SEVEN
publicações acadêmicas

Cannabis: Passado, presente e futuro

https://doi.org/10.56238/sevened2024.003-051

Francisco Gomes Bonetto Schinko
Graduação: Cirurgião Dentista Mestrando em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial
Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic

Thiago de Mello Tavares
Graduação: Médico - Mestrando em Saúde Pública.
Instituição: Secretaria Municipal de Saúde de Santo Amaro da Imperatriz

Mateus Fiuza Santos
Graduação: Cirurgião Dentista Mestrando em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial
Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic

RESUMO
Introdução: Esse trabalho é dirigido a compreensão do sistema endocanabinóide e seus derivados, mostrando numa linha temporal onde nos encontramos em relação a um assunto polêmico e marginalizado. Metodologia: O texto apresenta uma revisão narrativa da literatura, apoiada em estudos advindos das plataformas PubMed e SciELO. Resultados e Discussão: Diante de processos inflamatórios crônicos, canabidiol (CBD) e Δ9-tetrahidrocanabinol (THC) têm-se mostrado como opção terapêutica no controle da nocicepção em algumas doenças, com potencial de aliviar a dor através receptores canabinóides CB1 e CB2 ativados, que por sua vez modulam as respostas aos estímulos nociceptivos, em especial, induzem a reparação tecidual periférica. Conclusão: Com mais de 4.500 anos de uso terapêutico, hoje, a falta de padronização dos fármacos e a carência de evidências para uma futura solidificação terapêutica não desabona por completo seu papel atual, entendendo-se que mais benefícios do que riscos são apresentados.

Palavras-chave: Cannabis, Canabidiol, Δ9-Tetrahidrocanabinol.

1 INTRODUÇÃO

Saber enterrar as dores do passado, escrever novas histórias para sua vida, olhar para frente e ter novas perspectivas com evolução e sabedoria baseadas em evidências cientificas, é o que permeia a vida do profissional de saúde integro e atualizado. Conhecer as bases cientificas, desvinculadas de viés cultural e político, é fundamental para executar uma ciência limpa e de qualidade na prática clínica odontológica.

Após reunião e discussão técnica em 2020, o comitê da *International Association for the Study of Pain* (IASP) sugeriu a definição de dor como sendo uma "Experiencia sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante a um dano tecidual real ou potencial", excluindo a necessidade de descrição da sensação dolorosa, diferindo entre nocicepção e dor.

Assim, após um serie de conexões e interações teciduais periféricas e centrais a percepção da DOR pode variar de uma pessoa para outra, inclusive variando também de acordo com o meio em que ela está inserida, sem esquecer das suas características culturais e histórico emocional / psicológico.

Historicamente o uso da cannabis pelo homem data de pelo menos 10.000 anos, e botanicamente falando, é bastante tempo de contato com a humanidade. Se não for a planta mais antiga, é uma delas. Porém, é a partir de 2.700 A.C que a Cannabis inicia sua jornada para fins medicinais na China, somando exatos de 4.724 anos de uso registrados.

Na Índia, 1.000 A.C. o uso médico da cannabis foi muito maior e mais bem elaborado que na China, disseminando-se través de viajantes em rituais de xamanismo. Entretanto, no início da era cristã, 1.000 DC, médicos renomados da Arabia (Muçulmanos) já mencionavam em seus compêndios tratamentos e protocolos específicos.

Até então, a ciência era composta de testes observacionais e metodologias culturais passadas entre gerações, mais ou menos tipo tentativa e erro, sem padronização, totalmente diferente de como conhecemos a ciência hoje, haja visto nossas normas e controles pelos comitês de ética somado as plataformas de pesquisas.

Em 1839 o médico Irlandês Willian B. O'Shaugnessy faz a primeira publicação cientifica, um livro, e 21 anos depois, ocorreria a primeira reunião cientifica sobre a Cannabis, organizado pela Sociedade Médica do Estado de Ohio.

