

USO DO CANABIDIOL PARA O CONTROLE DA DOR OROFACIAL CRÔNICA: REVISÃO DE LITERATURA

USE OF CANNABIDIOL TO CONTROL CHRONIC OROFACIAL PAIN: LITERATURE REVIEW

Guilherme Dias de Carvalho¹, Larissa Souza Santos Lins², Paula Milena Melo Casais Moreira³

¹ Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Estácio da Bahia

² Mestre e doutoranda em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Estácio da Bahia

³ Mestre e doutoranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Estácio da Bahia

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Em face dos insucessos terapêuticos no tratamento da dor orofacial crônica caracterizada pela etiologia multifatorial e visando avaliar uma alternativa de tratamento para a melhora dos sintomas persistentes da condição, infere-se o uso do canabidiol na prática odontológica e médica como uma modalidade terapêutica promissora. **CONTEÚDO:** Através da administração do canabidiol para ativação do sistema endógeno canabinoide, a terapia possui a capacidade de promover efeitos analgésicos e anti-inflamatórios em quadros associados à cronicidade da dor orofacial. Deste modo, tendo ação em neurotransmissores e processos modulatórios da dor. **CONCLUSÃO:** A via de abordagem integrativa ao paciente com dor orofacial crônica pelo uso do canabidiol contribui para melhores condições de qualidade de vida de maneira mais ampla.

Palavras-Chave: Canabidiol; Dor facial; Terapias Complementares; Dor Crônica.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: In view of therapeutic failures in the treatment of chronic orofacial pain characterized by multifactorial etiology and aiming to evaluate an alternative treatment to improve the persistent symptoms of the condition, the use of cannabidiol in dental and medical practice is inferred as a therapeutic modality promising. **CONTENT:** Through the administration of cannabidiol to activate the endogenous cannabinoid system, the therapy has the ability to promote analgesic and anti-inflammatory effects in conditions associated with the chronicity of orofacial pain. Thus, acting on neurotransmitters and pain modulatory processes. **CONCLUSION:** The integrative approach to patients with chronic orofacial pain through the use of cannabidiol contributes to better quality of life conditions in a broader way.

Keywords: Cannabidiol; Facial Pain; Complementary Therapies; Chronic Pain.

Contato: guilhermecarvalh15@gmail.com

ENVIADO: 15/12/2023
ACEITO: 11/03/2024
REVISADO: 25/03/2024

INTRODUÇÃO

A dor orofacial crônica é uma condição algica facial de extrema complexidade, uma vez que esse segmento corpóreo é inervado pelo mecanismo trigeminal que abrange estruturas cranianas e faciais, o que geralmente torna o quadro disseminado. Logo, sua etiologia ainda é desconhecida abrangendo odontalgias

atípicas idiopáticas, correlações neoplásicas, disfunções temporomandibulares de caráter articular ou muscular e entre outras condições causadoras¹. A dor pode ser entendida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial². Entretanto, essa percepção também é sensibilizada pelo componente

emocional decorrente da ação de fatores comportamentais e neurofisiológicos. Aos mecanismos biológicos, a dor crônica pode ser classificada em nociceptiva, nociplástica e neuropática^{3,4}.

A característica de cronicidade da dor orofacial demanda não somente do constituinte somatossensorial capaz de qualificar o estímulo doloroso, mas também do constituinte biopsicossocial por apresentar uma ação significativa no aspecto cognitivo comportamental de cada indivíduo. Portanto, entender de modo conjunto as questões fisiopatológicas e psicossociais são fundamentais para traçar uma alternativa de tratamento, dada as condições específicas de cada caso, tendendo-se a proporcionar equilíbrio e conforto com os métodos terapêuticos existentes⁵.

A presença de sintomas somáticos, a incompreensão dos fatores adjacentes, a abordagem farmacológica não individualizada levando em consideração o estado de cada indivíduo são aspectos caracterizados como impedimentos para a efetividade do controle dos sintomas da dor orofacial crônica. Ampliar o espectro das vias de intervenção avaliando as necessidades particulares do paciente é essencial para promoção do conforto e saúde. Nesse contexto, apresenta-se com o principal objetivo na regulação da homeostasia, o acionamento do sistema canabinoide endógeno por meio do canabidiol (CBD) como uma terapia para o controle da dor orofacial crônica em virtude da configuração dos receptores desse sistema⁶.

