

Inês Beatriz Rodrigues Dinis

Uso dos canabinóides no tratamento da dor orofacial- Revisão sistemática

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Inês Beatriz Rodrigues Dinis

Uso dos canabinóides no tratamento da dor orofacial- Revisão sistemática

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Inês Beatriz Rodrigues Dinis

Uso dos canabinóides no tratamento da dor orofacial- Revisão sistemática

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
Como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

(Inês Beatriz Rodrigues Dinis)

Orientador Prof. Dr^a. Cláudia Barbosa

RESUMO

Objetivo: Dor orofacial define-se como dor e disfunção que afeta a transmissão motora e/ou sensorial do sistema trigeminal. As causas são multifatoriais e os tratamentos multidisciplinares. Os canabinóides, compostos químicos encontrados na planta canábis, têm demonstrado interesse terapêutico pelo efeito analgésico, anti-inflamatório, relaxante muscular, antioxidante, antiemético e antiespasmódico. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar quais os canabinóides que têm potencial terapêutico benéfico no tratamento e prevenção da dor orofacial.

Métodos: Três observadores, realizaram uma revisão sistemática, de estudos clínicos de coorte, caso-controle e experimentais, que abordaram o uso dos canabinóides no tratamento da dor orofacial, em adultos. As bases de dados utilizadas foram: *Medline*, *EBSCO*, *Web of Science*, *LILACS*, *Gale in Context: Science*, *Scopus*, *Science Citation Index Expanded* e *Supplemental Index* e as palavras-chave “orofacial pain” e “cannab*” nas suas diferentes designações *Medical Subject Headings* combinadas com diferentes operadores booleanos.

Resultados: Da pesquisa direta resultaram 161 artigos e foram obtidos 51 artigos por referências cruzadas, o que resultou em 212 artigos para leitura do resumo e 10 artigos foram selecionados para leitura integral. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, com a concordância excelente dos três observadores, foram aceites 6 artigos para inclusão.

Conclusões: Canabinóides mostraram ser eficazes no tratamento de alguns tipos de dores orofaciais, como a neuropática e a dor músculo-esquelética. Na dor aguda de origem dentoalveolar os canabinóides não demonstraram potencial terapêutico. Mais estudos serão necessários para sistematizar a utilização dos canabinóides na área da dor orofacial, nomeadamente, na dor neuropática e músculo-esquelética.

Palavras-chave: dor orofacial; tratamento; canábis; canabinóides, adultos

ABSTRACT

Objective: Orofacial pain is defined as pain and dysfunction affecting the motor and/or sensory transmission of the trigeminal system. The causes are multifactorial and the treatments are multidisciplinary. Cannabinoids, chemical compounds found in the cannabis plant, have shown therapeutic interest for their analgesic, anti-inflammatory, muscle relaxant, antioxidant, antiemetic and antispasmodic effects. The aim of this systematic review was to evaluate which cannabinoids have beneficial therapeutic potential in the treatment and prevention of orofacial pain.

Methods: Three observers conducted a systematic review of cohort, case-control and experimental clinical studies addressing the use of cannabinoids in the treatment of orofacial pain in adults. The databases used were: *Medline*, *EBSCO*, *Web of Science*, *LILACS*, *Gale in Context: Science*, *Scopus*, *Science Citation Index Expanded* and *Supplemental Index* and the key-words “orofacial pain” and “cannab*” in their different *Medical Subject Headings* combined with different boolean operators.

Results: The direct search resulted in 161 articles and 51 articles were obtained by cross-referencing, which resulted in 212 articles for abstract reading and 10 articles were selected for full reading. After applying the inclusion and exclusion criteria, with excellent agreement from all three observers, 6 articles were accepted for inclusion.

Conclusions: Cannabinoids have been shown to be effective in treating some types of orofacial pain, such as neuropathic and musculoskeletal pain. In acute pain of dentoalveolar origin, cannabinoids did not show therapeutic potential. Further studies are needed to systematise the use of cannabinoids in the area of orofacial pain, particularly neuropathic and musculoskeletal pain.

Key- words: *Orofacial pain; Treatment; Cannabis; Cannabinoids; Adults*

DEDICATÓRIAS

À minha mãe, que é a minha inspiração todos os dias, a minha guerreira, a minha melhor amiga, o meu porto de abrigo, levo para a vida a frase de força que me disse inúmeras vezes: “a vida só põe à prova aqueles que ela sabe que serão capazes de vencer”, e hoje, com o coração a transbordar de alegria, vencemos! O nosso sonho tornou-se realidade!

Ao meu pai, que mesmo tendo passado por momentos menos bons, continuou a ensinar-me a ver a vida com positivismo e alegria, como muitas vezes diz “no azar ainda tiveste sorte”, a sua forma de ver sempre o lado bom da vida inspiram-me!

Ao meu irmão, que é o meu pilar e a minha força todos os dias, enche-me o coração vê-lo crescer, tenho as maiores certezas que será capaz de alcançar todos os seus sonhos, e eu estarei sempre cá para tudo!

Aos meus pais, por todo o trabalho, esforço e dedicação, por ensinarem a mim e ao meu irmão o verdadeiro significado da palavra: amor.

Aos meus avós, meus segundos pais, que são a minha inspiração por toda a história de vida, batalhas ultrapassadas e conquistas alcançadas.

À minha bisavó, “avó velhinha”, que muita saudade guardo no meu coração, a sua estrelinha lá no céu iluminou o meu caminho durante estes anos e continuará a iluminar.

Amo-vos muito! Esta vitória é nossa!

AGRADECIMENTOS

Pai, agradeço-lhe por toda a força que me deu, o seu espírito positivo e calmo ajudou-me inúmeras vezes, consigo aprendi que o importante é viver e pensar no dia de hoje, e que o amanhã, logo se vê.

Mãe, agradeço-te por todas as palavras de força, encorajamento e apoio. Por estares sempre presente e ao meu lado, o teu carinho e amor são inexplicáveis.

Mano, agradeço-te por todas as palavras de incentivo, por toda a paciência que tiveste comigo e por todas as videochamadas que me alegravam.

Avó e avô, agradeço-vos por todo o amor, dedicação e apoio, por todas as conversas e ensinamentos de vida. Hoje, confiante, posso dizer que “Consegui” e que “Sou capaz”! Tenho muita sorte em ter-vos como avós!

Prima Mónica, agradeço-te por todos estes anos de amizade, por todas as palavras de apoio, foi muito bom partilhar esta jornada contigo, desde sempre juntas e para sempre juntas.

Ao tio Nelo, tia Alda, Diana, padrinho, madrinha, primos, tia Mimi, tia Graça e tio Fernando, obrigada de coração, com o vosso carinho a caminhada tornou-se mais fácil e feliz.

A ti Pepper, obrigada, mesmo não falando foste o meu consolo muitas vezes, ouvias-me e davas-me carinho, és muito linda.

A todos os professores(as), funcionários(as) da UFP, um sincero obrigada.

A todos os meus amigos, construí amizades incríveis que sei que vou levar para a vida.

À minha orientadora Professora Cláudia Barbosa, um agradecimento especial, por toda a dedicação, atenção e profissionalismo, mais do que excelente profissional tem um coração enorme, nunca me esquecerei das suas palavras de apoio e incentivo. Muito obrigada por tudo. Conseguimos!!

Por fim, quero agradecer a Deus, por me ter guiado durante estes últimos anos e por nunca ter deixado que a minha luz se apagasse.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
DEDICATÓRIAS.....	vii
AGRADECIMENTOS	viii
ÍNDICE GERAL	ix
ÍNDICE DE TABELAS	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS	xii
I. INTRODUÇÃO	1
II. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
1. Estratégia de Revisão da literatura.....	8
2. Critérios de elegibilidade do estudo, participantes e intervenções	9
3. Análise, seleção e extração dos dados	9
III. RESULTADOS	11
1. Seleção dos estudos	11
2. Características dos estudos	12
IV. DISCUSSÃO	22
V. CONCLUSÕES	27
VI. BIBLIOGRAFIA	28
ANEXO 1- Análise do risco de viés de acordo com <i>Joanna Briggs Institute critical appraisal</i> para estudos randomizados.....	31
ANEXO 2- Análise do risco de viés de acordo com <i>Joanna Briggs Institute critical appraisal</i> para estudos de coorte.	32

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos critérios PICOS utilizados..... 10

Tabela 2: Resumo dos artigos selecionados. 17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da estratégia de pesquisa.....	16
---	----

ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

AAOP - *American Academy of Orofacial Pain*

AINE- Anti-inflamatórios não esteroides

ATM- Articulação temporomandibular

AUE- Autorização de Utilização Especial

CB1- Recetor endocanabinóide do tipo 1

CB2- Recetor endocanabinóide do tipo 2

CBD- Canabidiol

CBN- Canabinol

DOF– Dor orofacial

DTM- Disfunção temporomadibular

EMGs- Eletromiografia de superfície

ICOP- *Internacional Classification of Orofacial Pain*

IHS- *International Headache Society*

NPH- Nevralgia pós- herpética

PEA-Palmitoiletanolamida

SBA- Síndrome da boca ardente

SNC- Sistema Nervoso Central

THC- D9- tetrahydrocannabinol

VAMS- *Visual Analogue Mood Scale*

VAS- *Visual Analogue Scale*

VRS- *Verbal Rating Scale*

I. INTRODUÇÃO

Segundo a *The American Academy of Orofacial Pain (AAOP, 2018)*, dor orofacial (DOF) define-se como dor e disfunção que afeta a transmissão motora e/ou sensorial do sistema trigeminal. Está associada aos tecidos moles e duros da cabeça, face e pescoço. O processo de avaliação, diagnóstico e terapêutica é muitas vezes complexo, as causas são multifatoriais e o tratamento é multidisciplinar (Crandall, 2018).