Estima-se que o Brasil tenha sido a porta de entrada da Cannabis para toda américa, advinda de escravos africanos (angolanos) e muito difundida na zona rural do Nordeste em rituais religiosos e também como medicação. E pasmem, medicação para dor de dente.

A estrutura química do canabidiol foi elucidada em 1963 e do THC em 1964 em Israel pelo professor Raphael Mechoulam (*in memorian*) - "Identificação e isolamento de componentes ativos CDB / THC" -. Anos seguintes, na década de 70 um brasileiro chamado Elisado Carlini (Escola

Paulista de Medicina) já pesquisava interações entre THC e outros canabinóides, e gerou a primeira evidência mundial de que o canabidiol tinha propriedades anticonvulsivante – 1975.

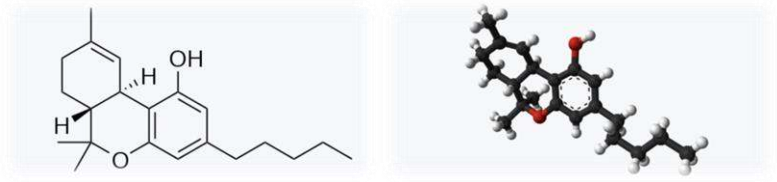
Descobriu-se em 1988 receptores específicos no sistema nervoso central (SNC) e em 1992 Mechoulam consegue isolar uma substância endógena (entende-se endógena como produzida pelo corpo humano) que se ligaria a tal receptor, denominada "Anandamida" (N- araquidonoil etanolamina), originado da palavra sânscrita que designa felicidade, é um análogo ao Δ9 – tetrahidrocanabinol – THC. Poucos anos depois, outro ligante foi identificado, o "2AG" (2-Araquidonilglicerol), um análogo ao canabidiol – CBD. Voilá, descoberto o sistema endocanabinóide (SEC).

Nas décadas de 1980 e 1990 outro brasileiro chamado de Antonio Waldo Zuardi publicou os primeiros resultados indicando que o CBD tinha efeitos ansiolíticos e antipsicóticos, e a partir daí, já nos anos 2000 as pesquisas cresceram exponencialmente em todo mundo, com notável contribuição dos pesquisadores brasileiros, concretizando-se de 2014 em diante uma intensificação na retomada de ensaios clínicos valorosos.

Primeiramente identificados diretos da planta, os compostos canabinóides THC (tetrahidrocanabinol) e CBD (canabidiol) foram sintetizados em laboratórios e posteriormente identificados no corpo humano.

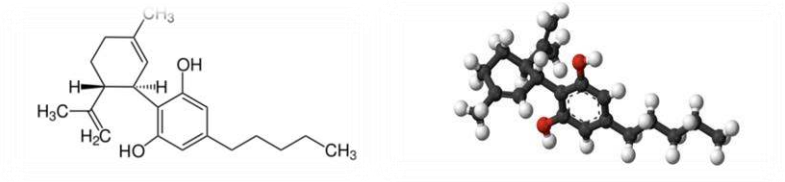
Como padronização científica, os constituintes derivados das plantas passaram a ser chamados de fitocanabinóides (+ de 150 catalogados), os sintetizados em laboratório chamados de canabinóides sintéticos e os endógenos de endocanabinóides.

2 Δ9 – TETRAHIDROCANABINOL = THC



É o componente mais conhecido pela comunidade científica e sociedade em geral, já presente na classe médica e odontológica, caracterizado por possuir atividade psicoativa / psicotrópica.

3 CANABIDIOL = CBD



É o segundo componente fitocanabinóides mais abundante na plante, e muito estudado pela sua segurança farmacológica e propriedades terapêuticas, sem atividade psicoativa / psicotrópica.