Os receptores canabinoides tipo 1 (CB1) estão presente em terminais nervosos em porções trigeminais. Os receptores canabinoides tipo 2 (CB2) são expressos no sistema imunológico, sendo capazes de influenciar na sensibilização nociceptiva das estruturas dentoalveolares e em estruturas do sistema estomatognático^{7,8}.

Visto isso, o objetivo do presente trabalho é descrever o dispositivo de ação do canabidiol (CBD) para o controlar a persistência dos sintomas da dor orofacial crônica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho integrou o uso do canabidiol como terapia complementar para atender as

necessidades de pacientes em tratamento de dores orofaciais crônicas, diante da avaliação das obras dispostas na literatura que investiga a ação do CBD, visto que há uma limitação em estudos de ordem prática odontológica quanto a utilização da Cannabis por entraves legais que permeiam seu potencial medicinal em âmbito nacional.

Como procedimentos metodológicos, adota-se a revisão de literatura narrativa com a utilização dos descritores em saúde verificados em vocabulário estruturado DeCS/MeSH: “Canabidiol”, “Dor facial”, “Terapias complementares” e “Dor crônica”. Para esta revisão foram contempladas obras, na língua inglesa e portuguesa, por meio das bases de dados: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (Scielo) e Elsevier no período de maio a junho de 2023. Não houve recorte temporal para a pesquisa.

REVISÃO DE LITERATURA

Dor Orofacial Crônica

Nos últimos anos observou-se que a dor orofacial crônica se caracteriza pelos acometimentos dolorosos nas estruturas faciais e cranianas, delimitada pela região abaixo da linha órbitomeatal acima do pescoço e de modo antecedente a orelha incluindo as estruturas da cavidade oral⁹, por uma prevalência de tempo de cunho debilitante e subjetivo tendo como consequência a redução das boas condições de saúde e bem-estar³.

De modo, estabelece-se em um prazo prolongado maior que três meses dificultando um diagnóstico assertivo e o mau direcionamento terapêutico. Diferentemente da dor aguda que desempenha a função de sinalização da atividade nociva a partir de um estímulo doloroso dentro de um menor espaço de tempo podendo ser episódica ou recorrente, o que torna as vias de intervenção e o nível previsto de evolução médica mais positivo para tal condição¹⁰.

O grau de complexidade para iniciar tratamentos no segmento orofacial se deve por sua anatomia específica, convergência da inervação trigeminal, vasta gama de possíveis patologias que se instauram na região e pelo modo de reação do organismo afetado pela condução agressora. A dor em face pode ser

condicionada à natureza dentoalveolares, quando associada a estruturas desse campo corpóreo, musculoesquelética, relacionada aos distúrbios presentes nos componentes musculares, articulares e ósseos, e neurovascular, compreendida como a enxaqueca primária³.

Para essas associações da condição álgica facial pode-se traçar três principais mecanismos biológicos da dor. O neuropático apresenta-se em detrimento de algum dano direto sofrido pelo sistema nervoso periférico (SNP) ou sistema nervoso central (SNC); nociceptivo, quando lesiona ou ameaça gerar uma lesão tecidual direta e nociplástica, quando os tecidos envolvidos se encontram de modo sensibilizado não necessariamente com uma real lesão⁴.

Dessa maneira, dentre os fatores correlacionados e a influência biopsicossocial capaz de modular a atividade nociceptiva, nociplástica e neuropática¹¹, a dor orofacial crônica tem um amplo campo fisiopatológico que manifesta-se de forma primária quando sua etiologia ainda seja incerta como neuralgia trigeminal, síndrome da boca ardente e dor miofascial¹, mas também em aspecto secundário quando causada por alguma patologia conhecida como disfunções temporomandibulares (DTM) em decorrência de artrites autoimunes sistêmicas¹².

Portanto, a seção cefálica compreende uma série de particularidades quanto ao sistema de inervação craniofacial, à mandíbula que refere-se a uma estrutura óssea bilateral interligada ao crânio por articulações responsáveis por movimentações fundamentais fisiológicas, aos dentes e tecidos periodontais que possuem um conjunto anátomo-fisiológico específico suscetíveis às alterações de pH e temperatura, assim como, traumas funcionais e aos componentes musculares que tem por função movimentos expressivos da face e mastigatórios direcionados por um sistema motor complexo controlado bilateralmente¹³. Isto posto, abordagem diagnóstica correta para a dor orofacial crônica e suas implicações é primordial para o manejo de pacientes nesse estado a fim de distinguir o campo específico referido pela atividade nociva ou doenças subjacentes atribuídas à condição¹⁰.