Em 2020, a *International Headache Society (IHS)* publica a primeira edição da *Internacional Classification of Orofacial Pain (ICOP)*. Tem como objetivo auxiliar na investigação e no diagnóstico, especialmente nos casos em que este é duvidoso. A DOF está dividida em tipos, subtipos e subformas distintas, assim sendo tem-se: 1) dor orofacial atribuída às desordens dentoalveolares e anatomicamente relacionadas, subtipos: dor odontogénica e dor na mucosa oral, glândula salivar e ossos maxilares; 2) dor miofascial orofacial, subtipos: dor miofascial orofacial primária e dor miofascial orofacial secundária; 3) dor na articulação temporomandibular (ATM), subtipos: dor primária na ATM e dor secundária na ATM; 4) dor orofacial atribuída à lesão ou doença dos nervos cranianos, subtipos: dor atribuída à lesão ou doença do nervo trigémeo e dor atribuída à lesão ou doença do nervo glossofaríngeo; 5) dores orofaciais com manifestações semelhantes a cefaleias primárias, subtipos: enxaqueca orofacial, dor orofacial do tipo tensão, dor orofacial trigeminoautonómica e dor orofacial neurovascular; e 6) dor orofacial idiopática, subtipos: síndrome da boca ardente, dor orofacial persistente, dor dentoalveolar idiopática persistente e dor facial unilateral constante com episódios de exacerbação (Pigg *et al.*, 2020). Desta forma está organizada por códigos que vão desde 1 dígito até 7 dígitos. Por norma, na prática clínica geral, utiliza-se até 2 dígitos e na prática clínica especializada utiliza-se de 5 a 7 dígitos (Conti *et al.*, 2022).

Existem dois tipos de dor quanto à origem tecidual: dor somática e dor neuropática. A dor somática é transmitida pelas fibras nervosas somáticas e pode ser superficial ou profunda. A superficial é fácil de localizar e pode ter origem na pele, tecidos subcutâneos e membranas mucosas, contrariamente, a profunda é difícil de localizar e tem origem nos dentes, músculos, tendões, articulações e ossos (Debbag and Khidhir, 2016). A dor somática profunda é extremamente comum na região orofacial e inclui as formas mais prevalentes de dor nesta região, nomeadamente a dor dentária e as disfunções

temporomandibulares (DTM). Assim, a dor dentoalveolar pode ter origem na mucosa oral, glândulas salivares, ossos maxilares ou dente, sendo que neste último, pode ter origem pulpar, periodontal ou gengival (Pigg *et al.*, 2020). A dor musculoesquelética tem origem nas estruturas musculares faciais, caso da dor miofascial e ainda, nas estruturas esqueléticas, nomeadamente na ATM (Conti *et al.*, 2022).

A dor neuropática é uma dor que resulta da lesão, doença ou disfunção periférica ou do sistema nervoso central (SNC), a nível temporal pode ser classificada como episódica ou contínua (AAOP, 2018). A dor neuropática na região orofacial pode apresentar-se de várias formas quando contínua, nomeadamente, como a síndrome da boca ardente (SBA) e a nevralgia pós-herpética (NPH). Estas dores estão associadas a uma elevada redução na qualidade de vida (Kim, Son and Lee, 2020). A dor neuropática associada à SBA define-se como uma sensação de queimor ou disestesia oral diária, sem que haja lesões evidentes que justifiquem a dor, sentida por mais de duas horas por dia e por mais de três meses (Conti *et al.*, 2022). Normalmente a dor é bilateral e a sua intensidade pode variar. Mais comumente é sentida na ponta da língua, podendo causar xerostomia, alteração no paladar e disestesia (Pigg *et al.*, 2020). Pode ser classificada em primária ou secundária. A primária não apresenta causas locais ou sistémicas identificáveis. A secundária pode ter origem em fatores locais, sistémicos ou psicológicos (Gambino *et al.*, 2021). Tem elevada prevalência em mulheres que estão na menopausa (Conti *et al.*, 2022). A NPH é uma condição secundária à infeção pelo *herpes zoster* (afeta 10 a 15% dos pacientes infetados), pode ser classificada em termos de duração em: aguda (até 30 dias após surgimento das alterações cutâneas), subaguda (até 120 dias) e crónica (quando já persiste no mínimo há 4 meses) (Phan *et al.*, 2010). Pacientes com deficiências imunológicas ou com idade mais avançada apresentam maior risco para o desenvolvimento da condição, cerca de 50% dos pacientes que têm mais de 60 anos apresentam esta patologia, com o avançar da idade aumenta o risco (Phan *et al.*, 2010).

A diferença entre estes dois tipos de dores é que a somática profunda ocorre como resposta a estímulos nociceptivos em recetores neurais normais, enquanto que, a neuropática não resulta de estimulação nociceptiva mas sim de alterações ou lesões a nível periférico ou central (AAOP, 2018).

Atualmente, são várias as terapêuticas existentes para a DOF, os tratamentos podem ser mais conservadores (ou reversíveis) ou então mais agressivos (ou irreversíveis), como é

o caso da cirurgia ou da terapia oclusal complexa. As terapias conservadoras na maioria dos pacientes proporcionam um bom alívio dos sintomas. Após um acompanhamento a longo prazo, verifica-se que entre 50% a 90% dos pacientes apresentam poucos ou até nenhum sintoma após tratamento conservador (AAOP, 2018). Assim sendo, as terapias conservadoras são: educação dos pacientes e auto-gestão da dor, terapia cognitivo-comportamental, fisioterapia, terapia com aparelhos ortopédicos e terapia farmacológica (AAOP, 2018). Este último grupo terapêutico tem especial importância nesta revisão sistemática. Desta forma, os grupos farmacológicos mais comumente utilizados, no tratamento da DOF, são: analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides, corticosteróides, benzodiazepinas, relaxantes musculares, antidepressivos, gabapentinóides, e o grupo dos suplementos, nomeadamente, hialuronato de sódio, glucosamina e condroitina (AAOP, 2018). Nos últimos anos, um grupo farmacológico terapêutico específico tem demonstrado especial interesse e relevância- os canabinóides. A canábis é geralmente associada a um produto natural utilizado para fins recreativos, no entanto, o uso da canábis e dos canabinóides para fins medicinais tem demonstrado elevado interesse a nível mundial (Grossman, Tan and Gadiwalla, 2022).

Existem 3 variedades diferentes da planta da canábis: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*. *Cannabis sativa* contém mais de 565 compostos químicos como: flavonóides, fenantrenos e canabinóides, sendo este último um grupo muito característico. Os canabinóides podem, ainda, dividir-se em: endocanabinóides, fitocanabinóides e canabinóides sintéticos. Os endocanabinóides são neurotransmissores que são sintetizados endogenamente no sistema nervoso central e periférico, como por exemplo: a anandamida e a palmitoiletanolamida (PEA). Os fitocanabinóides são compostos que estão naturalmente presentes na canábis, têm a capacidade de se ligar aos recetores endocanabinóides humanos e interagir com eles, como por exemplo: D9- tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN), sendo estes os mais conhecidos da planta (Nitecka-Buchta *et al.*, 2019; Bellocchio *et al.*, 2021;). Canabinóides sintéticos são moléculas sintéticas e análogas dos endocanabinóides e fitocanabinóides, como por exemplo: dronabinol, nabilona, AZD1940 e GW842166. Os efeitos comportamentais e psicoativos da planta são atribuídos essencialmente ao THC (Pisanti *et al.*, 2017; Potts *et al.*, 2019). O THC é capaz de inibir a enzima ciclooxigenase, bloqueando assim a síntese de prostaglandinas e como tal, produz um alívio associado aos sintomas da inflamação, nomeadamente, pelo efeito analgésico, mas também, ação relaxante muscular,

antioxidante e antiemética. O CBD é associado às propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, bem como, apresenta ação antiespasmódica. Quer o THC e o CBD apresentam ação anticonvulsivante, bem como, neuroprotetivas. Já o CBN, além do potencial anti-inflamatório e anticonvulsivante como os outros dois, apresenta ação antibiótica (Nitecka-Buchta *et al.*, 2019; Kumar *et al.*, 2021; Lowe *et al.*, 2021).

Foi com a descoberta do sistema endocanabinóide que o uso dos canabinóides como terapêutica analgésica e anti-inflamatória tornou-se mais clara (Stella *et al.*, 2021). São identificados dois recetores endocanabinóides: o tipo 1 (CB1) e o tipo 2 (CB2). Recetores CB1 são expressos no sistema nervoso central e periférico e estão envolvidos nas áreas de processamento da dor (Beneng *et al.*, 2010). Recetores CB2 encontram-se essencialmente nos queratinócitos, células imunes, nos neurónios do corno dorsal da medula espinhal, microglia e também nas células do sistema nervoso periférico. Os efeitos psicoativos e analgésicos dos canabinóides são mediados pelos recetores CB1 (Karst, Wippermann and Ahrens, 2010; Kalliomäki *et al.*, 2013). Os canabinóides atuam nos recetores CB1 e CB2, os sintéticos são produtos químicos com efeito tipo canabinóide por atuarem nos mesmos recetores. O sistema endocanabinóide está envolvido em vias fisiológicas e patológicas, nomeadamente na regulação da dor no geral, mais especificamente a dor neuropática e inflamatória (Kumar *et al.*, 2021).

Em situações de stress, medo, obesidade ou desnutrição, pode haver alteração dos endocanabinóides encontrados na saliva. Haviv *et al.* (2022) sugeriram no seu estudo que níveis de endocanabinóides na saliva podem ser utilizados como biomarcadores para o diagnóstico da dor orofacial crónica. Pacientes que têm dor crónica demonstraram ter níveis de endocanabinóides salivares mais baixos comparativamente a indivíduos sem dor. Desta forma, avaliação dos níveis de endocanabinóides na saliva pode ser utilizada não só para diagnóstico como também para preditor de sucesso da terapêutica com canábis medicinal neste grupo de pacientes. Segundo estes autores, a saliva é como uma “janela de diagnóstico para o corpo” porque o seu conteúdo genético, processos biológicos, função molecular e componentes celulares são semelhantes aos do plasma. A forma de a coletar, armazenar e transportar é também muito fácil. As três principais glândulas salivares (parótida, sublingual e submandibular) expressam os recetores CB1 e CB2. Os recetores CB1 parece que estão mais localizados na região dos ductos e os recetores CB2 na região dos ácinos das glândulas (Ney *et al.*, 2020).