Fitocanabióides principais	Canabinóides Sintéticos	Endocanabinóides
Tetrahidrocanabinol -THC	Nabilone - Análogos do THC	Anandamida - Análogo THC
Canabidiol – CBD	Dronabinol - Análogos do THC	2AG - Análogo CBD
Canabigerol – CBG	AM630 - Análogos do CBD	
Terpernos	JWH133 - análogo do CBD	

Assim, como acontece com os opioides, que tiveram seu histórico, descobrimento e demanda muito parecidos com o da Cannabis (busca por uma molécula endógena em seres humanos através da descoberta de receptores específicos, oriundos de trabalhos realizados com ratos previamente), temos os opioides da planta, opioides sintéticos e opioides endógenos. Na prática, nos seres humanos usamos os opioides para controle da dor, e podemos aumentar as concentrações no SNC por duas vias:

1 - Exógena = Produção externa - comprimidos sintéticos (as formas injetáveis são de uso restrito hospitalar).

2 - Endógena = Produção interna (endorfinas, encefalinas e dinorfina) que aumentam seus níveis com atividade física, risada, dieta e atividade sexual.

Mas o que é a cannabis? Cannabis sativa L., nome técnico oriundo da botânica, é uma planta herbácea da família das Canabiáceas que pode ser dividida em algumas subespécies, no qual, em resumo para nós, interessa saber esses três modelos simples:

1. Cannabis Sativa – maior concentração de THC
2. Cannabis Indica – maior concentração de CBD
3. Cannabis Ruderalis – baixíssimo ou quase nulo de THC e CBD

Hoje, menos marginalizado, após longos processos científicos entre, modelos in vitro, modelos animais, estudos de coorte, ensaios clínicos e revisões sistemáticas, podemos descrever com precisão os componentes do sistema endocanabinóide. Trata-se de um sistema de modulação neuronal independente, constituído por receptores próprios, ligantes endógenos, e enzimas metabólicas específicas que mantem sua atividade. Ou seja, SEC é um sistema endógeno protetor e regulatório, digamos MODULATÓRIO contra estímulos nocivos que resultariam em crises epiléticas, dor ou traumas psicológicos, agindo ainda diretamente nos processos de reparação tecidual periférica.

Conseguiu-se demonstrar através de um canabinóide sintético do THC marcado radioativamente ([H^3]CP-55940) a existência de um receptor específico para tal substância com grande afinidade na membrana do córtex cerebral de ratos e posterior percepção na indução de efeitos farmacológicos, denominado de receptor CB-1.

Receptores CB-1 no SNC – Afinidade pra THC:

1. Membrana do córtex cerebral – condições cognitivas e amnésia temporária.
2. Massa cinzenta periquedutal – alterações emocionais e analgesia (efeitos hedônicos – manter-se em relativo estado de felicidade).
3. Hipotálamo – hipotermia e apetite.

Poucos anos depois um segundo receptor foi identificado e clonado separadamente no sistema nervoso periférico (SNP) e denominado receptor CB-2.

Receptores CB-2 no SNP – Afinidade para CBD:

1. Musculo esquelético – inflamação / dor muscular
2. Sistema imunológico – modulação imunológica
3. Polpa dentária / gengiva – modulação inflamatória
4. Órgãos – reparos teciduais e analgesia.

Como um sistema completo, o sistema endocanabinóide pede início, meio e fim. E estava faltando o mecanismo finalizador do processo endógeno, e isso se deu com a última descoberta das enzimas responsáveis pela metabolização final da Anandamida e do 2-AG, FAAH (Amido Hidrolise de Ácidos Graxo) e MAGL (Mono Acil Glicerol Lipase) respectivamente.

Os fitocanabinóides têm alta lipofilicidade, o que significa que são mais eficazes na absorção via pele/mucosa, mas também podem ser prescritos por via oral após diagnosticados e selecionados corretamente. Mesmo podendo provocar euforia em pacientes predispostos, são quase que desprovidos de influência psicoativa nas concentrações utilizadas, melhoram a qualidade do sono, reduzem a fadiga e têm o potencial de aliviar a dor e melhorar o sistema imunológico, haja visto a ausência de receptores CB1 e CB2 no tronco cerebral, uma área responsável pelo controle cárdio respiratório, ou seja, não é capaz de levar a óbito por uso abusivo via depressão cardiorrespiratória. O paciente dorme antes, ao contrário de outros fármacos, justificando assim seu uso com segurança e benefício.

