

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **TERAPIA CANABINÓIDE EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por  
**EMANUELY MALLMANN KNORST**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientador por  
Prof. Dr. Carlos Monteiro

**Novembro de 2023**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **TERAPIA CANABINÓIDE EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por  
**EMANUELY MALLMANN KNORST**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientador por  
Prof. Dr. Carlos Monteiro

**Novembro de 2023**

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico este trabalho, especialmente ao meu filho Luan Pierre Knorst Day, e aos meus pais José Remi Knorst e Leonila Mallmann Knorst, por todo o apoio e amor incondicional que exercem em minha vida, mesmo a um oceano de distância*

## .AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar meu orientador, Prof. Doutor Carlos Monteiro pela compreensão e paciência na realização deste trabalho de conclusão de curso.

Ao meu pai, à minha mãe e meus irmãos por todo o apoio prestado durante meu percurso acadêmico, saibam que foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Ao meu filho Luan, por todo o amor, compreensão e palavras de incentivo, meu respeito, admiração e gratidão. Também ao seu pai, o seu avô e a sua avó, meu muito obrigada por tudo.

Ao meu namorado Miguel por toda a paciência, e por ser o meu confidente e apoio nas horas difíceis, e à toda a sua amada família, por toda a compreensão, apoio e carinho a mim destinados.

À minha amada Molly Malone, e ao meu docinho Gizmo, por terem tornado o meu percurso mais leve com as suas peripécias.

Aos amigos que fiz na faculdade, e na vida, e que sempre estiveram por perto, meu muito obrigada.



## RESUMO

A *Cannabis sativa* L., é objeto de estudo de investigadores que visam estudar as mais de 100 moléculas existentes em sua composição, também conhecidas por canabinóides, sendo o THC e CBD as moléculas em maior quantidade. A sua interação com o sistema endocanabinóide, apenas descoberto no fim da década de 1980, tem grande importância na modulação dos demais sistemas do corpo humano.

Muito embora, ainda haja preconceito, ou até mesmo desconhecimento sobre a real importância da *Cannabis sativa* L. os achados têm cada vez mais atraído a atenção da comunidade científica devido a seu potencial terapêutico. Neste nicho encontram-se também, médicos dentistas que buscam alternativas para tratar os seus pacientes, pois existem evidências de que os canabinóides seriam úteis para tratar desde situações ditas mais corriqueiras como por exemplo a inflamação, até mesmo a auxiliar em procedimentos mais complexos como na terapia celular de regeneração pulpar.

A presente monografia tem por objetivo, ilustrar e descrever os canabinóides e algumas das possíveis aplicações da terapia canabinóide na medicina dentária. A revisão bibliográfica será realizada com a ajuda de motores de busca online como: PubMed, Scielo, Cochrane, Google Scholar, etc.

**Palavras-chave:** Sistema Endocanabinóide; Bruxismo; Regeneração Pulpar; Cannabidiol; Síndrome da Boca Ardente.



## ABSTRACT

*Cannabis sativa* L. is the focus of researchers aiming to investigate the over 100 molecules present in its composition, also known as cannabinoids, with THC and CBD being the most prevalent molecules, interacting with the endocannabinoid system, which was only discovered at the end of the 1980s. This system plays a crucial role in modulating the other systems of the human body.

Despite prevailing prejudice and a potential lack of awareness regarding the true importance of *Cannabis sativa* L. a, findings are increasingly garnering the attention of the scientific community due to its therapeutic potential. In this niche, dental practitioners are also seeking alternative methods to treat their patients, as there is evidence to suggest that cannabinoids could be beneficial for addressing common issues such as inflammation, as well as aiding in more complex procedures like cellular therapy for pulp regeneration.

The main objective of this monograph is to illustrate and describe cannabinoids and some of the potential applications of cannabinoid therapy in dental medicine. The bibliographic review will be conducted with the support of online search engines such as PubMed, Scielo, Cochrane, Google Scholar, etc.