Disfunção da articulação temporomandibular (DTM)

A articulação temporomandibular (ATM) é umas das articulações mais demandadas no corpo humano decorrente à capacidade de movimentação bilateral da estrutura mandibular, além disso é responsável por movimentos fundamentais como mastigação e fala¹⁴. As disfunções que acometem essa região podem ser definidas por lesão muscular, quando afeta a atividade dos músculos mastigatórios e tecidos associados, ou articular, quando afeta a atividade da articulação em seu deslocamento. Do mesmo modo podem ser classificadas em dores primárias, quando desconhece a causalidade do acometimento (idiopática) ou secundária, quando está associada a um sintoma de uma patologia como artrite, deslocamento de disco, doenças articulares degenerativas e subluxação^{10,15}.

Desta maneira, estas desordens formam um conjunto de condições clínicas musculoesqueléticas e neuromusculares na ATM, músculos e todas as estruturas adjacentes constituintes do sistema estomatognático¹⁶. Apresentam distintos fatores etiológicos tanto traumáticos ou não traumáticos e alguns sinais e sintomas presentes nessa complexa condição são os estalos articulares, dor e limitação das funções mastigatórias. Portanto, possuem essa característica de difícil diagnóstico aos fatores envolvidos e pela ampla incidência¹⁷.

Neuralgia trigeminal

O sistema de inervação na região orofacial é de alta complexidade e é o nervo trigêmeo responsável majoritariamente pela veiculação dos estímulos sensoriais e motores da face. Logo, quando existe o comprometimento de umas das divisões referidas a este nervo, pode haver o desenvolvimento de uma condição clínica denominada de neuralgia trigeminal¹⁸.

Esse distúrbio nervoso é descrito como uma dor breve, de início e final abrupto, evocável pelo toque, unilateral em uma ou mais ramificações do nervo trigêmeo semelhante ao choque elétrico⁹. Assim como outras patologias, a neuralgia trigeminal pode ser idiopática e contínua, pois estudos demonstram que a desmielinização dos aferentes sensoriais trigêmeos primários é o fator fisiopatológico, porém existem outros fatores não estudados para esse tipo de dor orofacial ou quando é

relacionada a uma patologia como a esclerose múltipla ou qualquer outra lesão atenuante ao nervo. Em detrimento dos ataques graves de dor, um diagnóstico preciso é essencial para o manejo do paciente e interpretação dos exames de imagens a fim de classificar de forma adequada o quadro algico do nervo trigêmeo^{18,19}.

Mecanismo de ação do canabidiol

O estado algico crônico é refletido por estímulos neuropáticos passíveis a submergir em circuitos de modulação da dor guiados pela condição emocional, por sua vez, possui a capacidade de induzir a transmissão da dor pelo corno dorsal na via inibitória descendente mediada pela serotonina e na via descendente mediada pela norepinefrina requerendo sua ação conjunta, inclui-se também os fatores influentes para sua propagação como as células gliais⁵.

Tradicionalmente o manejo terapêutico do paciente que apresenta dores crônicas orofaciais se concentra na prescrição de medicamentos opioides, isto significa, substâncias derivadas da *Papaver somniferum* ou *Papoula* (planta que é extraída o ópio). Morfina, heroína, oxiconona e fenartil são algumas das substâncias mais conhecidas deste segmento químico. Apesar de atender as expectativas analgésicas, os mesmos manifestam implicações preocupantes dado ao elevado potencial psicoativo, a fomentação da abstinência e/ou tolerância ao fármaco e relações de dependência. Por esta razão, é imprescindível a ampliação das abordagens farmacológicas para tratamentos efetivos sem arriscar a integridade biopsicossocial do indivíduo^{20,21}.

À vista disso, o sistema endógeno canabinoide se torna uma alternativa considerável por conta da homeostasia neuromodulatória, justamente por se tratar de um mecanismo de regulação dos processos fisiológicos compreendendo as respostas inflamatórias, algicas e imunológicas, além de estar associado a funções neurológicas, cognitivas e comportamentais⁶. Fato este que não se distancia das correlações de natureza odontológica levando em consideração a aparição de receptores CB1, vinculado na alteração da hipersensibilidade neuronal e da

dor por intermédio das fibras imunorreativas estabelecidas na estrutura da polpa dentária, compreendida como componente anatômico estrutural de grande importância para vitalidades fisiológicas por desempenhar funções de inervação, vascularização e principalmente sensibilização^{7,22}.