A luz da ciência atual, estreita-se o uso de fitocanabinóides na odontologia com foco voltado para a área de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial, o qual apresenta resultado e respaldo científico de qualidade no tratamento e controle da dor crônica, mais especificamente nas terapias voltadas para dor miofascial. Porém, alguns trabalhos têm demonstrado significância em quadros de ansiedade e sono alterado, no entanto, há um dissenso na literatura científica, e parece não ser a única solução como propaga-se. Claramente não substitui a terapia convencional até então.

Existe um apelo forte de que, por ser oriundo de fonte natural seria 100% seguro, o que não é verdade, e certamente a falta de padronização dessas medicações é o maior problema. Contudo, as evidências apontam para mais benefícios do que riscos.

Não obstante, apesar de termos uma riqueza de evidências com fitocanabinóides que apoiam seu uso nas terapias de dor crônica em outras áreas (na síndrome de fibromialgia, osteoartrite, dor crônica na coluna e dor na artrite reumatoide), tanto em modelos animais quanto em estudos clínicos, principalmente dor crônica neuropática, ainda assim não temos o mesmo número de pesquisas qualificadas relacionando os efeitos desses produtos à base *de cannabis na região orofacial, carecendo* de mais evidências para uma futura solidificação terapêutica.

REFERÊNCIAS

Baron. P. E., Lucas P., Eades J., Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. J Headache Pain. 2018 May 24;19(1):37.

Bennett R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007 Jun;21(3):427-45.

Berger. A. A. Keefe J., Winnick A., Gilbert E., Eskander P. J., Yazdi C., et al. Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. Anestesiol Res Clin Best Pract. 2020 Set;34(3):617-631.

Breasted JG. Ancient Records of Egypt. University of Chicago Oriental Institute Publications, Vol III, P. 217. University of Chicago Press, 1930.

Carlini E. A., Mechoulam R., Lander N., Anticonvulsant activity of four oxygenated cannabidiol derivatives. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1975 Sep; 12(1):1-15.

Christopher A. L., Wesley M. R., Kent E. V. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. Pharmacology. 2022;107(3-4):131-149.

Committee of the Health Effects of Marijuana. An evidence review and research agenda. The health effects of cannabis and cannabinoids. The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.

Devane W. A. et al., Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science; 1992 Dec 18;258(5090):1946-9.

Fallon T. M., Lux A. E., McQuade R., Rossetti S., Sanchez R., et al., Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. British Journal of Pain 2017, Vol 11(3) 119–133.

Fitzcharles M. A., Baerwald C., Ablin J., Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): a systematic review of randomized controlled trials. Schmerz 2016; 30(1): 47e61.

Gajofatto A. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. Department of Neurological, Biomedical and Movement Sciences, University of Verona, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italy.

Giuseppina C., Minervini G., Spagnuolo C., Moccia S. Bioactive Compound-Based Formulations: New Perspectives for the Management of Orofacial Pain. Molecules 2022 Dec 23;28(1):106.

Grossman S., Tan H., Gadiwalla Y. Cannabis and orofacial pain: A systematic review. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2022;60:e677–e690.

Gunn C. C., Milbrandt W. E., Little A. S., Mason K. E. Dry needling of muscle motor points for chronic low-back pain: a randomized clinical trial with long-term follow-up. Spine (Phila Pa 1976) 1980; 5: 279–91.

Häuser W., Fitzcharles M., Radbruch L., Petzke F. Cannabinoids in pain man agement and palliative medicine – an overview of systematic reviews and prospective observational studies. Dtsch. Arztebl. Int. 2017; 114: 627–34.