*Keywords: **Keywords:** Endocannabinoid System; Bruxism; Pulp Regeneration; Cannabidiol; Burning Mouth Syndrome.*



## ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO.....	15
II.	DESENVOLVIMENTO .....	17
1.	PLANTA CANNABIS E A SUA UTILIDADE EM MEDICINA DENTÁRIA .	17
1.1.	CONTEXTO HISTÓRICO DA CANNABIS.....	17
1.2.	CLASSIFICAÇÃO DA PLANTA CANNABIS.....	18
1.2.1	CANNABIS SATIVA L. ....	19
2.	SISTEMA ENDOCANABINÓIDE .....	20
2.1	CONTEXTUALIZAÇÃO.....	20
2.2	ENDOCANABINÓIDES .....	21
2.2.1	ANANDAMIDA (AEA).....	21
2.2.2	2-AG	23
2.3	RECETORES CANABINÓIDES.....	24
2.3.1	CB1	25
2.3.2	CB2	25
2.4	ENDOCANNABINOIDOME .....	26
3.	FARMACOLOGIA DOS PRINCIPAIS FITOCANABINÓIDES E CARACTERÍSTICAS DOS PRINCIPAIS TERPENOS DA PLANTA CANNABIS UTILIZADOS EM MEDICINA DENTÁRIA .....	27
3.1	FITOCANABINÓIDES.....	27
3.1.1	CANNABIDIOL (CBD).....	27
3.1.2	$\Delta^9$ -TETRAHIDROCANABINOL (THC).....	29
3.1.3	CANNABIGEROL (CBG).....	30
3.1.4	CANNABICHROMENE (CBC).....	31
3.1.5	CANNABINOL (CBN) .....	32
3.2	TERPENOS .....	33

3.3	REGULAMENTAÇÃO DA CANNABIS NA UNIÃO EUROPEIA E EM PORTUGAL .....	35
4.	POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANABINÓIDES EM MEDICINA DENTÁRIA .....	36
4.1	ANSIEDADE E ODONTOFOBIA .....	38
4.2	DOR OROFACIAL.....	41
4.2.1	DOR ASSOCIADA A TRATAMENTOS DENTÁRIOS.....	41
4.2.2	DORES ASSOCIADAS À DISTÚRBIOS TEMPOROMANDIBULARES .....	42
4.2.3	DOR RELACIONADA COM O BRUXISMO .....	43
4.2.4	DOR RELACIONADA COM A OSTEOARTRITE ARTICULAR.....	45
4.2.5	DORES IDIOPÁTICAS .....	46
	4.2.5.1 SÍNDROME DA BOCA ARDENTE (BMS).....	46
4.3	ENDODONTIA .....	47
4.3.1	REGENERAÇÃO ENDODÔNTICA.....	47
4.4	PATOLOGIAS ONCOLÓGICAS E NÃO ONCOLÓGICAS.....	50
4.4.1	CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA LÍNGUA .....	50
4.4.2	DOR PÓS TRATAMENTO ONCOLÓGICO.....	51
4.5	PERIODONTOLOGIA.....	51
4.5.1	POTENCIAL ANALGÉSICO E ANTI-INFLAMATÓRIO NO PERIODONTO	
	51	
	III. CONCLUSÃO.....	57
	IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	59