Os canabinóides para uso terapêutico podem-se encontrar sob a forma de diferentes formulações farmacológicas: administração oral, administração pulmonar, administração transmucosa, via dérmica e transdérmica e via oftálmica (Stella *et al.*, 2021). A via oral é preferida em relação às outras vias, além de ser segura, a ingestão é fácil e a adesão do paciente é boa. Na administração pulmonar destaca-se a via da inalação e fumo, nestas o início de ação também é rápido (cerca de 5 a 10 minutos) e permite uma alta biodisponibilidade sistémica. Uma vantagem desta via é nos casos de pacientes que têm impedida a via oral, devido a náuseas ou vômitos por exemplo (Bruni *et al.*, 2018). Na administração transmucosa o fármaco chega à circulação sistémica através da sua absorção pelo epitélio da mucosa. As principais vias transmucosas utilizadas são: via intranasal, transmucosa oral e retal (Lam *et al.*, 2020). A formulação oral em óleo é uma boa opção por melhorar significativamente a biodisponibilidade, uma vez que o efeito metabólico de primeira passagem é eliminado e o fármaco está em contacto direto com a mucosa oral o que faz com que o início de ação seja rápido (Itin *et al.*, 2020). Relativamente à administração de medicamentos através da pele, as formulações dérmicas podem ser transdérmicas (se tiverem efeitos sistémicos) e tópicas (se tiverem efeitos locais). Os adesivos transdérmicos têm demonstrado ser uma boa opção terapêutica uma vez que mantêm uma concentração constante do fármaco na corrente sanguínea, além da boa adesão por parte do paciente (Prausnitz e Langer, 2008). A via oftálmica está mais direcionada para patologias mais específicas, como o caso da retinopatia diabética. Ainda estão em estudo outras possíveis vias de administração de canabinóides como é o caso da via parenteral, que não é uma via comum e em que os estudos ainda são muito raros (Stella *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, vários foram os ensaios que testaram terapêuticas com canabinóides em ratos, de forma a comprovar a eficácia nos humanos, no domínio da DOF. Segundo o estudo de Zubrzycki *et al.* (2019) a estimulação da polpa dentária em ratos é considerada um modelo valioso da dor sendo proposto como um modelo para estudo da dor trigeminal. Atualmente, já se encontram disponíveis alguns medicamentos com formulações de canabinóides para tratamento da dor em humanos. No Canadá, dois medicamentos estão atualmente disponíveis. A nabilona (Cesamet®) é um medicamento oral agonista do recetor CB1, utilizado para efeitos adversos da quimioterapia nomeadamente no tratamento de náuseas e vômitos. O nabiximol (Sativex®), aprovado em Portugal pelo Infarmed desde 2012, contém THC e CBD e está disponível na forma farmacêutica de

solução para pulverização bucal, sendo utilizado na mucosa oral no tratamento adjuvante da espasticidade ou dor neuropática de adultos com quadro de esclerose múltipla e ainda na dor oncológica. Nos Estado Unidos da América, e já autorizado em alguns países europeus, existe outro medicamento disponível, o dronabinol que se trata de um delta- 9-tetraidrocanabinol sintético, apresentado na forma oral, é utilizado para controlo dos efeitos induzidos pela quimioterapia, como náuseas e vômitos e ainda na perda de peso relacionada com a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) (Nitecka-Buchta *et al.*, 2019).

Desta forma, os canabinóides têm vindo a demonstrar um elevado interesse terapêutico utilizados como analgésicos, estimuladores de apetite (para casos de anorexia ou doenças debilitantes como a SIDA), antieméticos (útil para tratar efeitos adversos dos tratamentos oncológicos) e ainda como terapêutica para certas patologias como esclerose múltipla, lesões da medula espinal, síndrome de Tourette, epilepsia e glaucoma (Amar, 2006).

A canábis em território nacional é classificada como um estupefaciente, a utilização desta planta é proibida para outros fins que não os medicinais ou à exceção de alguns industriais (como as fibras dos caules ou algumas sementes) (Infarmed, 2022). Segundo a Deliberação N.º 11/CD/2019, Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, em Portugal foi aprovado um conjunto de situações em que é permitido o uso de medicamentos à base de canábis perante prescrição médica, desta forma, a utilização destes produtos depende da avaliação clínica, efetuada pelo médico, face às indicações terapêuticas aprovadas. Assim, é permitido a sua utilização terapêutica nas situações de: espasticidade resultante da esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas e vômitos devido à quimioterapia, radioterapia, terapia para hepatite C; para estimular o apetite nos casos de doentes que estão nos cuidados paliativos e que foram sujeitos a tratamentos oncológicos ou que têm SIDA; dor crónica devido a doenças oncológicas ou doenças relacionadas com o sistema nervoso (dor neuropática, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após infeção pelo *herpes zoster*); Síndrome de Gilles de la Tourette; epilepsia (e outros transtornos convulsivos da infância como síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut); e para glaucomas resistentes a outras terapêuticas (Infarmed, 2019). Como referido anteriormente, em Portugal está disponível através de receita médica especial (Infarmed, 2022) o Sativex®, que contém THC e CBD e tem indicação para os sintomas da espasticidade na esclerose múltipla (OF,2018). Medicamentos que não sejam comercializados em Portugal, podem, no entanto, ser permitidos em território nacional

através de mecanismos legais próprios, como a Autorização de Utilização Especial (AUE) (OF, 2018).

Os seguintes princípios ativos: AZD1940, GW842166, PEA, CBD e Bediol® serão abordados nesta revisão. AZD1940 e GW842166 são canabinóides sintéticos, PEA é um endocanabinóide, CBD é um fitocanabinóide e o Bediol® é uma preparação que contém THC e CBD (Gambino *et al.*, 2021). O AZD1940 é um novo canabinóide sintético agonista dos recetores CB1 e CB2, demonstrou em modelos de ratos ser oralmente ativado nos casos de dor nociceptiva e neuropática (Kalliomäki *et al.*, 2013). O GW842166 é um agonista dos recetores CB2 não canabinóide com indicação para o tratamento da dor inflamatória, em ensaios não demonstrou ter atividade agonista com significado nos recetores CB1 humanos (Ostenfeld *et al.*, 2011). A PEA é um endocanabinóide agonista dos recetores CB1 e CB2, tem efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios (Phan *et al.*, 2009), atua sobre os mastócitos e desta forma controla a inflamação aguda e crónica (Marini *et al.*, 2012). O Bediol® é uma preparação de 6,3% de THC (63 mg/g) e 8% de CBD (80 mg/g) diluído em óleo, numa proporção de 1g de cânabis para 10g de azeite, assim, o THC consegue ligar-se a ambos os recetores CB1 e CB2, contrariamente ao CBD que tem uma afinidade menor para estes recetores, mas ainda assim uma preferência para os recetores CB2 (Gambino *et al.*, 2021). O CBD atua como um antagonista dos recetores canabinóides, já o THC atua como agonista (Nitecka-Buchta *et al.*, 2019). O CBD foi estudado na forma de um óleo numa concentração de 7,3%, como referido anteriormente atua em ambos os recetores e possui propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias (Nitecka-Buchta *et al.*, 2019).

O principal objetivo desta revisão sistemática da literatura é avaliar quais os canabinóides cuja ação farmacológica é benéfica no tratamento ou prevenção da DOF e que estão comprovados em estudos clínicos em humanos.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Estratégia de Revisão da literatura

Para a realização da seguinte revisão sistemática da literatura utilizaram-se as directrizes “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols*” (*PRISMA-P*).

Realizou-se a primeira pesquisa no dia 23 de janeiro de 2023 e a última a 15 de março de 2023 para atualização dos resultados obtidos e sobre a qual se realizou esta revisão. As bases de dados utilizadas foram as seguintes: *Medline* (via PubMed), *EBSCO*, *Web of Science*, *LILACS*, *Gale in Context: Science* (via B-on), *Scopus* (via B-on), *Science Citation Index Expanded* (via B-on), *Supplemental Index* (via B-on).

Para a realização da pesquisa utilizou-se a indexação de termos MeSH (*Medical Subject Headings*) com operadores booleanos (AND, OR, NOT). Assim sendo, na pesquisa bibliográfica foram utilizadas as seguintes palavras-chave em inglês e nas seguintes combinações: (*face pain* OR *orofacial pain* OR *neuralgic facial pain* OR *craniofacial pain* OR *myofacial pain* OR *temporomandibular joint disorder* OR *TMJ disorders* OR *TMJ disorder* OR *temporomandibular disorders* OR *temporomandibular disorder* OR *temporomandibular joint diseases* OR *temporomandibular joint disease* OR *TMJ diseases* OR *TMJ disease*) AND (*marihuana* OR *marijuana* OR *cannabis indica* OR *cannabis sativa* OR *cannabinoid* OR *cannabidiol*). Foram testadas outras duas combinações de palavras, numa excluiu-se o termo “*cannabidiol*” e na outra adicionou-se os termos “*pain management*”. Em ambas, o número de resultados na pesquisa nas bases de dados foi menor. Adicionalmente, com o intuito de encontrar mais artigos que pudessem ser relevantes, realizou-se de forma manual, uma pesquisa na lista de referências bibliográficas dos artigos selecionados para leitura integral, bem como, nas revisões sistemáticas que tinham sido excluídas anteriormente através da pesquisa nas bases de dados.

A seleção dos artigos para este trabalho teve por base critérios de inclusão e de exclusão. Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) estudos de coorte, estudos caso-controle e estudos experimentais e 2) estudos realizados em adultos com mais de 18 anos, em que tenha sido utilizada terapêutica para a dor orofacial com canabinóides, ou para a

prevenção desta. Critérios de exclusão: estudos duplicados e estudos em que os dados não tenham sido claros o suficiente para determinar se a terapêutica com canabinóides foi eficaz ou não num determinado tipo de dor orofacial.

2. Critérios de elegibilidade do estudo, participantes e intervenções

A seleção dos artigos pelo título e/ou resumo teve por base os critérios *PICOS* (*Population, Intervention, Comparison, Outcome and Studies*).

A população de estudo foi constituída por adultos, com mais de 18 anos, acometidos com DOF ou que potencialmente possam vir a sofrer de DOF induzido por técnica clínica e que tenham sido expostos a terapêutica com canabinóides. Estudos de coorte, caso-controlo e experimentais foram selecionados. (Tabela1)

3. Análise, seleção e extração dos dados

Numa primeira fase dois revisores, a autora do trabalho (Inês Dinis/ ID) e a orientadora (Cláudia Barbosa/ CB), realizaram a seleção e análise dos títulos e resumos de todos os artigos obtidos na pesquisa realizada nas bases de dados. Cada revisora de forma independente, através da leitura do título e resumo, e tendo por base os critérios PICOS, selecionou os artigos a incluir para leitura integral da revisão sistemática. A percentagem de concordância entre o observador ID e CB, foi de 97,8%, sendo que, o nível de concordância foi considerado moderado, segundo MacHugh (2012), com kappa Cohen de 0,74 ($p < 0,001$). Dessa forma foi necessário a avaliação dos mesmos por um terceiro revisor Tiago Reis/ TR, médico dentista com prática clínica direcionada à área da endodontia. A percentagem de concordância entre o observador ID e TR foi igual à de ID e CB, e entre CB e o observador TR foi de 100% na leitura do título e resumo pelo que o kappa Cohen foi de 1 ($p < 0,001$), sendo o nível de concordância considerada perfeita. Quando foi analisada a concordância entre os três observadores, o nível de concordância foi considerado forte, sendo que o K de Fleiss foi de 0,81 ($p < 0,001$). Assim, da leitura dos títulos/resumos selecionaram-se 3 artigos para leitura integral correspondentes à pesquisa realizada nas bases de dados.