Atualmente, classifica-se as substâncias presentes nesta terapia em três grupos: os fitocanabinoides, são oriundos da planta *Cannabis Sativa* através do ácido canabigerólico: os endocanabinoides, são gerados endogenamente (2AG e anandamida); e os sintéticos que são compostos decorrentes de alterações laboratoriais. Dessa forma, tem se estimulado a busca para o reconhecimento de cada substância, além do CBD e do Tetrahydrocannabinol (conhecido como THC e possui propriedade psicoativa), admite-se também outros compostos para estudos e inclusão ao método terapêutico como o canabigerol (CBG), canabinol (CBN), canabicromeno (CBC) e o tetrahydrocannabivarina (THCV)⁶.

As estruturas pertencentes que contemplam esse mecanismo endógeno são os receptores interligados a proteína G derivados do ácido araquidônico denominados como CB1 (associado aos terminais nervosos do campo espinal do núcleo trigêmeo e sistemas descendentes) e CB2 (presente no sistema imunológico), um complexo bioquímico responsável por realizar a síntese dos endocanabinoides e substâncias agonistas endógenas, entre elas a etanolamina araquidonoil e o glicerol 2-araquidonoil, respectivamente, denominados como anandamida (AEA) e 2-AG²³. Apesar dos receptores específicos de ação, fora constatado que essas substâncias podem estar acopladas a outros, por exemplo ao receptor potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRVP1), um canal iônico localizado em terminais nervosos pós-sinápticos quando ativado pela AEA pode gerar efeitos divergentes devido a condução da despolarização das membranas pós-sinápticas⁸.

O funcionamento desse sistema corresponde a uma perspectiva compensatória sob demanda, ou seja, os canabinoides endógenos (2-AG e AEA) são sintetizados por enzimas metabólicas específicas de cada substância (N-acetiltransferase; NAT

e arachidonoylphosphatidylethanolamine-phospholipaseD; NAPE-PLD para a anandamida e diacylglycerollipase; DAGL para o 2-AG), logo acionados a partir da região neuronal pós-sináptica diante a um retorno de mecanismos fisiopatológicos. Depois de exercer sua função mediante ao estímulo, a anandamida submete-se ao processo de hidrólise pela FAAH (Fatty acid amide hydrolase), que resulta em ácido araquidônico (AA) e etanolamina (EtNH₂), ao mesmo tempo o 2-AG é degradado pela MGL (Monoacylglycerol lipase) gerando AA e glicerol²³.

Compreende-se, portanto, que a mecânica de atuação dos canabinoides, principalmente o canabidiol e tetrahydrocannabinol, de modulação dos estímulos neuropáticos associados a condições clínicas de algia crônica acompanham não somente em uma trajetória periférica, mas também central presente nas fibras que reconhecem as lesões instauradas no trato espinal no nervo trigêmeo acometendo a perceptibilidade de resposta de um impulso nociceptivo ou neuropático, envolvendo de maneira conjunta, regiões do complexo de inervação direcionados a analgesia endógena do corpo humano^{6,8}.

Ademais, a ação do canabidiol pode ser operada através da neuroimunomodulação da atividade nociva, pelo fato de estar mais atrelado em potencial local aos receptores do tipo CB₂ que exercem função preponderantemente no sistema imune. Os estudos acerca da atividade do CBD nesse âmbito, puderam verificar a redução de citocinas inflamatórias, influência na diminuição de células T e na migração das células imunes^{6,24}. Recentemente, concluíram a ação do CBD na contenção da atividade neuronal das células gliais através de uma via de sinalização diminuindo o acometimento de lesões fisiopatológicas crônicas e convulsivas. Tendo em vista que essas células são integrantes importantes desse sistema capazes de atuar na resposta da liberação da atividade neurotransmissora, no desenvolvimento da vasculatura cerebral e regulação do complexo vascular do cérebro em múltiplas doenças^{25,26}.

Biodisponibilidade oral e suas respectivas vias de administração

Usualmente os métodos de administração

utilizados para o uso do CBD se configura pela via oral e inalatória, porém existem ressalvas devido à baixa biodisponibilidade oral (compreendido em torno de 6%) do componente em razão do amplo metabolismo hepático sofrido em sua primeira passagem. O auxílio de vaporizadores na inalação do canabinoide é proposto devido aos fatores maléficos associados a resposta do processo de combustão proveniente do fumo e assim atinge-se cerca de 31% da concentração plasmática máxima do canabidiol no organismo, porcentagem esta demonstrada maior do que pela via oral²⁷.