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração representativa das diferenças entre C. sativa e C. indica, e representação da flor da planta Cannabis (ilustração do autor).....	17
Figura 2. Ilustração representativa de uma sinapse (figura do autor).....	21
Figura 3. Ilustração representativa da estrutura química da anandamida ou AEA (figura do autor).....	22
Figura 4. Ilustração representativa da estrutura química do 2-AG, (figura do autor). ....	23
Figura 5. Ilustração representativa dos diferentes canabinóides (ilustração do autor)....	27
Figura 6. Figura representativa da estrutura química do Cannabidiol (figura do autor). 28	
Figura 7. Figura representativa da estrutura química do $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (figura do autor).....	29
Figura 8. Figura representativa da estrutura química do Cannabigerol (figura do autor).30	
Figura 9. Figura representativa da estrutura química do Cannabichromene (figura do autor).....	32
Figura 10. Figura representativa da estrutura química do Cannabinol (figura do autor).33	
Figura 11. Ilustração simbólica da Terapia Canabinoide em Medicina Dentária (imagem do autor).....	36
Figura 12. Ilustração representativa da anatomia muscular e óssea da face. Adaptado de (Grey, H, 1918). Disponível em: <a href="https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=528855">https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=528855</a> .....	41
Figura 13. Ilustração representativa da anatomia da articulação temporomandibular (Grey, H. 1918). Disponível em: <a href="https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=79000156">https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=79000156</a> <b>Erro! Marcador não definido.</b>	
Figura 14. Ilustração representativa da anatomia muscular da cabeça e do pescoço (Grey, H. 1918). Disponível em: <a href="https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=528874">https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=528874</a> .....	43
Figura 15. Ilustração representativa dos resultados das experiências com DSPC, TNF- $\alpha$ , e CBD. Adaptado de (Yu et al., 2023) .....	48

Figura 16. Imagem representativa da proliferação de novas células, após 4 dias, e após 14 dias. Adaptado de (Yu et al., 2023).....	49
Figura 17. Ilustração representativa da comparação do impacto na saúde periodontal entre consumo de canabinóides em óleos ou cápsulas que gera impacto positivo, e o consumo de cigarros de cannabis, que provoca e agrava situações de enfermidades periodontais (figura do autor).....	52
Figura 18. Ilustração representativa do potencial osteogénico do CBD em uma experiência com ratos. Adaptado de (Kamali et al. 2019).....	53
Figura 19. Imagem representativa dos resultados das experiências que procuravam comparar a eficácia de elixires com canabinóides CBD e/ou CBG infundidos, com a eficácia da clorexidina em amostras de placa bacteriana. Imagem adaptada de (Vasudevan & Stahl, 2020).....	54

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Tabela representativa dos principais terpenos encontrados na *C. sativa* L, seus efeitos relatados em estudos clínicos e in vitro, e os principais alvos moleculares e mecanismos de ação envolvidos. Adaptada de (Russo, 2019). 34

Tabela 2. Tabela demonstrativa dos medicamentos canabinóides de uso sistêmico autorizados pela INFARMED. Adaptado de (INFARMED, 2019). 35

Tabela 3. Tabela representativa dos potenciais alvos dos canabinóides ou análogos sintéticos. Adaptada de (Lowe et al., 2021). 37