Através das listas de referências bibliográficas destes 3 artigos, realizou-se uma pesquisa manual, de forma a selecionar mais referências cruzadas, tendo-se obtido mais 7 artigos para leitura de título/resumo, dos quais apenas 1 foi selecionado para leitura integral. O mesmo foi feito para as 5 revisões sistemáticas que foram excluídas da pesquisa nas bases

de dados inicial, tendo sido encontrados mais 44 artigos, dos quais 6 foram selecionados para leitura integral. Obteve-se assim 51 referências cruzadas, das quais 21 eram correspondentes a referências repetidas, totalizando assim mais 30 artigos para leitura do título/ resumo. Após a leitura destes por todos os revisores, e com a total concordância dos três (kappa Cohen foi de 1; $p < 0,001$), mais 7 artigos foram selecionados para leitura integral. No final, 10 artigos foram selecionados para leitura integral.

Terminada a leitura integral dos 10 artigos e após a avaliação do risco de viés através da ferramenta de análise de risco de viés de *Joanna Briggs Institute critical appraisal (2017) (randomized controlled trials e cohort studies)*, todos os três revisores concluíram que apenas 6 artigos eram elegíveis para integrar esta revisão sistemática.

Tabela 1: Descrição dos critérios PICOS utilizados.

<i>Population</i>	Adultos (com ou mais de 18 anos) acometidos com dor orofacial, ou que potencialmente possam vir a sofrer de dor orofacial induzido por técnica clínica
<i>Intervention</i>	Uso dos canabinóides na prevenção e controlo/tratamento da dor orofacial
<i>Comparasion</i>	Indivíduos que utilizam outro método terapêutico para a prevenção e controlo/tratamento da dor orofacial
<i>Outcomes</i>	Efeito da terapêutica dos canabinóides na dor orofacial
<i>Study</i>	Estudos de coorte, caso-controlo, experimentais

III. RESULTADOS

1. Seleção dos estudos

A pesquisa nas bases de dados teve início no dia 23 de janeiro de 2023 e terminou no dia 15 de março de 2023. Durante esse período, 161 artigos foram recolhidos nas bases de dados. Destes, 70 eram artigos repetidos, obtendo-se um total de 91 artigos para leitura de título e resumo. Tendo por base a estratégia *PICOS* para a seleção dos artigos, após a leitura do título e resumo, foram eliminados 88 artigos, por não cumprirem os critérios estabelecidos. Assim, no final, 3 artigos foram selecionados para leitura integral.

Na pesquisa adicional realizada para obtenção de referências cruzadas, um total de 51 artigos foi incluído, sendo que destes, 21 eram duplicados, portanto, 30 foram incluídos para leitura de título e resumo. Após a análise, 7 artigos foram selecionados para leitura integral.

Assim, num total de 212 artigos recolhidos, foram selecionados 10 para leitura integral, dos quais 6 preencheram os critérios (Phan *et al.*, 2010; Ostenfeld *et al.*, 2011; Marini *et al.*, 2012; Kalliomäki^a *et al.*, 2013; Nitecka-Buchta *et al.*, 2019; Gambino *et al.*, 2021) e 4 artigos foram excluídos (Côté *et al.*, 2016; Baron *et al.*, 2018; Barry *et al.*, 2018; Tamaddonfard *et al.*, 2020) por não estarem de acordo com a estratégia *PICOS*. O fluxograma da estratégia de pesquisa e seleção dos artigos está representado na figura 1.

O estudo de Côté *et al.* (2016) apesar de ter utilizado nabilona como terapêutica, foi excluído, pois avaliaram o seu efeito no tratamento dos efeitos adversos da radioterapia e quimioterapia de pacientes com cancro da cabeça e pescoço, sem especificar em relação à dor na região orofacial. O estudo de Baron *et al.* (2018) foi excluído pelos seguintes motivos: população de estudo entre os 10 e os 86 anos, estudo avaliava pessoas já a fazer terapêutica com canabinóides para as seguintes patologias: enxaqueca, dor crónica e artrite de localizações inespecíficas, e que não poderiam ser definidas como dores orofaciais. Outro estudo excluído foi o de Barry *et al.* (2018), que apesar de abordar o tema SBA não tratava da utilização de canabinóides na terapêutica, mas da avaliação dos endocanabinóides em pacientes com SBA. O artigo de Tamaddonfard *et al.* (2020) foi excluído pois apesar do resumo não especificar, foi um estudo realizado no modelo animal (ratos).

2. Características dos estudos

A tabela 2 descreve de forma resumida as características dos 6 estudos selecionados. O Anexo 1 refere-se à avaliação do risco de viés para os estudos randomizados e o Anexo 2 à avaliação do risco de viés para os estudos de coorte.

Dois estudos (Phan *et al.*, 2010; Gambino *et al.*, 2021) avaliam a terapêutica com canabinóides em casos de dor de origem neuropática, nomeadamente na SBA e na NPH.

O estudo observacional de Phan *et al.* (2010) com 8 participantes (6 homens; 2 mulheres) com idades entre os 48 e 81 anos, dos quais 4 tinham NPH aguda (até 30 dias após o surgimento das primeiras alterações cutâneas) e 4 tinham NPH crónica (NPH presente pelo menos 4 meses após aparecimento das alterações cutâneas iniciais). Todos receberam um creme contendo o recetor agonista canabinoide N-palmitoylethanolamine (PEA, Physiogel AI Creme®) que teria de ser aplicado no local afetado, duas vezes ao dia, por um período de 2 a 4 semanas. Antes e após a terapia, um exame clínico relativo à intensidade dos sintomas foi realizado e documentado utilizando a *Visual Analogue Scale* (VAS) (pontuações de 0 a 10, sendo 0: sem dor e 10: pior dor imaginável). A terapia foi bem tolerada por todos os pacientes não tendo ocorrido efeitos adversos, nomeadamente, episódios de disestesia ou eczema de contacto. Antes do começo da terapia todos os pacientes relataram dor neuropática, incómoda, em picada e com sensação de queimadura e 6 deles relataram prurido; 3 pacientes relataram dor contínua apesar da terapia analgésica sistémica ter sido aplicada (1 com paracetamol, 1 com tramadol e 1 com gabapentina). Dos 8 pacientes, 5 tiveram uma redução acentuada dos sintomas de dor e prurido, em média a dor reduziu 87,8%, uma redução significativa. Os melhores resultados foram observados em pacientes com NPH aguda, já 3 dos 4 pacientes que apresentavam NPH crónica não tiveram ou tiveram apenas uma resposta mínima.

Gambino *et al.* (2021) realizaram um estudo piloto prospetivo em adultos com idade média de 71 anos, com uma amostra de 17 pacientes (3 homens; 14mulheres) e com o diagnóstico de SBA. Estes pacientes receberam uma preparação de Bediol® para aplicação consoante o prescrito durante um período de 28 dias. Esta preparação continha 6,3% de THC (63 mg/g) e 8% de CBD (80 mg/g), foi diluída em óleo numa proporção de 1 g de canábis para 10 g de azeite. O esquema da prescrição foi o seguinte: 5 gotas duas vezes ao dia durante 5 dias, depois passava a 10 gotas duas vezes ao dia durante 5 dias, a

seguir 15 gotas duas vezes ao dia durante 5 dias e por fim 20 gotas duas vezes ao dia por mais 13 dias. Intensidade da dor foi a variável principal no estudo, já as variáveis secundárias foram: influência nos níveis de ansiedade e depressão e efeitos adversos relatados. Nenhuma reação grave foi registrada e nenhum paciente teve de interromper o tratamento por reação à terapêutica, os efeitos adversos mais recorrentes foram a tontura e a cefaleia. Os autores conseguiram demonstrar uma melhoria estatisticamente significativa e crescente na diminuição da dor oral, desde o início do tratamento até 24 semanas após terminarem o tratamento. Também ocorreu uma diminuição favorável nos níveis de ansiedade e depressão subjetiva após o tratamento.

Já os outros quatro estudos (Ostenfeld *et al.*, 2011; Marini *et al.*, 2012; Kalliomiäki^a *et al.*, 2013; Nitecka-Buchta *et al.*, 2019;) abordam situações de dor somática profunda, de origem músculo-esquelética (osteoartrite e artralgia da ATM, dor miofascial) ou de origem dentoalveolar, mais especificamente, dor pós-operatória associada à extração do 3º molar.

No estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo de Ostenfeld *et al.* (2011), 123 pacientes foram recrutados com idades entre os 18 e os 50 anos (61 homens; 62 mulheres). Foram distribuídos por 4 grupos de tratamento: 27 receberam GW842166 800mg pré-operatório e placebo pós-operatório; 34 receberam GW842166 100mg pré-operatório e placebo pós-operatório; 31 receberam ibuprofeno 800mg pré-operatório e ibuprofeno 400mg pós-operatório; 31 receberam placebo pré-operatório e placebo pós-operatório. Uma hora antes da cirurgia dentária foi administrada a pré-medicação, passadas 4 horas receberam o tratamento pós-operatório. Todos os grupos tinham ao dispor medicação de emergência (paracetamol 500mg e fosfato de codeína 15mg). Foram realizadas 3 visitas de acompanhamento aos 2, 14 e 21 dias após a dose. A intensidade da dor foi avaliada em vários momentos pela VAS e pela *Verbal Rating Scale (VRS)*. A frequência de efeitos adversos foi elevada (61% a 71%) e foi semelhante em todos os grupos. Os efeitos adversos mais comuns, todos de intensidade ligeira a moderada, foram: dor de cabeça, dor laringo-faríngea e pirexia. Já os efeitos adversos mais graves (pouco frequentes) foram: dor de cabeça, mialgia, disfagia, desconforto gástrico e obstrução intestinal no grupo ibuprofeno, o grupo GW842166 800mg não registou nenhum efeito grave. A média da intensidade da dor para o conjunto de dados relativamente às doses de 100mg e 800mg de GW842166 não mostrou uma melhoria estatisticamente significativa

em relação ao placebo pelas avaliações da VAS e VRS. O ibuprofeno foi significativamente melhor em todos os parâmetros avaliados em relação ao placebo.

