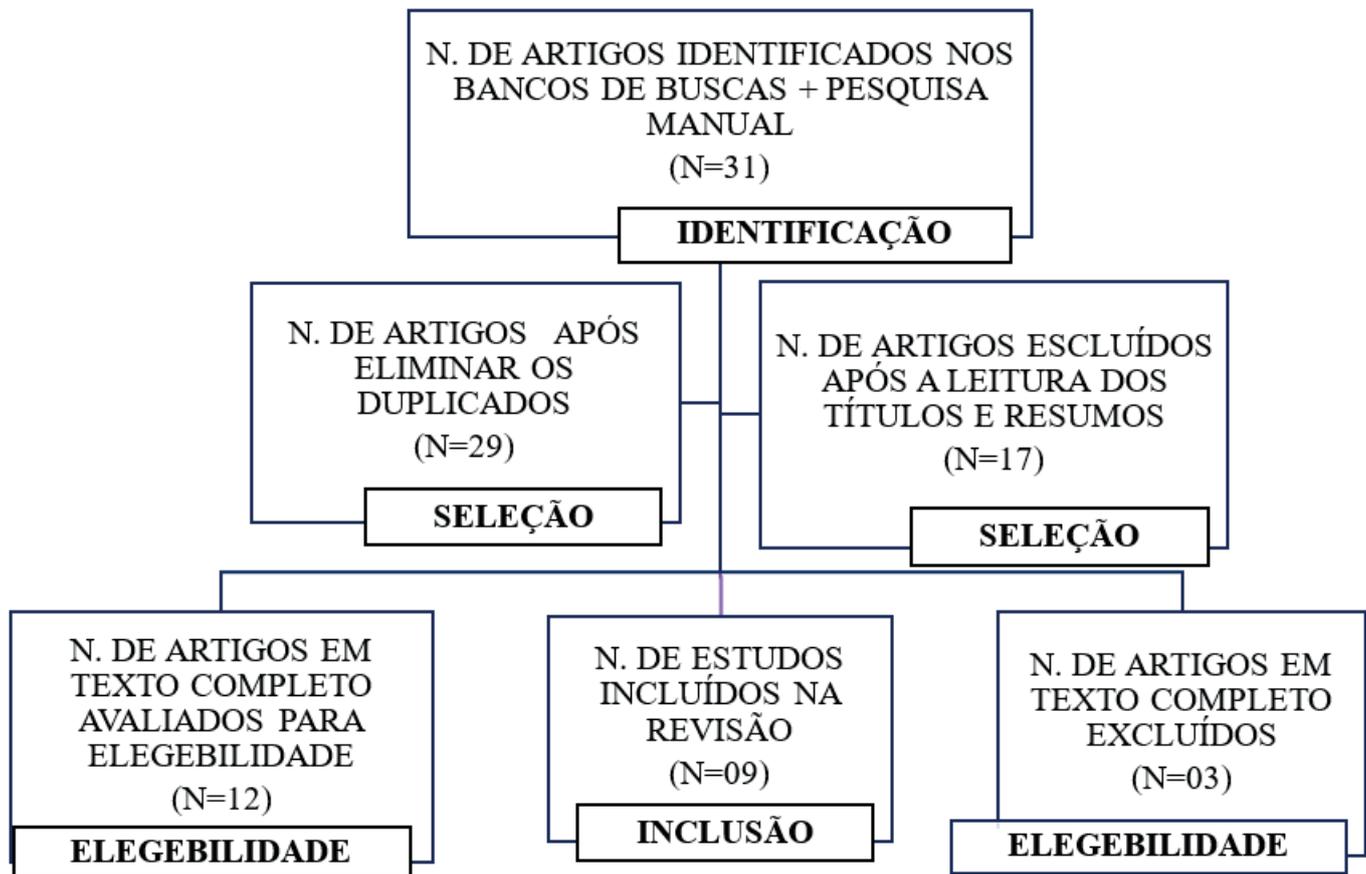
2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo exploratório de revisão de literatura integrativa realizado no mês de setembro de 2023. Para sua construção foi levado em consideração a seguinte pergunta norteadora “Quais os mecanismos de ação da Cannabis e qual seu efeito terapêutico na dor orofacial?”.