## LISTA DE ABREVIACÕES

**11 – COOH – THC** - 11-Nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol

**11 – OH – THC** -11-hidroxi- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol

**2-AG** – *2-arachidonoylglycerol*

**5-HT1A** – Recetor da serotonina 1A

**5-HT2A** – Recetor da serotonina 2A

**ABDH-4** –  $\alpha,\beta$ -Hidrolase-4

**ABDH-6** -  $\alpha,\beta$ -hidrolase-6

**AC** – Adenilato ciclase

**AEA** – Anandamida

**AINES** – Anti-inflamatórios não esteroides

**AMPc** – Monofosfato cíclico de adenosina

**CA<sup>2+</sup>** - Cálcio

**CB1** – Recetor Canabinóide 1

**CB2** – Recetor Canabinóide 2

**CBD** – Cannabidiol

**CBC** – Cannabichromene

**CBG** – Cannabigerol

**CBGA** – Ácido cannabigerólico

**CBN** – Cannabinol

**CM** – *Cannabis* medicinal

**COX-2** – Ciclooxygenase-2

**CYP2C9**- Citocromo P450 2C9. Enzima hepática da superfamília do citocromo P450.

**CYP2C19**- Citocromo P450 2C19. Enzima hepática da superfamília do citocromo P450

**CYP2D6**- Citocromo P450 2D6. Enzima hepática da superfamília do citocromo P450.

**CYP3A4**- Citocromo P450 3A4. Enzima hepática da superfamília do citocromo P450.

**DFT** – Demencia fronto temporal

**DPSC** – *Dental pulp staminal cells*

**DTM** – Disfunções temporomandibulares

**ECBD** - Endocannabinóide

**ECS** – Endocanabinóides

**EMT** – Endocanabinóide transportador de membrana

**FAAH** – Enzima amido hidrolase dos ácido gordos

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GABA** - Ácido gama-aminobutírico

**GDE1** – Glicerofosfodiesterase-1

**GPRC** – Recetores acoplados à proteína G

**GPR55** – Recetores acoplados à proteína G -55

**HU-308** – Antagonista seletivo CB2

**HU-320** – Canabinóide agonista seletivo CB2

**ISRS** – Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

**K+** - Potássio

**MAGL** – Monoacilglicerol lipase

**MGLL** – Gene Monoacilglicerol-lipase

**MSC** – Mesenquimal staminal cells

**NAPEPLD** – Gene que codifica para as NAPE PLD

**NAPE-PLC** – N-acilfosfatidiletanolamina

**NArPE** – N-arachidonoilfosfatidiletanolaminas

**ONU** – Organização das Nações Unidas

**PLA1** – Fosfolipase A1

**PLA2s** – Fosfolipase A2 solúvel

**PLC** – Fosfolipase C

**PLC $\beta$** - Fosfolipase C -  $\beta$

**PLOD1** – Gene modificador de Prolil 4-Hidroxilase

**PTGS2** - prostaglandin-endoperoxide synthase 2

**PTPN22** – protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22

**qPCR**- Teste quantitativo de reação em cadeia da polimerase

**SCCOT** - carcinoma oral de células escamosas da língua

**SEC** – Sistema Endocanabinóide

**SNC** – Sistema nervoso central

**THC** – 9-delta-tetrahidrocannabidiol

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral

**TRPA** - Transient Receptor Potential Ankyrin

**TRPV** – Transient Receptor Potential Vanilloid

**UE** – União Europeia

**UGT** - UDP-glucuronosiltransferase



1 **I. INTRODUÇÃO**

2 O THC é uma molécula proveniente da planta canábis amplamente conhecido  
3 nos dias de hoje principalmente por suas propriedades psicoativas, e ainda é muito  
4 associada ao uso recreacional abusivo, e ao tráfico de estupefacientes o que a tornou  
5 ilegal em muitos países do mundo, toda a sua longa história de planta medicinal se  
6 tornado obsoleta. Por apenas um lado da moeda ser mostrado, na atualidade existe um  
7 grande grupo, em que se incluem profissionais da saúde, que ficam receosos só de  
8 pensar em uma abordagem mais holística onde a planta cannabis fornece o remédio  
9 responsável por resultados surpreendentes.

10 Nos dias de hoje, sabemos que o equilíbrio do sistema endocanabinóide é capaz  
11 de prover alívio a nível físico e mental, e a indústria farmacêutica já está a trabalhar no  
12 desenvolvimento e na produção de medicamentos originários das moléculas presentes  
13 na planta canábis, que já efetivaram melhores prognósticos em pacientes que se  
14 encontravam em quadros graves de epilepsia, por exemplo, e também ajudaram em  
15 quadros mais simples como na inflamação local (VanDolah et al., 2019).

16 Também na medicina dentária, há um consenso sobre os medicamentos próprios  
17 para se receitar mediante sinais e sintomas de diferentes patologias. Com isto em mente,  
18 é preciso ter em atenção que nem toda a comunidade médica tem interesse em arriscar,  
19 ou desconhece a terapia canabinóide apesar do interesse científico ter crescido  
20 exponencialmente nos últimos anos (Lowe et al., 2021).