Marini *et al.* (2012) recrutaram 24 pacientes (8 homens; 16 mulheres) com idades entre os 24 e os 54 anos. Pacientes realizaram uma ressonância magnética a fim de detetar a causa para a dor aguda que apresentavam. Vinte foram diagnosticados com osteoartrite e quatro com artralgia. Foram distribuídos aleatoriamente por 2 grupos: grupo A (n=12) com indicação para tomar PEA 300mg de manhã e 600mg à noite durante 7 dias, depois passavam a 300mg duas vezes ao dia por mais 1 semana; e o grupo B (n=12) indicado a tomar ibuprofeno 600mg três vezes ao dia após as refeições durante as 2 semanas. Os pacientes tiveram, também, de todas as manhãs e noites, fazer o registo da intensidade da dor utilizando a VAS. A abertura máxima da boca também foi avaliada antes e no final do tratamento. Três pacientes do grupo ibuprofeno relataram dor gástrica na segunda semana de tratamento, no grupo PEA não houve registo de nenhum efeito adverso. Durante a 1ª semana de tratamento observou-se uma diminuição progressiva da dor em ambos os grupos. Após a 1ª semana a diminuição foi maior no grupo PEA. Relativamente aos valores médios de abertura da boca, foram significativamente maiores no grupo PEA comparativamente ao grupo ibuprofeno.

No estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de Kalliomäki *et al.* (2013), foram recrutados 151 homens com idades entre os 18 e os 39 anos, que iriam ser sujeitos a cirurgia de um terceiro molar mandibular, parcial ou totalmente incluso, e para a qual estava planeada osteotomia. Foram randomizados em 3 grupos com vista a estudar a eficácia analgésica do AZD1940 na dor pós de extração de terceiros molares. 61 pacientes receberam como terapêutica solução oral AZD1940 800µg, 59 receberam tratamento placebo e 31 receberam tratamento com naproxeno 500mg, pré intervenção cirúrgica (entre 1,5h-1,45h antes extração dentária). As variáveis avaliadas foram: intensidade da dor pós-operatória (variável primária) e intensidade da dor no movimento da mandíbula (variável secundária), utilizou-se a VAS. Os efeitos no sistema nervoso central também foram avaliados com a *Visual Analogue Mood Scale (VAMS)*. Efeitos adversos foram: tontura postural, hipotensão, cefaleia e 5 pacientes relataram pré-síncope ou síncope. Os valores da VAS entre grupo AZD1940 e placebo não tiveram diferenças estatisticamente significativas quer para a intensidade da dor pós-operatória quer na intensidade da dor no movimento da mandíbula. Mas entre o grupo naproxeno e o grupo placebo já se

registaram valores com diferenças estatisticamente significativas. Em relação à VAMS o grupo AZD1940 foi o que relatou mais efeitos de sedação e euforia em relação a placebo.

Nitecka-Buchta *et al.* (2019) no seu estudo randomizado, duplo-cego de grupo paralelo, recrutaram 60 pacientes com diagnóstico de DTM muscular (dor miofascial) que foram randomizados em 2 grupos: grupo experimental (grupo 1; n=30; 12 homens e 18 mulheres; idade média= 23,2 anos) e grupo controlo (grupo 2; n=30, 15 homens e 15 mulheres; idade média= 22,6 anos). Eletromiografia de superfície (EMGs) foi utilizada para avaliar a atividade muscular dos masseteres direito e esquerdo, em repouso e em contração máxima. Grupo 1 recebeu preparação transdérmica com CBD (20% de óleo de CBD) e grupo 2 recebeu formulação transdérmica placebo sem CBD. Durante todo o estudo nenhum efeito adverso foi registado. Ao fim de 14 dias, em relação às EMGs de repouso dos músculos masseteres, os pacientes do grupo 1 tiveram uma melhoria significativa nos parâmetros electromiográficos, contrariamente às do grupo 2 que não tiveram alteração. No grupo 1 a atividade do músculo diminuiu significativamente em comparação à do grupo 2. Relativamente à intensidade da dor, no grupo 1 ocorreu uma redução significativa (redução de 70%) comparativamente ao grupo 2 (redução de 9,81%).

Neste trabalho, não se ponderou a realização de meta-análise pois todos os estudos avaliados se referiram a DOF diferentes e/ou a diferentes protocolos clínicos de utilização dos canabinóides (diferentes canabinóides e em condições de utilização diferentes), não fazendo sentido a análise estatística comparativa dos resultados dos diferentes estudos.

Figura 1: Fluxograma da estratégia de pesquisa.

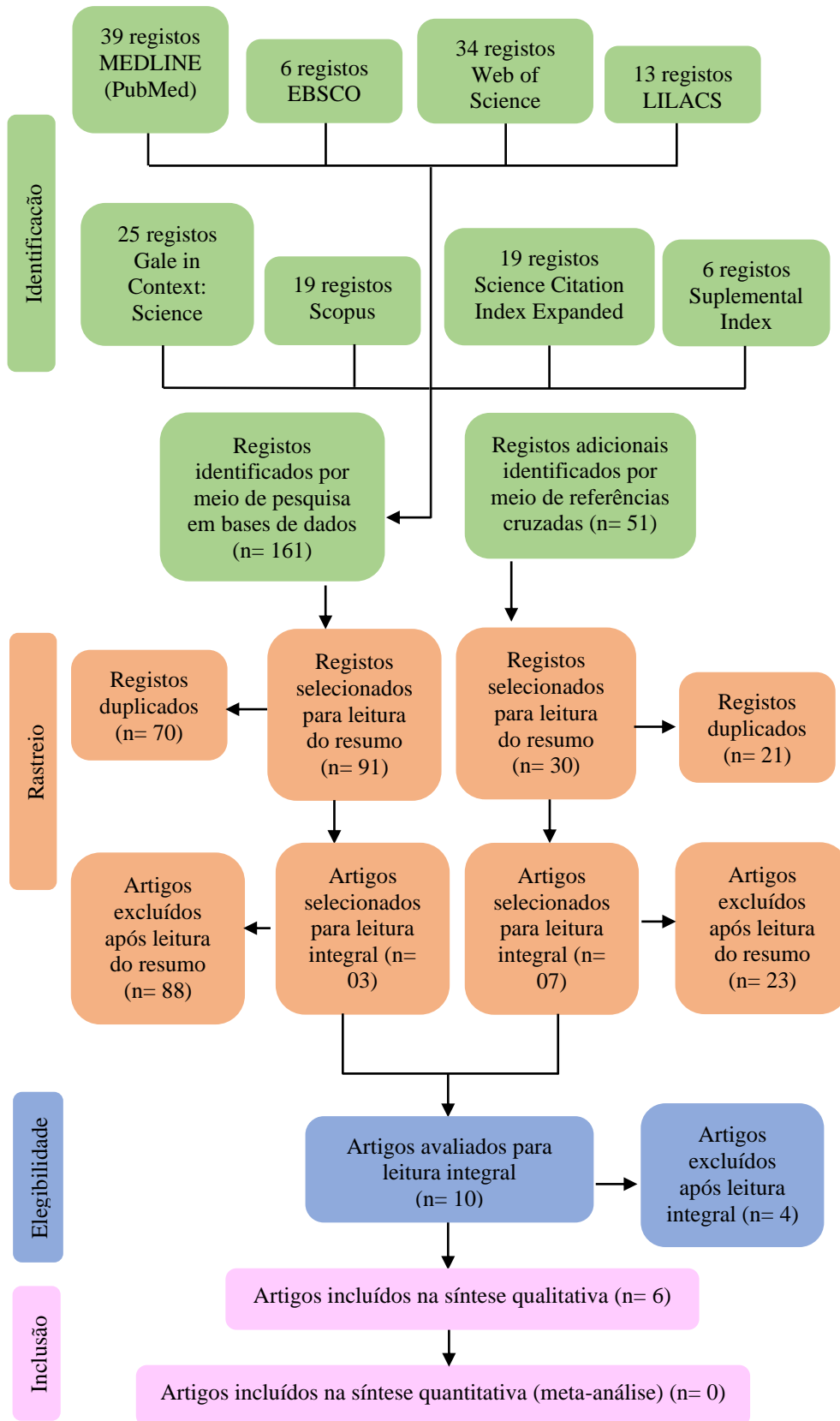


Tabela 2: Resumo dos artigos selecionados.

Autores/ País(es)	Tipo de estudo/ Objetivos	População (nº / idades)	Desenho do estudo/ Protocolo de tratamento	Efeitos adversos relatados	Resultados	Discussão/ Conclusões
Phan <i>et al.</i> , 2009, Alemanha	Estudo observacional. Investigar a eficácia analgésica da terapia adjuvante com um agonista do recetor canabinóide tópico em pacientes com nevralgia pós-herpética com envolvimento facial.	8 pacientes com nevralgia pós-herpética 6 ♂ e 2 ♀ Dos 48 aos 81 anos	4 pacientes com NPH aguda 4 pacientes com NPH crónica Receberam um creme contendo o recetor canabinóide agonista N-palmitoylethanolamine. Teriam de aplicar no local afetado 2 vezes ao dia por 2 a 4 semanas. Utilizada a VAS.	Não foram relatados efeitos adversos.	5 pacientes relataram uma redução acentuada dos sintomas de dor e prurido. Dor reduziu em média 87,8%. Melhores resultados foram observados em pacientes com NPH aguda. 3 pacientes com NPH crónica não tiveram ou tiveram apenas uma resposta mínima ao tratamento.	NPH crónica quase não tiveram redução dos sintomas o que pode sugerir que processos centrais extracutâneos não possam ser tratados com terapias tópicas. Uso regular de PEA tópico pode reduzir sintomas de dor e prurido na NPH aguda, em especial com envolvimento facial. Este é um tratamento adjuvante eficaz e bem tolerado.
Ostenfeld <i>et al.</i> , 2011, Reino Unido, Itália, Alemanha	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 4 grupos paralelos. Avaliar a eficácia analgésica pós-operatória de	123 pacientes submetidos à extração do 3º molar 61 ♂ e 62 ♀ Dos 18 aos 40 anos	27 receberam GW842166 800mg pré-operatório + placebo pós-operatório; 34 receberam GW842166 100mg pré-operatório + placebo pós-operatório; 31 receberam ibuprofeno 800mg pré-operatório + ibuprofeno 400mg pós-operatório;	Semelhante em todos os grupos. Efeitos adversos mais comuns: dor de cabeça, náusea, dor laringo-faríngea e pirexia. Efeitos adversos mais graves e muito pouco frequentes: dor de cabeça, mialgia (grupo placebo), disfagia e dor laringo-faríngea (grupo	Grupos G842166 100mg e 800 mg no que respeita à intensidade da dor, não demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa em relação a placebo. Nas pontuações da VAS e VRS grupo ibuprofeno demonstrou melhores valores em todos os parâmetros avaliados comparando com placebo.	Em comparação com ibuprofeno, doses únicas de GW84266 (100mg e 800mg) não demonstraram ter um poder analgésico com significado clínico para o adequado controlo da dor aguda pós extração dentária.