Desse modo, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH), “Cannabis”, “Orofacial Pain”, “Therapy” e “Effect” interligados pelo operador booleano “and”. Os descritores foram empregados nas bases de dados online da National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (sciELO). O recorte temporal aplicado, foram os últimos 10 anos (2014-2023), resultando inicialmente um total de 23 resultados. Após essa primeira busca foram aplicados os filtros de ensaio clínico, revisão sistemática, metanálise, testes controlados e aleatórios sendo encontrado um total de 6 estudos. Nesse momento foi realizada uma leitura minuciosa dos títulos e resumos, sendo removido 2 estudos por apresentarem duplicatas e incluído 4 estudos por se enquadrarem nos critérios de elegibilidade. Foram excluídas pesquisas que relacionam a aplicabilidade da cannabis medicinal a outras síndromes, patologias e condições de saúde. Também foram excluídas pesquisas de revisão de literatura, trabalho de conclusão de curso, livros e e-books. Foram incluídos estudos que apresentavam a aplicação terapêutica da cannabis medicinal na dor orofacial e que elucidavam o mecanismo de ação dos receptores endocanabinóides.

Levando em consideração a pequena amostra de estudos, foi realizado uma busca manual a partir das referências das pesquisas incluídas, com o objetivo de acrescentar mais alguns estudos a presente revisão. Foram encontrados, a partir da leitura dos títulos um total de 8 estudos que, após a leitura dos resumos, 5 foram incluídos para compor a pesquisa por se enquadrarem nos critérios de elegibilidade, que somados aos selecionados na busca eletrônica, totalizou-se nove estudos incluídos na presente revisão (Figura 1). Para tabulação dos dados foi utilizado o Software Microsoft Word 2016 formulando uma tabela para analisar o autor objetivo e principais resultados de cada estudo. Também foi utilizado o Software Microsoft Excel 2016 para criação de um gráfico de análise dos resultados do estudo de (Rabgay et al., 2020).

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sistema endocanabinóides (eCB) e seus receptores estão presentes em todo organismo e sua ausência pode relacionar-se com a patogênese de diversas doenças. O seu mecanismo de ação envolve receptores endocanabinóides tipo 1 (CB1) e o receptor endocanabinóides tipo 2 (CB2). O CB1 é o receptor acoplado à proteína G, e pode ser encontrado no Sistema Nervoso Central (SNC), órgãos internos, glândulas e tecido conjuntivo. Já o receptor CB2 está envolvido no controle imune a partir das células imunológicas, podendo ser encontrado também no SNC (Bridgeman; Abazia, 2017).

No processo farmacológico também são necessários ligantes para seu funcionamento. No eCB, os ligantes mais comuns são o N-araquinodil-etanolamida (anandamida ou AEA) e on-2-araquinodil-glicerol (2-AG). Os receptores acoplados a proteína G tem grande ação de inibição não competitiva e freamento dos neurotransmissores. Além disso, também é possível identificar a inibição não competitiva dos canais iônicos (Bridgeman; Abazia, 2017).

Da cannabis, é possível ser extraído diversos compostos naturais conhecidos por fitocanabinóides como o delta-9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD). O THC além de produzir os efeitos terapêuticos, apresenta também efeitos adversos

indesejáveis como por exemplo o efeito psicoativo. Já o CBD consegue promover efeitos terapêuticos antiepilético, ansiolíticos, anti-inflamatórios e neuroprotetores sem apresentar efeitos psicoativos de forma dose dependente (Bridgeman; Abazia, 2017).

Rabgay et al. (2020) e Bridgeman e Abazia (2017) revelaram que o efeito de cada medicação está diretamente relacionado ao seu modo de administração. Concentrações plasmáticas em indivíduos que fumam e vaporizam a cannabis é superior a encontradas em indivíduos que fazem uso oral. A vaporização vem chamando atenção visto seu padrão rápido de absorção e redução de riscos pois não apresentam os subprodutos da combustão.