21 Em alguns países a terapia canabinóide em medicina dentária tem ganhado  
22 força, por oferecer resultados satisfatórios na prática clínica. Há diversas evidências que  
23 corroboram o que os médicos dentistas prescritores destes países reportam. Entre os  
24 benefícios de incluir os canabinóides nos receituários podemos citar alívio de dores  
25 nevrálgicas, ação analgésica, anti-inflamatória, antipirética e antiemética (Salami et al.,  
26 2020).

27

28

29

30

31

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. PLANTA CANNABIS E A SUA UTILIDADE EM MEDICINA DENTÁRIA

#### 1.1. CONTEXTO HISTÓRICO DA CANNABIS

As plantas, são seres vivos responsáveis por manter o equilíbrio da vida na terra e de nos trazer soluções surpreendentes. Algumas espécies de plantas, são os maiores exemplos de versatilidade do reino vegetal. De uma única espécie, podemos simultaneamente obter alimento, matéria-prima para produção de tecidos, papel, entre outros, e podem até mesmo fornecer-nos moléculas com propriedades medicinais conhecidas há milénios e transmitidas através de gerações de modo que o seu potencial terapêutico viesse a ser conhecido, investigado e amplamente divulgado nos dias de hoje (Andre et al., 2016).

A Cannabis, é uma espécie nativa da Ásia, e existem evidências de sua utilização há 12,000 anos, e possui as características acima mencionadas, o que a torna hoje alvo de inúmeras investigações acerca do seu poder medicinal. O primeiro registo da planta canábica em uma farmacopeia data de 2,700 a.C., encontra-se na farmacopeia do imperador chinês Shén Nóng (Crocq, 2020).



Figura 1. Ilustração representativa das diferenças entre *C. sativa* e *C. indica*, e representação da flor da planta *Cannabis* (ilustração do autor).

Mais adiante no tempo, há relatos atribuídos a membros da realeza europeia a reportar que, possivelmente, alguns nomes importantes eram tratados com terapia canabinóide, incluindo a Rainha Victória da Inglaterra que supostamente fumava a planta para tratar as dores do período, e a Imperatriz Elizabeth da Áustria, que utilizava vários medicamentos, porém dava preferência para medicamentos naturais, e por isto, se supõe que ela utilizava a erva para tratar a tosse (Crocq, 2020).

O seu declínio começou na década de 1920, na América, devido a expansão do uso de opióides, e teve o fim da primeira era de ouro em 1937 quando em uma conferencia antidrogas da ONU, foi equiparada a drogas tão perigosas quanto o a heroína, devido aos efeitos psicotrópicos que a mesma apresentava com o uso constante ou recreativo, o que provocava dependência e em algumas pessoas em que desencadeava a esquizofrenia (Crocq, 2020).

Esta medida culminou na proibição da venda de canábis medicinal e recreativa em muitos países, tendo gerado atraso em pesquisas que futuramente serviriam como comprovações de seu potencial terapêutico. Somente na década de 60, Raphael Mechoulam publicou a descoberta feita em 1940 e que foi negligenciada até 1963, onde conseguiu isolar o fitocanabinóide Cannabidiol (CBD), e logo no ano seguinte, em 1964 isolou o principal agente psicotrópico presente na canábis, o THC, ou  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabidiol (Andre et al., 2016).

As pesquisas feitas por Mechoulam, foram primordiais para a descoberta e a compreensão do sistema endocanabinóide, descoberto apenas na década de 90 (Liktor-

Busa et al., 2021). O conhecimento da existência deste sistema nos mamíferos, impulsionou a medicina moderna a ir atrás de mais respostas sobre como esta planta poderia ajudar na qualidade de vida. A cada dia, aparecem mais evidências sobre como a terapia canabinóide pode servir como agonista ou antagonista em diversas condições médicas (Di Marzo et al., 2015).