Henshaw F.R., Dewsburyy S. L., Lim K. C., Steiner G. Z., The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. Cannabis Cannabinoid Res. 2021; 6:177–195.

Holly T. P., O'Brien M., McDougall J. J. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. Pain. 2017 Dec. Vol. 158. N. 12: 2442–2451.

Howlett A. C. The cannabinoid receptors. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002 Aug;68-69:619-31.

Howlett A. C. et al. International Union of Pharmacolgy. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Rev. 2002; 54(2):161-202.

Hughes J, Smith T, Kosterlitz H, Fothergill L, Morgan B, Morris H. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 1975; 258:577- 580.

Jaeger B. Myofascial trigger point pain. Alpha Omegan. Spring-Summer. 2013; 106(1-2):14-22.

Karst M., Salim K., Burstein S., Conrad I., Hoy L., Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Oct 1;290(13):1757-62.

Kopustinskiene D.M., Masteikova R., Lazauskas R., Bernatoniene R., Cannabis sativa L. Bioactive Compounds and Their Protective Role in Oxidative Stress and Inflammation. Antioxidants. 2022; 11:660.

Leeuw de R. 4ª ed. Orofacial Pain Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Managements. Quintessence Publishing Co, 2010.

Leonid K. and Simon V. Dry needling in the management of musculoskeletal pain. J Am Board Fam Med. 2010 Sep-Oct;23(5):640-6.

Lewit. K., The needle effect in the relief of myofascial pain. Pain. 1979 Feb;6(1):83-90.

Mechoulan R., Hanus L. O., Peterwee R., Howlett A. C. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. Nat Rev Neurosci. 2014; 15(11):745-64.

Mechoulan R. et al., Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochem Pharmacol. 1995 Jun 29;50(1):83-90.

Mechoulan R. Gaoni Y., A total synthesis of dl-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. J Am Chem Soc. 1965 Jul 20:87:3273-5.

Mechoulan R. Gaoni Y., Hashish. I. The structure of canabidiol. Tetrahedron. 1963 ec;19(12):2073-8.

Mondello E., Quattrone D., Cardia L., Bova G., Mallamace R., et al., Cannabinoids and spinal cord stimulation for the treatment of failed back surgery syndrome refractory pain. Journal of Pain Research 2018:11 1761–1767.

Nitecka-Buchta A., Wachol N. 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; 8:1886.

Pert C. B., Snyder SH. Opiate receptor: Its demonstration in nervous tissue. Science 1973; 179:1011-1014.Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. Pain. 1998; 76:3–8.

Russo E. B. History of cannabis and its preparations in Saga. Science and Sobriquet. Chem Biodivers. 2007; 4(8):1614-48.

Schneider M. J. Tender points/fibromyalgia vs. trigger points/myofascial pain syndrome: a need for clarity in terminology and differential diagnosis. J Manipulative Physiol Ther. 1995 Jul-Aug;18(6):398-406.

Tamba B.I., et al. Challenges and Opportunities in Preclinical Research of Synthetic Cannabinoids for Pain Therapy. Medicina (Kaunas). 2020 Jan 9;56(1):24. 2020; 56:24.

Touw M. The religious and medicinal uses of cannabis in China, Indian and Tibet. J Psychoative Drugs. 1981;13(1):23-34.

Trescot M. A., Datta S., Lee M., Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.

Ueberall A. M., Essner U., Mueller-Schwefe. H. H. G. Effectiveness and tolerability of THC:CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with severe chronic pain: analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German Pain e-Registry. Journal of Pain Research 2019:12 1577–1604.

Zhou J., et al. Modulation of the Endocannabinoid System Following Central Nervous System Injury. Int J Mol Sci. 2019 Jan;20(2):388.

Zuardi A. W. History of cannabis as a medicine: a review. Braz J Psychiatry. 2006 Jun;28(2):153-7.