	GW842166, um canabinóide sintético agonista do recetor CB2, em pacientes submetidos à extração de 3º molar.		31 receberam placebo pré-operatório + placebo pós-operatório. 1 hora antes da cirurgia receberam a pré-medicação. 4 horas depois receberam a medicação pós-operatória. 3 visitas de acompanhamento aos 2, 14 e 21 dias após a dose. Intensidade da dor avaliada pela VAS e VRS. Medicação de emergência: co-codamol 15/ 500.	GW842166 100mg). Grupo GW842166 não registou nenhum. Efeitos graves registados apenas no grupo ibuprofeno: tontura, dispepsia, hemorragia, desconforto estomacal e obstrução intestinal.	Grupo ibuprofeno mostrou tendência em tomar a medicação de emergência mais tarde e em relação aos outros grupos, o grupo GW842166 não alterou o perfil da intensidade da dor após a toma da medicação de emergência.	
Marini <i>et al.</i> , 2012, Itália	Estudo clínico randomizado, triplo-cego. Comparar o efeito do PEA versus ibuprofeno no alívio da dor da osteoartrite da ATM ou artralgia.	24 pacientes com quadro de osteoartrite da ATM ou artralgia 8 ♂ e 16 ♀ Dos 24 aos 54 anos	20 pacientes com osteoartrite. 4 pacientes com artralgia. 2 semanas de tratamento. Grupo A (n= 12): PEA 300mg de manhã + 600mg PEA à noite durante 7 dias; após esse tempo 300mg 2 vezes ao dia por mais 7 dias. Grupo B (n= 12): ibuprofeno 600mg 3 vezes ao dia após	Apenas 3 pacientes do grupo ibuprofeno relataram efeitos adversos: dor estômago (na 2ª semana de tratamento).	No início os valores na diminuição intensidade da dor não foram significativamente diferentes entre os 2 grupos. Após a 1ª semana, a diminuição foi maior no grupo PEA. Valores médios de abertura da boca foram significativamente maiores no grupo PEA.	Grupo PEA obteve resultados relativos à diminuição da dor mais lineares e constantes, comparativamente ao grupo ibuprofeno que após a 1ª semana estabilizou os resultados. Grupo PEA obteve melhores resultados na abertura máxima da boca no final do tratamento. Demonstrou ter 2 grandes vantagens: não tem efeitos colaterais e pode por isso ser usado por longos períodos e tem duplo efeito terapêutico- é anti-inflamatório e antinocicetivo.

			refeição durante 2 semanas. Registo da intensidade da dor com a VAS. Abertura máxima da boca também foi avaliada.			PEA é eficaz na redução da dor associada à osteoartrite da ATM e artralgia.
Kalliomäki <i>et al.</i> , 2013, EUA, Suécia	Estudo randomizado, duplo-cego, duplo-simulado, controlado por placebo. Investigar a eficácia do AZD1940 na dor pós-operatória em pacientes submetidos à remoção cirúrgica do terceiro molar.	151 pacientes (do sexo ♂) submetidos à extração cirúrgica do 3º molar Dos 18 aos 39 anos	61 receberam AZD1940; 59 receberam placebo; 31 receberam naproxeno. Tratamento foi administrado 1 hora e meia antes do início da cirurgia. Estudo compreendeu 3 visitas: 1ª de inscrição, 2ª de período residencial (dia antes da cirurgia, dia 2 depois da cirurgia); 3ª de acompanhamento (dia 10 e dia 14). Variável primária: intensidade da dor pós-operatória (VAS 0-100 mm) (0 mm “sem dor” e 100 mm “pior dor imaginável”). Variável secundária: intensidade da dor no movimento da mandíbula (VAS).	Não ocorreram efeitos adversos graves. Mais de 10% dos indivíduos de qualquer um dos grupos relatou: tontura postural, hipotensão e cefaleia. Ainda houve relatos de alguns episódios de pré-síncope e síncope.	VAS do grupo AZD1940 e placebo não teve diferença estatisticamente significativa. Grupo naproxeno reduziu significativamente a VAS em comparação com placebo. Na intensidade da dor no movimento da mandíbula: AZD1940 e placebo não tiveram diferença estatisticamente significativa, mas entre naproxeno e placebo já se observou uma diferença estatisticamente significativa. Nas pontuações da VAMS o grupo AZD1940 foi o que relatou valores significativamente mais altos em relação a placebo.	Uma única dose de naproxeno foi eficaz no tratamento da dor dentária pós-operatória, contrariamente, uma única dose de AZD1940 não foi eficaz. Nas pontuações da VAMS o grupo AZD1940 referiu estar mais “sedado” e “eufórico” em comparação com placebo. A ativação dos recetores periféricos CB1/ CB2 demonstrou ter menos relevância clínica no tratamento da dor nociceptiva aguda no homem. AZD1940 não demonstrou efeitos na redução da dor após remoção cirúrgica do 3º molar em doses únicas.

			Efeitos dos canabinóides inerentes ao SNC foram avaliados com a VAMS.			
Nitecka-Buchta <i>et al.</i> , 2019, Polónia	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo. Avaliar o efeito miorelaxante e antinocicetivo do CBD.	60 pacientes com DTM 27 ♂ e 33 ♀ Idade média: grupo 1- 23,2 anos e grupo 2- 22,6 anos	Grupo 1 (n= 30; 12 ♂ e 18 ♀): recebeu preparação com óleo de CBD. Grupo 2 (n= 30; 15 ♂ e 15 ♀): recebeu preparação controlo sem óleo de CBD. Eletromiografia de superfície foi utilizada para avaliar a atividade muscular. 3 visitas: 1) triagem; 2) visita de início do estudo; 3) visita de acompanhamento passados 14 dias de tratamento. Determinou-se tensão do músculo masséter em repouso e em contração máxima. Formulação tópica para aplicação na pele na zona do músculo. Aplicação 2 vezes ao dia por 14 dias.	Não foram registados efeitos adversos durante o estudo.	Nos valores de atividade de EMGs de repouso dos músculos masseteres, o grupo 1 foi o que teve efeitos mais significativos, contrariamente ao grupo 2 que não teve efeito. A atividade dos masseteres diminuiu significativamente no grupo 1 em comparação com o grupo 2. Em relação à intensidade da dor o grupo 1 teve um efeito significativo do CBD, no grupo 2 não houve efeito.	Aplicação de formulação de CBD nos músculos masseteres diminuiu a atividade de EMGs, a intensidade da dor durante a posição de repouso também diminuiu e melhorou a condição dos músculos nos pacientes com dor miofascial.
Gambino <i>et al.</i> , 2021, Itália	Estudo piloto prospetivo aberto.	17 pacientes com diagnóstico de SBA	VAS foi utilizada para avaliar intensidade da dor.	Efeitos adversos mais comuns foram: tontura e cefaleia.	Sintomas orais tiveram uma melhoria estatisticamente significativa em todos os pacientes.	Bediol® pareceu ter um efeito imediato no alívio da dor, logo após o final do tratamento e 6 meses após o final.

Uso dos canabinóides no tratamento da dor orofacial- Revisão sistemática

	<p>Avaliar o uso de um extrato completo da planta de canábis diluído em óleo, na redução dos sintomas primários relacionados com a Síndrome da boca ardente.</p>	<p>3 ♂ e 14 ♀ Idade média de 71 anos</p>	<p>Foram avaliados também os níveis de ansiedade e depressão. Receberam preparação de Bediol® (6.3% de THC (63 mg/g) + 8% de CBD (80 mg/g)). Prescrição: 5 gotas 2 vezes ao dia por 5 dias; 10 gotas 2 vezes ao dia por 5 dias; 15 gotas 2 vezes ao dia por 5 dias; e 20 gotas 2 vezes ao dia por 13 dias. 4 visitas de acompanhamento: início do estudo (t1); final do tratamento (t2); 12 semanas (t3) e 24 semanas (t4) após final do tratamento.</p>		<p>Pontuações da VAS reduziram desde o início. Esta diminuição manteve-se nas 24 semanas após terminado o tratamento. Níveis de ansiedade e depressão diminuiram favoravelmente após o tratamento.</p>	<p>Bediol® não teve efeito antidepressivo ou ansiolítico imediato. Mais estudos são necessários em especial na população mais idosa.</p>
--	--	--	--	--	--	--

*Legenda: ♂- Homens; ♀- Mulheres; ATM- Articulação temporomandibular; CB1- Recetor endocanabinóide do tipo 1; CB2- Recetor endocanabinóide do tipo 2; CBD- Canabidiol; DTM- Disfunção temporomandibular; EMGs- Eletromiografia de superfície; NPH- Nevralgia pós- herpética; PEA- Palmitoiletanolamida; SBA- Síndrome da boca ardente; SNC- Sistema Nervoso Central; THC- D9- tetrahydrocannabinol; VAMS- *Visual Analogue Mood Scale*; VAS- *Visual Analogue Scale*; VRS- *Verbal Rating Scale*.

IV. DISCUSSÃO

Atualmente, uma das limitações para o uso dos canabinóides como terapêutica para a DOF está inerente à diminuta quantidade de estudos realizados em humanos, bem como, ao número de formulações que estão legalizadas nos diferentes países que permitem a aprovação de estudos nas Comissões de Ética. Dessa forma, não foi estabelecido limite temporal na presente revisão sistemática para não colocar esse viés na pesquisa. Os 6 artigos selecionados foram agrupados e apreciados em função do tipo de DOF que foi tratado, no sentido de se estabelecer uma lógica na utilização de diferentes canabinóides para diferentes características de cada tipo/subtipo de DOF.