Paralelamente, o incentivo de pesquisas e surgimento novas tecnologias que contribuíssem na absorção do CBD indicaram novos modos quanto a sua aplicabilidade. Avaliando o maior conforto e rotas não invasivas para pacientes com relatos de dor crônica, modelos atuais apontam a escolha das vias intranasal e transdérmica, posto que a biodisponibilidade estabelecida pelo meio intranasal atinge de 34% a 46% em um período de tempo de 10 minutos tendo variação entre esses limites percentuais em decorrência do sistema de cada indivíduo^{28,29}.

Além disso, em estudos *in vitro* com a aplicação do canabidiol pelo sistema transdérmico em pele humana determinaram que sua absorção é 10 vezes maior do que o tetrahydrocannabinol (delta-9-tetrahydrocannabinol) e o delta-8-tetrahydrocannabinol, em consequência de sua natureza menos lipofílica em comparação com as outras duas variações canábicas. Portanto, a prescrição do CBD é indicada de forma gradual a fim de atender os sintomas das dores orofaciais crônicas e viabilizar um tratamento sem exercer o desenvolvimento de relações de tolerância e dependência²⁷.

Dosagens, efeitos terapêuticos e colaterais

A dor neuropática é o campo de origem da ação dolorosa mais solucionado com o potencial terapêutico do canabidiol e associações a outros fitocannabinoides. Definir a dose que será prescrita implica na avaliação de algumas variáveis como a concentração do CBD isolado, o modo de administração, proporção da combinação com THC (geralmente estabelecida de maneira 1:1),

escala de frequência e intensidade da dor e história médica progressa. Por não apresentar nenhum tipo de toxicidade comprovada em seu uso medicinal, inicialmente a dosagem de segurança para manipulação do CBD em indicação para terapia em dor crônica estende-se entre 20mg até 30mg^{30,31}.

O avanço científico do CBD permitiu encarar uma série de usabilidades para diferentes patologias, a existência de ensaios clínicos randomizados submetidos a meta-análises indicam a redução da dor da condição de dor crônica³². Os efeitos terapêuticos estão correlacionados a propriedade analgésica, anti-inflamatória, ansiolítica, antiemético e antipsicótica do canabidiol³³. Dentro da dose de segurança, pacientes de múltiplos estudos relataram a melhora não somente da diminuição da dor neuropática e pós trauma, mas também na melhora da qualidade de vida, no sono, em seu foco e concentração (por atuar em estruturas ligadas a cognição), em inflamações, redução ou descontinuidade do uso de opioides e redução da ansiedade, além de melhora em sintomas depressivos³¹.

Logo então, diante da multiplicidade em razão do seu potencial terapêutico, o canabidiol pode promover algumas reações adversas em seu mecanismo. Deve-se compreender que cada paciente pode apresentar um efeito-resposta distinto, pois as variáveis individuais de cada caso clínico e o sistema endógeno corresponde de modo particular em cada ser humano. Observados em estudos, incluindo os mais graves como complicações no metabolismo hepático e nutricional, inibição da atividade da glicoproteína P (responsável pela administração dos fármacos nas células do corpo) e redução do potencial de fertilização, até as menores gravidades como sensação de boca seca, tontura, aumento de apetite, sonolência e queda da pressão arterial, sendo essa mais comum de se manifestar^{31,33}.

Assim sendo, a terapia canabinoide é uma grande medida integrativa para sanar os acometimentos da condição álgica orofacial crônica em virtude de seus resultados, visto que em uma abordagem comparativa com a aplicação de toxina botulínica, produto da fermentação da bactéria *Clostridium botulinum*, o CBD apresentou-se mais eficaz pela promoção neuroprotetora e não necessitar de combinações com outros

analgésicos, principalmente opioides, como a toxina botulínica e apresentar reações adversas leves³⁴. A ativação desse sistema é fundamental para o desenvolvimento da qualidade de vida, podendo ser gerada de forma natural através de exercícios físicos estimulando a produção de canabinoides endógenos e por meios de outras práticas integrativas como a acupuntura, técnica milenar com agulhamento para ativação da analgesia endógena, e a aromaterapia, com auxílio de óleos essenciais fitoterápicos em massagens locais ou inalação capazes de acionar o sistema endocanabinoide a fim de aliviar as dores orofaciais crônicas⁶.