As neuropatias fazem parte das dores orofaciais e são caracterizadas como patologias de dano nervoso. Os estímulos dolorosos advindos de uma neuropatia são mais limitantes, intensos e podem acontecer até em repouso, visto a alodínia como consequência da cronificação da algia. Mücke et al. (2018) e Grossman, Tan e Gadiwalla (2022) tiveram como objetivo avaliar a cannabis, os canabinóides e seu uso potencial no tratamento de neuropatias crônicas. Os estudos revelaram que o uso de extratos medicinais a base de cannabis podem apresentar a analgesia como um dos principais efeitos terapêuticos da cannabis, como também promover a analgesia eficaz em condições de outros tratamentos.

Além dos fitocannabinóides, outra forma de conduzir a algia é com os medicamentos sintéticos derivados da cannabis. O objetivo do estudo de Grossman, Tan e Gadiwalla (2022) foi avaliar o efeito da cannabis e seus derivados sintéticos na dor e inflamação orofacial. O estudo apresentou a aplicação da formulação tópica mostrando resultados positivos como melhora da dor e da função em pacientes com DTM miofascial.

Meng et al. (2018), Mücke et al. (2018) e Tambeli et al. (2023) apresentaram como objetivo o uso de medicamentos à base de cannabis, comparado a outras práticas terapêuticas convencionais. Foi observado que os indivíduos tratados com compostos canábicos seletivos apresentaram pequeno benefício na redução da dor neuropática crônica (Meng et al., 2018). Os medicamentos à base de cannabis podem aumentar o número de pessoas que atingem 30% a 50% de alívio da dor neuropática crônica em comparação com o placebo (Mücke et al., 2018). A abordagem integrativa com a implementação coadjuvante de medicamentos à base de cannabis podem contribuir para melhor qualidade de vida e redução da dor em indivíduos com dor orofacial (Tambeli et al., 2023).

A partir da síntese do estudo de Rabgay et al. (2020), pode-se observar que o THC/CBD (via oromucosa), Cannabis seca padronizada (via inalatória), e o THC (via oromucosa), proveram resultados, atuando na redução da dor neuropática. Para dor oncológica o TCH (via oral ou oral) apresentou maior redução da dor em relação ao THC/CBD (via oral). Para a dor nociceptiva, o extrato padronizado de cannabis (com THC, via oral), apresentou resultado significativo na redução da algia.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implementação de medicamentos à base de cannabis medicinal apresentou resultados positivos para a redução da dor orofacial. O mecanismo de ação da cannabis está diretamente relacionado com o organismo, potencializando os benefícios da terapêutica para os seres humanos.

Para a obtenção de melhores resultados, a terapia canábica pode ser associada como forma coadjuvante a outras terapias convencionais empregadas para o manejo da dor orofacial. Ademais, para potencialização desse efeito, os estudos mostraram as diversas formas de administração dos medicamentos bem como suas peculiaridades quanto a farmacocinética e farmacodinâmica.

Outrossim, as doses usuais, o intervalo de tempo e as formas de prescrições não foram bem elucidados nos estudos revisados. Desse modo, mais pesquisas devem ser realizadas com o objetivo de esclarecer melhor as informações contribuintes para os profissionais em sua prática clínica, bem como para facilitar ao acesso de forma medicinal perante a legislação vigente.

REFERÊNCIAS

- BOYCHUK, D. G. et al. The Effectiveness of Cannabinoids in the Management of Chronic Nonmalignant Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, v. 29, n. 1, p. 07-14, jan. 2015.
- BRIDGEMAN, M. B.; ABAZIA, D. T. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *Pharmacy and Therapeutics*, v. 42, n. 3, p. 180-188, mar. 2017.
- 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.677-690, jun. 2022.
- MCDONOUGH, P. et al. Neuropathic orofacial pain: Cannabinoids as a therapeutic avenue. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 55, p. 72-78, out. 2014.
- MENG, H. et al. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*, v. 125, n. 5, p. 1638-1652, nov. 2017.
- MÜCKE, M. et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, n. 3, p. 1-91, mar. 2018.
- RABGAY, K. et al. The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*, v. 60, n. 1, p. 225- 234, jan. 2020.
- TAMBELI, C. H. et al. Abordagem integrativa do uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais. *Brazilian Journal of Pain*, v. 6, n. s1, p. S49-S53, 2023.
- VOTRUBEC, C. et al. Cannabinoid therapeutics in orofacial pain management: a systematic review. *Australian Dental Journal*, v. 67, n. 4, p. 314–327, dez. 2022.