Phan *et al.* (2010) e Gambino *et al.* (2021) abordam casos de dor neuropática mais especificamente NPH e SBA, respetivamente.

Phan *et al.* (2010) concluíram que a terapia tópica de PEA foi eficaz na redução significativa dos sintomas de dor e prurido na NPH aguda, contrariamente na NPH crónica em que quase não houve redução dos sintomas. Desta forma, a aplicação tópica de PEA demonstrou ser uma opção de tratamento adjuvante eficaz e bem tolerada. Uma amostra de 8 pacientes demonstrou, no entanto, ser muito pequena para retirar conclusões, além de que efeito terapêutico não foi avaliado num grupo etário em específico, pois as idades da população variaram entre os 48 e 81 anos, que do ponto de vista de respostas fisiológicas são um grupo de indivíduos muito heterogéneo.

No estudo de Gambino *et al.* (2021) o Bediol® pareceu ter um efeito imediato no alívio da dor logo após o final do tratamento e 6 meses após o final. O facto de a formulação ser em gotas foi benéfico pois assim o pico de concentração plasmática é menor, além de ser mais prolongado e demorado para atingir o pico, o que é vantajoso nos casos em que o alívio da dor tem de ser por períodos longos. No que diz respeito aos efeitos antidepressivos e ansiolíticos do Bediol® os resultados não foram ainda esclarecedores, apesar da possível relação com as teorias etiopatogénicas da dor neuropática, ou seja, que sugerem que as vias psicológica e neuropática possam estar associadas. Mais estudos serão necessários para perceber se é possível utilizar menores quantidades de THC e maiores de CBD no tratamento da dor neuropática e se isso terá benefício. O estudo de Gambino *et al.* (2021), também foi realizado com uma pequena amostra, e apesar da idade e género predominante deste estudo estar de acordo com a maior incidência da

doença (com SBA primária a afetar maioritariamente mulheres com idades entre os 60 e 69 anos (Gambino *et al.*, 2021)) verifica-se que serão necessários mais estudos relativos ao uso de canabinóides neste grupo específico da população, devido às comorbilidades, polifarmácia e elevada suscetibilidade a distúrbios cognitivos que apresentam.

Em ambos os estudos foram utilizadas formulações galénicas, uma em creme e outra em óleo, tendo-se verificado serem uma boa opção terapêutica pois ao aplicar a formulação, os recetores periféricos canabinóides são ativados e desta forma os opióides endógenos são ativados podendo isso contribuir para a diminuição da dor. Assim, claramente, e no que se refere à utilização dos canabinóides (PEA e Bediol®) no tratamento de dor neuropática, há potencial, contudo, pelo facto de nenhum destes estudos ter tido grupo controlo, a sua utilização deverá ter restrições, visto que é fundamental para a validação da utilização terapêutica de um determinado fármaco, a sua avaliação versus o placebo.

Os estudos de Marini *et al.* (2012) e Nitecka- Buchta *et al.* (2019) são referentes a casos de dor somática profunda de origem musculo- esquelética, no caso, osteoartrite e artralgia da ATM e DTM muscular, nomeadamente, na dor miofascial.

Marini *et al.* (2012) compararam o uso de PEA versus ibuprofeno na redução da dor associada à osteoartrite e artralgia da ATM. O grupo que recebeu ibuprofeno teve uma rápida redução da dor, no entanto, a partir do dia 9 até o final do tratamento verificou-se uma estabilização dos resultados, nomeadamente nos valores de VAS. Já no grupo PEA pode-se verificar uma redução dos sintomas e valores de VAS mais lineares e contínuos. Este grupo foi também associado a uma melhora na abertura máxima da boca no fim do tratamento. Assim, este medicamento demonstrou ser eficaz na terapêutica, além de não possuir efeitos colaterais e por isso poder ser utilizado por longos períodos, ao contrário do ibuprofeno que apresentou efeitos laterais, nomeadamente gastrointestinais. O PEA tem também duplo efeito terapêutico, é anti-inflamatório e antinocicetivo, o que faz deste um medicamento ideal para este tipo de patologias pois consegue reduzir a estimulação contínua do sistema somatossensorial e, dessa forma, reduzir os fenómenos de hiperalgesia e alodínia, frequentemente associadas a estas patologias. São limitações deste estudo, o pequeno tamanho da amostra e o curto tempo de tratamento. Uma amostra maior e um período de observação mais longo teriam sido vantajosos para retirar mais conclusões acerca da terapêutica com PEA, assim como, para o possível registo de efeitos adversos. Este estudo também não teve grupo controlo, que é fundamental à validação de

resultados terapêuticos, contudo, o PEA mostrou-se promissor relativamente à medicação de primeira linha (Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)) para o tratamento da dor articular, em especial, pelos efeitos laterais destes, e principalmente nos pacientes de idade mais avançada. Ainda assim, são necessários mais estudos para entender o efeito do PEA após terminado o tratamento.

Nitecka- Buchta *et al.* (2019) utilizaram uma preparação com óleo de CBD para aplicar via transdérmica, pois esta é uma via de administração eficaz nos casos de inflamação e dores musculares, e ainda tem a vantagem de eliminar o efeito metabólico de primeira passagem melhorando a biodisponibilidade do fármaco. Verificou-se uma diminuição na atividade EMGs nos músculos masseteres, assim como uma diminuição na intensidade da dor destes músculos na posição de repouso, melhorou no geral a condição destes músculos nos casos de dor miofascial. No estudo de Nitecka-Buchta *et al.* (2019) o facto de se ter testado uma preparação em óleo que continha apenas 20% de CBD fez com que não se registassem quaisquer efeitos adversos durante os 14 dias de tratamento, no entanto, estudos futuros deverão centrar-se em possíveis efeitos adversos, qual o melhor método e via de administração, e ainda, dose considerada segura e eficaz deste canabinóide para os casos de DTM. Contudo, foi importante, o facto de se ter utilizado grupo controlo e os resultados serem significativamente melhores no grupo terapêutico. Este facto abre portas a que mais estudos se realizem neste grupo de DTM e com formulações contendo CBD.

A utilização de canabinóides no tratamento de dor músculo-esquelética, nomeadamente no controlo da dor associada às DTM apresenta-se promissora, devendo haver mais estudos randomizados, duplo-cegos a serem realizados para a verdadeira avaliação do custo-benefício nesta área. Uma questão que ainda necessita de uma resposta mais precisa, está relacionada com o prolongamento do efeito terapêutico dos canabinóides após terminado o tratamento. A resposta a esta questão tem particular interesse, pois desta forma, poder-se-ia confirmar com mais certezas a ausência de efeitos adversos associados aos canabinóides (Marini *et al.*, 2012). Apesar de serem necessárias mais pesquisas, o uso do CBD como alternativa ao THC já demonstrou ser uma boa opção, sendo que deve ser considerada a sua utilização no futuro na terapia dos músculos da mastigação nos casos de pacientes que tenham DTM (Nitecka- Buchta *et al.*, 2019).

Ostenfeld *et al.* (2011) e Kalliomäki^a *et al.* (2013) estudaram os casos de dor somática profunda, aguda, de origem dentoalveolar, mais especificamente dor pós-operatória à extração do 3º molar.

No estudo de Ostenfeld *et al.* (2011) foi possível verificar que doses de 800mg de GW842166 embora tenham demonstrado uma leve diminuição da dor, esses valores não foram suficientemente fortes para apresentarem significado clínico ou estatístico. Relativamente às avaliações de segurança, foi possível demonstrar que doses entre os 100mg e os 800mg de GW842166 têm um perfil de segurança aceitável e bem tolerado. O grupo que recebeu GW842166, em relação aos grupos de comparação, após a toma da medicação de emergência, não teve diferenças na intensidade da dor, o que poderá sugerir a ausência de benefício da coadministração de co-codamol com GW842166. Contudo, não foi possível demonstrar a eficácia de GW842166 neste estudo. Uma única dose de medicação pré-operatória poderá não ter sido o suficiente para retirar as devidas conclusões. Ainda, apesar de doses de 100 a 800mg de GW842166 terem demonstrado perfis de segurança aceitáveis, o intervalo de 100 a 800mg acaba por ser um pouco grande para que se possa fazer comparação entre uma dosagem e outra. Contudo, pelo facto do canabinóide não ter tido diferenças em relação ao placebo, e o medicamento de primeira linha terapêutica ter tido os melhores resultados (AINE- ibuprofeno), o GW842166 não se mostra promissor no tratamento da dor aguda dentoalveolar.

Kalliomäki *et al.* (2013) concluíram que uma única dose de AZD1940 não demonstrou ser eficaz no controlo da dor dentária pós-operatória e mostrou piores resultados relativamente ao tratamento de primeira linha (AINE- naproxeno). Além de terem sido registadas pontuações mais elevadas na VAMS, o grupo AZD1940 referiu estar mais “sedado” e “eufórico”, sendo que não mostra resultados promissores à sua utilização. Neste estudo, fez-se comparação das pontuações da VAMS do AZD1940 com a nabilona (um canabinóide de ação central), tendo-se verificado pontuações mais baixas no grupo AZD1940, o que demonstra uma vantagem e aspeto positivo do seu uso. Mais estudos serão necessários para que se possa entender melhor quais os efeitos colaterais do AZD1940, uma vez que no estudo foram relatados, ainda que poucos, efeitos adversos graves e outros mais moderados, além de que se registou alterações nos níveis plasmáticos de testosterona, TSH e LH.

Assim, com os resultados destes dois estudos (Ostenfeld *et al.*, 2011; Kalliomäki^a *et al.*, 2013) pode-se concluir que a ativação dos recetores periféricos CB1/CB2 tem menos relevância clínica no tratamento da dor aguda somática. Desta forma, analisando a utilização de canabinóides, GW842166 e AZD1940 nos casos de dor aguda, o seu uso não demonstrou resultados promissores em relação aos fármacos de primeira linha. Pelo estudo de Ostenfeld *et al.* (2011) pode-se concluir que um aumento na dose de canabinóides poderá não ter relação com um aumento na redução da dor/sintomas. Contudo, e devido aos efeitos laterais dos AINE, e à restrição em alguns pacientes para a sua utilização, serão necessários mais estudos em humanos que comprovem a eficácia terapêutica dos canabinóides, eventualmente de outros canabinóides sintéticos com uma ação analgésica e anti-inflamatória mais potente para a dor aguda, para se ponderar a sua utilização neste tipo de dor. Até à data os canabinóides testados não demonstraram potencial no tratamento da dor dentoalveolar.