Panorama clínico do uso do canabidiol na dor orofacial crônica

Cápsulas, pílulas e óleos de CBD, sprays orais (nabiximols, correspondente a combinação de THC e CBD), materiais de polimento dental, dentifrícios, gomas de mascar e enxaguantes bucais com infusão do canabidiol formam um conjunto de inovações em produtos destinados a desempenhar efeitos terapêuticos que melhorem a qualidade de vida e reduzam sintomas de certas patologias. Entendendo-se também que exige a necessidade de aprofundamento em testes que confirmem da melhor maneira a eficácia, qualidade, tolerância e toxicidade destes produtos. Entretanto, demonstram como um grande avanço científico em uma nova alternativa de tratamento na prática odontológica com o emprego da terapia canabinoide³⁵.

Um estudo realizado na Polônia 36 utilizou o óleo de CBD e placebo para dor muscular em casos de DTM. Pacientes em uso do óleo CBD tiveram redução da dor em 70.2% e os pacientes do grupo placebo, redução em apenas 9.81%.

Por intermédio da modulação da dor, hodiernamente, evidências científicas em ensaios clínicos com uso de spray oral mucoso composto por um extrato de associação do THC e CBD destinado a esse segmento patológico demonstrou positivamente a ação dos mesmos como meio intervenção³⁷. Incluindo nos estudos, em alguns quadros a ocorrência da diminuição do uso de medicamentos opioides durante a prática terapêutica canabinoide, apesar de que exista a necessidade de mais

estudos na área ³¹.

Para além das formulações, a terapia canabinoide no âmbito odontológico explora outros métodos de aplicação. Pacientes com relatos de dor miofascial, condição associada ao desgaste muscular que gera a persistência dolorosa muito encontrada em indivíduos com perfil ativo de alguma atividade parafuncional (bruxismo) capaz de gerar distúrbios musculares e articulares, foram tratados com administração transdérmica de canabidiol e notou-se a redução da atividade do músculo masseter e da dor associada, sendo assim, melhorando a condição mastigatória dos indivíduos avaliados no ensaio clínico ³⁶. Uma revisão sistemática ³⁰ de ensaios clínicos mostrou o efeito benéfico do uso do CBD em pacientes com dor crônica, comparado ao uso do placebo, sendo o dronabinol e nabiximol associados à melhora significativa na redução da dor crônica.

O extrato de canabidiol está presente em dados níveis de concentração da planta de espécie Cannabis, assim como, de maneira mais abundante na composição, apresenta-se o tetrahydrocannabinol como o fitocanabinoide que possui propriedade psicotrópica e efeitos de analgesia, enquanto o CBD atuante na diminuição da atividade do cérebro e seus efeitos anticonvulsivos e anti-inflamatórios interferindo na atividade de interpretação da dor pela neuroimunomodulação. O emprego da associação desses dois canabinoides (terpenofenólicos) é comumente utilizada para a terapia de dores crônicas faciais e odontalgias de ordem odontogênica ou não odontogênica, entretanto, as dosagens referidas de THC nesse tipo de atuação concomitante são reduzidas por conta de suas propagações de resposta ao uso ^{31,33}.

A busca pelo equilíbrio na combinação dessas substâncias canábicas deve-se estritamente pelo potencial de efeitos propostos do THC em si, pois pode refletir em um estado de sinergismo devido a possível atividade biológica aumentada conhecido como efeito entourage ou efeito comitiva, no qual o CBD auxiliaria no controle das reações psicoativas do THC para o tratamento de doenças do complexo craniofacial ^{38,39}.

Por muito de sua referência às tradições afro-brasileiras, a subnotificação do estigma sociocultural sobre o assíduo controle as drogas

em camadas socioeconômicas vulneráveis e o amplo desconhecimento referente a todos os efeitos promovidos pela Cannabis e seus derivados são aspectos que ainda norteiam sua regulação medicinal no Brasil ⁴⁰. A partir de 2014, iniciou-se o processo de regulamentação pelo Poder Judiciário brasileiro e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com a concessão de importação de produtos à base de Cannabis para uma família e desencadeou a discussão política e civil sobre a pauta refletindo progressos normativos ⁴¹.

DISCUSSÃO

Compreender as principais queixas e definir um diagnóstico preciso avaliando a sintomatologia e a fisiopatologia visando direcionar a melhor plano de tratamento correspondente a cada paciente ³¹.

O surgimento da terapia canabinoide como modalidade terapêutica que apresenta uma ampla variedade de usos e associações dos princípios ativos da Cannabis auxilia na individualização no tratamento. As aplicabilidades dos fitocanabinoides detém um papel fundamental da modulação da dor por meio da mecânica do sistema endógeno canabinoide que atua pelos receptores na chamada neuroimunomodulação para CB2 ou da atividade do sistema nervoso para CB1 ^{26,31}.