## **1.2. CLASSIFICAÇÃO DA PLANTA CANNABIS**

Do ponto de vista da botânica, a classificação da Cannabis segue uma hierarquia. Ela é pertencente à família das Cannabaceae; dentro da família das Cannabaceae, encontra-se o género Cannabis, que inclui as três espécies principais,

denominadas *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, e *Cannabis ruderalis* que é rara (Liktor-Busa et al., 2021).

As diferentes espécies de *Cannabis*, desenvolveram-se ao longo de milhares de anos em zonas geográficas diferentes e distantes, tendo-se adaptado à climas e condições diversas (Crocq, 2020). À medida em que a migração humana se expandiu pelo globo, associado ao comércio entre diferentes regiões, houve miscigenação entre as variedades de cannabis (Salami et al., 2020).

Hoje, a hibridização da *Cannabis* é uma prática comum na indústria legal de *Cannabis*, onde os criadores procuram desenvolver novas variedades e subespécies com características únicas para atender às necessidades dos consumidores (Andre et al., 2016). A variedade de perfis dos canabinóides e dos terpenos disponíveis é resultado desse longo processo de hibridização e seleção (Russo, 2019), o que leva a crer que nos dias de hoje há imensa dificuldade de se obter um exemplar com todas as características genéticas e moleculares de uma só espécie.

A *Cannabis sativa* é uma das espécies dentro do gênero *Cannabis*. A planta amplamente conhecida como *C. sativa* L é um subgênero que tende a ter níveis mais elevados de THC, e difere da *C. indica* por seus ramos serem mais finos, assim como as suas folhas serem mais compridas; semelhante à *C. sativa*, a *Cannabis indica* também é uma espécie dentro do gênero *Cannabis*, que costuma ter proporções mais equilibradas de THC e CBD, compostos químicos que interagem com o sistema endocanabinóide do corpo humano e de outras espécies animais, seus galhos e ramos são fibrosos enquanto as folhas são mais alargadas (Russo, 2019).

### **1.2.1 CANNABIS SATIVA L.**

A *Cannabis sativa* L, divide-se ainda em dois tipos de planta com características próprias que as definem, nomeadamente cânhamo (hemp) e *Cannabis* (marijuana, erva, “ganza”) (Salami et al., 2020), e a diferença, é que a primeira é do tipo fibroso, onde há pouco THC (0.2% - 0.3%) e elevado teor de CBD, e a segunda é classificada como droga ilícita onde o teor do THC é predominante (Liktor-Busa et al., 2021).

Além do THC, na *C. sativa*, existe um fitocanabinóide psicoativo de menor ocorrência chamado Cannabinol (CBN), e fitocanabinóides sem este potencial para além do CBD como por exemplo o Cannabigerol (CBG), e o Cannabichromene (CBC),

os quais, devem ser estudados mais aprofundadamente para uma compreensão mais precisa (Zagozen et al., 2021).

Os fitocanabinóides, como o THC e o CBD, são predominantemente produzidos nos pelos glandulares conhecidos como tricomas, presentes na flor feminina, e embora esses compostos também possam ser encontrados em outras partes da planta, como pólen e sementes, a sua quantidade nesses locais é significativamente menor (Salami et al., 2020).

## **2. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE**

### **2.1 CONTEXTUALIZAÇÃO**

Graças ao THC, foi possível identificar um sistema até então desconhecido, denominado Sistema Endocanabinóide (SEC). Sua descoberta deu-se no início dos anos 90, quando em um estudo pioneiro que procurava compreender o mecanismo psicoativo do THC, ao ser disposto em tecido cerebral de roedores, foram encontrados agrupamentos de recetores organizados em diferentes áreas cerebrais (Abidi et al., 2022). Este recetor foi denominado CB1 (Crocq, 2020).