V. CONCLUSÕES

Desta revisão sistemática da literatura e, de acordo, com o número reduzido de estudos realizados em humanos, utilizando diferentes formulações de canabinóides no tratamento da DOF, pode-se concluir que:

- os canabinóides têm potencial de utilização na dor neuropática, pelos seus diferentes níveis de atuação, central e periférico;
- os canabinóides mostraram resultados promissores nos casos de dor somática profunda músculo-esquelética, tendo potencial versus a terapêutica de primeira linha (AINE), e podendo minimizar os efeitos laterais destes;
- no caso da dor somática profunda dentoalveolar aguda, à data, os canabinóides não demonstraram benefício como opção terapêutica neste tipo de dor.

Assim, estudos futuros serão necessários para sistematizar a utilização dos canabinóides na área da DOF, nomeadamente, quais os canabinóides a utilizar, as suas indicações precisas, bem como as dosagens/ formulações a utilizar. A literatura aponta que, na DOF, os estudos deverão incidir sobre a dor neuropática e as DTM, devido ao componente central e periférico associado a este tipo de dores, ao seu padrão muitas vezes crónico e à redução de qualidade de vida que estas induzem, sendo que os canabinóides demonstram ser promissores nestes aspetos.

VI. BIBLIOGRAFIA

AAOP (2018) *Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management*. 6th edn. Edited by G.D.K. Reny de Leeuw. Chicago: Quintessence Publishing Co Inc.

Amar, M. (2006). Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 105, pp. 1–25.

Baron, E. P. *et al.* (2018). Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *Journal of Headache and Pain*. Springer-Verlag Italia, 19(1), pp. 1-28.

Barry, A. *et al.* (2018). Plasma N-acylethanolamine and endocannabinoid levels in burning mouth syndrome: Potential role in disease pathogenesis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. Blackwell Publishing Ltd, 47(4), pp. 440–442.

Bellocchio, L. *et al.* (2021). Cannabinoids Drugs and Oral Health — From Recreational Side-Effects to Medicinal Purposes : A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, pp. 2-27.

Beneng, K. *et al.* (2010). Cannabinoid receptor CB1-immunoreactive nerve fibres in painful and non-painful human tooth pulp. *Journal of Clinical Neuroscience*. Elsevier Ltd, 17(11), pp. 1476–1479.

Bruni, N. *et al.* (2018). Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules*, 23 (2478), pp. 1-25.

Conti, P. (2022). Classificação Internacional de Dor Orofacial. *Headache Medicine*, 13(1), pp. 3-97.

Côté, M. *et al.* (2016). Improving quality of life with nabilone during radiotherapy treatments for head and neck cancers: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. SAGE Publications Inc., 125(4), pp. 317–324.

Crandall, A. (2018). An Introduction to Orofacial Pain. *Dental Clinics of North America Journal*, 62(4), pp. 511-523.

Debbag, S. and Khidhir, H. M. (2016). Review of Pain. *Journal of Anesthesia & Critical Care: Open Access*, 6(2), pp. 1–4.

Gambino, A. *et al.* (2021). Evaluating the suitability and potential efficiency of cannabis sativa oil for patients with primary burning mouth syndrome: A prospective, open-label, single-arm pilot study. *Pain Medicine (United States)*. Oxford University Press, 22(1), pp. 142–151.

Grossman, S., Tan, H. and Gadiwalla, Y. (2022). Cannabis and orofacial pain: a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Churchill Livingstone, 60(5), pp. e677–e690.

Haviv, Y. *et al.* (2022). Reduced Endocannabinoid Tone in Saliva of Chronic Orofacial Pain Patients. *Molecules*. MDPI, 27(14), pp.1-12.

Infarmed. (2019). Deliberação N.º 11/CD/2019. [Em linha]. Disponível em

<https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027> [Consultado em 16/07/2023].

Infarmed. (2022). Circular Informativa: Utilização de cânábis e seus derivados em produtos cosméticos. [Em linha]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/5261817/Circular+Informativa+N.%C2%BA014+CD+100.20.200/81f53407-ba98-934e-224b-7128be54a86b?version=1.0> [Consultado em 16/07/2023].

Itin, C. *et al.* (2020). Prolonged oral transmucosal delivery of highly lipophilic drug cannabidiol. *International Journal of Pharmaceutics*, 581, pp. 1-7.

Joanna Briggs Institute. Clinical Appraisal Tools. [Em linha]. Disponível em <https://jbi.global/critical-appraisal-tools> > [Consultado em 7/06/2023].

Kalliomiäki, J. *et al.* (2013). Evaluation of the analgesic efficacy of AZD1940, a novel cannabinoid agonist, on post-operative pain after lower third molar surgical removal. *Scandinavian Journal of Pain*, 4, pp.17-22.

Karst, M., Wippermann, S. and Ahrens, J. (2010). Role of Cannabinoids in the Treatment of Pain and (Painful) Spasticity. *Drugs*, 70 (18), pp. 2409- 2438.

Kim, T. W., Son, S. M. and Lee, J. S. (2020). Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 79(1), pp. 95–102.

Kumar, P. *et al.* (2021). Pharmacological properties , therapeutic potential , and legal status of Cannabis sativa L .: An overview, *Wiley online library*, 35, pp. 6010–6029.

Lam, J. *et al.* (2020). Transmucosal drug administration as an alternative route in palliative and end-of-life care during the COVID-19 pandemic. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 160, pp. 234- 243.

Longworth, J. *et al.* (2023). Cannabis and cannabinoid medications for the treatment of chronic orofacial pain: A scoping review. *Dentistry Review*. Elsevier Inc., 3(1) 100063, pp. 1-15.

Lowe, H. *et al.* (2021). The current and potential application of medicinal cannabis products in dentistry. *Dentistry Journal*, 9(9), pp. 1-20.

Marini, I. *et al.* (2012). Palmitoylethanolamide Versus a Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug in the Treatment of Temporomandibular Joint Inflammatory Pain. *Journal of Orofacial Pain*, 26(2), pp. 99-104.

Mena, M. *et al.* (2020). Efficacy of topical interventions for temporomandibular disorders compared to placebo or control therapy: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 20(6), p. 337- 356.

Ney, L. J. *et al.* (2020). Simultaneous quantification of endocannabinoids, oleoylethanolamide and steroid hormones in human plasma and saliva. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the*

Biomedical and Life Sciences, 1152, pp. 1-8.

Nitecka-Buchta, A. *et al.* (2019). Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patients with TMD: A randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI, 8(11), pp. 1-17.

OF. (2018). Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos. [Em linha]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/proposta_grupo_trabalho_cannabis_20fev2018_13278071805a8c65c40f023.pdf> [Consultado em 16/07/2023].

Ostenfeld, T. *et al.* (2011). A Randomized, Controlled Study to Investigate the Analgesic Efficacy of Single Doses of the Cannabinoid Receptor-2 Agonist GW842166, Ibuprofen or Placebo in Patients With Acute Pain Following Third Molar Tooth Extraction. *Clinical Pain*, 27(8), pp. 668- 676.

Phan, N. Q. *et al.* (2010). Adjuvante topische Therapie mit einem Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten bei postzosterischer Neuralgie im Gesicht. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 8(2), pp. 88–91.

Pigg, M. (2020). International Classification of Orofacial Pain. *Cephalalgia*, Vol. 40(2), pp. 129–221.

Pisanti, S. *et al.* (2017). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc., 175, pp. 133–150.

Potts, A. J. *et al.* (2019). Synthetic cannabinoid receptor agonists : classification and nomenclature. *Clinical Toxicology*. Taylor & Francis, 0(0), pp. 1–18.

Prausnitz, M. R. and Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), pp. 1261–1268.

Sainsbury, B. *et al.* (2021). Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*. The Korean Dental Society of Anesthesiology, 21(6), p. 479- 506.

Stella, B. *et al.* (2021). Cannabinoid Formulations and Delivery Systems : Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs*, 81, pp. 1513- 1557.

Votrubec, C. *et al.* (2022). Cannabinoid therapeutics in orofacial pain management: a systematic review. *Australian Dental Journal*. John Wiley and Sons Inc, 67(4), pp. 314–327.

Tamaddonfard, E. *et al.* (2020). Medial prefrontal cortex diclofenac-induced antinociception is mediated through GPR55, cannabinoid CB1, and mu-opioid receptors of this area and periaqueductal gray. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Springer, 393(3), pp. 371–379.

Tinastepe, N. and Oral, K. (2013). Neuropathic pain after dental treatment. *Agri*, 25(1), pp. 1–6.

Zubrzycki, M., Stasiolek, M. and Zubrzycka, M. (2019). Opioid and endocannabinoid system in orofacial pain. *Physiological Research*. Czech Academy of Sciences, 68(5), pp. 705–715.

ANEXO 1- Análise do risco de viés de acordo com *Joanna Briggs Institute critical appraisal* para estudos randomizados.

	Ostenfeld <i>et al.</i> , 2011	Marini <i>et al.</i> , 2012	Kalliomäki <i>et al.</i> , 2013	Nitecka- Buchta <i>et al.</i> , 2019
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	●	●	●	●
2. Was allocation to treatment groups concealed?	●	●	●	●
3. Were treatment groups similar at the baseline?	●	●	●	●
4. Were participants blind to treatment assignment?	●	●	●	●
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	●	●	●	●
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	●	●	●	●
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	●	●	●	●
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	●	●	●	●
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	●	●	●	●
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	●	●	●	●
11. Were outcomes measured in a reliable way?	●	●	●	●
12. Was appropriate statistical analysis used?	●	●	●	●
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	●	●	●	●

Legenda:

- Yes
- No
- Unclear
- Not applicable

ANEXO 2- Análise do risco de viés de acordo com *Joanna Briggs Institute critical appraisal* para estudos de coorte.

	Phan <i>et al.</i> , 2009	Gambino <i>et al.</i> , 2021
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	●	●
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	●	●
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	●	●
4. Were confounding factors identified?	●	●
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	●	●
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	●	●
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	●	●
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	●	●
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	●	●
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	●	●
11. Was appropriate statistical analysis used?	●	●

Legenda:

- Yes
- No
- Unclear
- Not applicable