Os efeitos benéficos do CBD em quadro orofacial álgico crônico, como as distúrbios temporomandibulares, apresenta uma resposta positiva não somente na atividade muscular, mas também nas complicações articulares produzindo uma carga miorelaxante na região ³⁶.

Desta maneira o uso do canabidiol isolado ou associado a pequenas porções de THC desempenha funções terapêuticas de analgesia no sistema nervoso central e periférico, sendo uma ferramenta promissora para o tratamento de dores orofaciais crônicas. Além de sanar a queixa principal de dor, nesta revisão observou-se que houve a diminuição no uso de opioides, melhora da concentração e sono, fator importante para patologias associadas a questões neuropsicológicas em atividades parafuncionais. Em seus efeitos colaterais, notou-se a presença de sintomas como xerostomia, sonolência e em alguns casos, náuseas ^{17,31,33}. Esta é a principal parte

do trabalho, no qual o autor deve apresentar o máximo de cuidado na escrita e é a parte em que é permitido ao autor inserir suas convicções, desde que respaldadas.

CONCLUSÃO:

Claramente, o uso do canabidiol para gerenciar a dor orofacial crônica emerge como uma abordagem altamente benéfica no controle dos sintomas persistentes, resultando em uma notável melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, fatores associados ao perfil dos indivíduos nessas condições são consideravelmente reduzidos, como a dependência de medicamentos opioides, além de sintomas de ansiedade e insônia. As propriedades analgésicas, ansiolíticas e anti-inflamatórias do CBD têm demonstrado eficácia no tratamento da dor orofacial crônica.

No entanto, existem obstáculos que dificultam a incorporação dessa terapia na prática médica e odontológica. Isso inclui restrições legais que afetam o acesso ao produto ou o cultivo da planta, bem como a necessidade de treinamento técnico para prescrever o canabidiol e o tetrahidrocanabinol. Além disso, a disposição do paciente em adotar os canabinoides como uma opção de tratamento integrativo também é um fator importante. Logo, é fundamental que sejam realizados estudos mais abrangentes para avaliar a eficácia do CBD no controle da dor orofacial. Essas pesquisas podem oferecer uma perspectiva mais otimista, contribuindo para dissipar as incertezas atuais em relação ao potencial terapêutico dessa abordagem.

REFERÊNCIAS:

1. Sadighparvar S, Al-Hamed FS, Sharif-Naeini R, Meloto CB. Preclinical orofacial pain assays and measures and chronic primary orofacial pain research: where we are and where we need to go. *Front Pain Res (Lausanne, Switzerland)*. 2023;4:1150749.
2. Rajaa SN, *, Daniel B. Carrb M, Cohenc, Nanna B. Finnerupd, e HF, , Stephen Gibsong FJK, Mogili JS, Ringkampj M, et al. Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos. *Phys Ther*. 2020;100(12):2077–8.
3. Siqueira JTT. Dor Orofacial: Evolução e desafios à Odontologia. *Dores Orofaciais Diagnóstico e Trat*. 2012;1:17–37.
4. Aguiar DP, Souza CP de Q, Barbosa WJM, Santos-Júnior FFU, Oliveira AS de. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. *Brazilian J Pain*. 2021;4(3):257–67.
5. Merrill RL. Central mechanisms of orofacial pain. *Dent Clin North Am*. 2007 Jan;51(1):45–59, v.
6. Tambeli CH, Martins GA, Barbosa SL, Machado TT. Abordagem integrativa do uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais. *Brazilian J Pain*. 2023;6(s1):49–53.
7. Beneng K, Renton T, Yilmaz Z, Yiangou Y, Anand P. Cannabinoid receptor CB1-immunoreactive nerve fibres in painful and non-painful human tooth pulp. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2010 Nov;17(11):1476–9.
8. Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. [Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?]. *Rev Bras Psiquiatr [Internet]*. 2010;32 Suppl 1:S7-14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512266>
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia [Internet]*. 2018 Jan 25;38(1):1–211. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102417738202>
10. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*. 2020 Feb;40(2):129–221.
11. ALVES JEDO, SILVEIRA MD, VIEIRA EMP, VIDAL LW de M. Mecanismos Fisiopatológicos Da Nocicepção E Bases Da Analgesia Perioperatória Em Pequenos Animais. *Acta Biomédica Bras*. 2017;8(1):56.

12. Ananthan S, Benoliel R. Chronic orofacial pain. *J Neural Transm.* 2020 Apr;127(4):575–88.
13. ROSSI MA. Anatomia craniofacial aplicada à odontologia: abordagem fundamental e clínica. 2017.
14. Ferreira LA, Grossmann E, Januzzi E, de Paula MVQ, Carvalho ACP. Diagnosis of temporomandibular joint disorders: Indication of imaging exams. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016;82(3):341–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.06.010>
15. Crincoli V, Anelli MG, Quercia E, Piancino MG, Di Comite M. Temporomandibular Disorders and Oral Features in Early Rheumatoid Arthritis Patients: An Observational Study. *Int J Med Sci.* 2019;16(2):253–63.
16. Costa Dutra L da, Guerra-Seabra EJ, Souza da Fonseca Dutra GR, Silva AP da, Lucena EE de S. [Dental condition of patients with temporomandibular dysfunction]. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2019 May;21(3):376–80.
17. Neville B. *Patologia Oral e Maxilofacial* [Internet]. Elsevier Brasil; 2011. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=TCoqQ5jnQ7wC>
18. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia.* 2017 Jun;37(7):648–57.
19. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):784–96.
20. Bicca C, Ramos F, Campos V, Assis F, Pulchinelli Jr A. Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos. *Assoc Bras Psiquiatr.* 2012;1–30.
21. Nascimento DCH, Sakata RK. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. *Soc Bras para o Estud da Dor.* 2011;12(2):160–5.
22. Yu C, Abbott P V. An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury. *Aust Dent J.* 2007 Mar;52(1 Suppl):S4-16.
23. Fonseca B, Costa M, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira N. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. *Acta Farm Port.* 2013;2(2):37–44.
24. Martínez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, Vincenzi F, Ferreira-Vera C, et al. Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB(2) Receptors. *Front Pharmacol.* 2017;8:744.
25. Bisht K, Okojie KA, Sharma K, Lentferink DH, Sun YY, Chen HR, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PANX1-P2RY12 coupling in mice. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-25590-8>
26. Lima IV de A, Bellozi PMQ, Batista EM, Vilela LR, Brandão IL, Ribeiro FM, et al. Cannabidiol anticonvulsant effect is mediated by the PI3Kγ pathway. *Neuropharmacology.* 2020 Oct;176:108156.
27. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Nov;84(11):2477–82.
28. Paudel KS, Hammell DC, Agu RU, Valiveti S, Stinchcomb AL. Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010 Sep;36(9):1088–97.
29. Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, Brogden NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther Deliv.* 2010;1(1):109–31.
30. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for

all relevant medical indications. BMC Med [Internet]. 2022;20(1):1–29. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1>

31. Matias GFS, Lima MAC, Costa TA, Faria MS, Nascimento IBO, Debbo A. Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. Res Soc Dev. 2022;11(3):e25411326586.

32. Programa Institucional de Política de Drogas DH e SM da F. Estado atual das evidências sobre usos terapêuticos da. 2023.

33. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Curr Drug Saf. 2011 Sep;6(4):237–49.

34. Reis LC dos, Luz DU, Silva ABA da, Fernandes FR, Assis I. Desvendando O Uso Da Toxina Botulínica Na Estética E Em Enfermidades. Rev Saúde em Foco. 2020;12:413–37.

35. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W, Nedamat K. The Current and Potential Application of Medicinal Cannabis Products in Dentistry. Dent J. 2021 Sep;9(9).

36. 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;8(11).

37. Überall MA. A review of scientific evidence for THC:CBD oromucosal spray (nabiximols) in the management of chronic pain. J Pain Res. 2020;13:399–410.

38. Blasco-Benito S, Seijo-Vila M, Caro-Villalobos M, Tundidor I, Andradas C, García-Taboada E, et al. Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. Biochem Pharmacol. 2018 Nov;157:285–93.

39. Pamplona FA. Quais são e para que servem os medicamentos à base de Cannabis? Rev da Biol. 2014;13(1):28–35.

40. Carneiro H. Proibição da Maconha: racismo e violência no Brasil. Cah des Amériques Lat [Internet]. 2019 Dec 30;(92):135–52. Available from: <http://journals.openedition.org/cal/10049>

41. Karla Soares M. IGNORÂNCIA E POLÍTICAS PÚBLICAS: REFLEXÕES SOBRE A REGULAÇÃO DE CANNABIS PARA USO MEDICINAL NO BRASIL. Livros [Internet]. 2022 Apr 12;(Políticas públicas):673–95. Available from: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/11389/1/politica_publica_Cannabis_cap21.pdf