Em 1993, cientistas descobriram e caracterizaram o CB2 usando uma linhagem de células leucémicas promielocíticas humanas (HL60) (Abidi et al., 2022). Ao desvendarem mais aprofundadamente este achado, logo se soube que o corpo produz os seus próprios canabinóides que são responsáveis por gerir a comunicação, os então denominados endocanabinóides (ECS) ou canabinóides endógenos (Di Marzo, 2018).

O SEC é uma complexa rede celular que desempenha um papel crucial na manutenção da estabilidade interna do corpo, também conhecida como homeostase (Lowe, et al., 2021). Esse sistema de sinalização lipídica tem influência sob uma variedade de funções, incluindo dor, humor, apetite, sono, memória, imunidade, desenvolvimento celular, sistema cardiovascular e a reação de "luta ou fuga" (Pantoja-Ruiz et al., 2022).

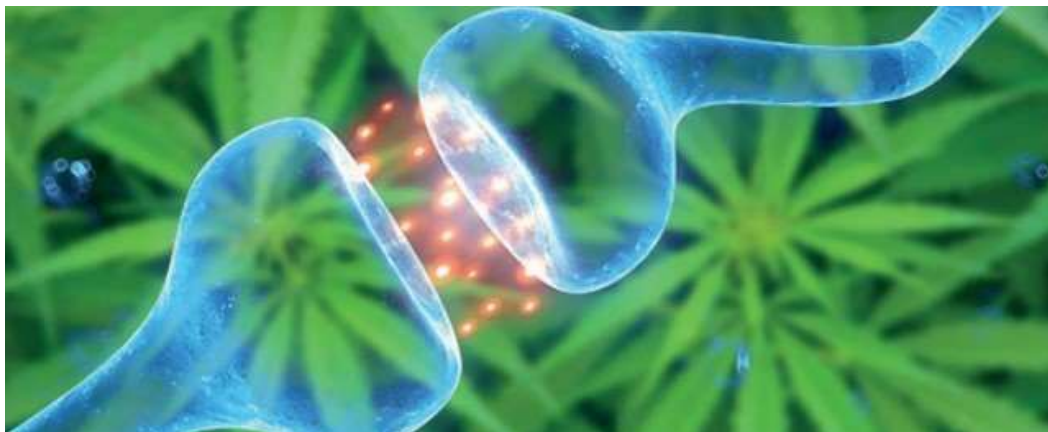


Figura 2. Ilustração representativa de uma sinapse (figura do autor).

## 2.2 ENDOCANABINÓIDES

Diferente da transdução de sinal normal, o SEC trabalha com o que chamamos de sinalização reversa, onde o neurónio pós sináptico sintetiza canabinóides endógenos - ECS, dos quais os dois mais conhecidos são a anandamida (AEA) e o 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Zou, 2018).

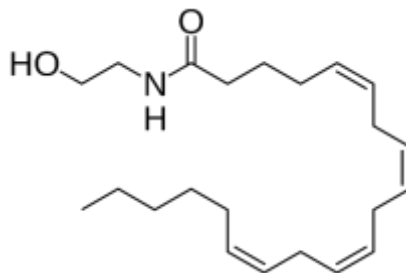
Ao contrário de neurotransmissores comuns, endocanabinóides são mantidos na membrana e liberados conforme a necessidade, reagindo a alterações no cálcio intracelular ou outras atividades celulares. AEA e 2-AG, são formados a partir de certos fosfolipídios ligados ao ácido araquidónico (Fagundo et al., 2013).

Os cientistas referem a existência de seis endocanabinóides no corpo humano (Ye et al., 2019), enquanto outros, apenas reconhecem como endocanabinóides os AEA e 2-AG, e nomearam estas moléculas, mediadores lipídicos (Simard et al., 2022).

### 2.2.1 ANANDAMIDA (AEA)

A anandamida (AEA) é um ácido gordo que atua como um neurotransmissor, derivado do metabolismo oxidativo do ácido araquidónico. O nome resulta na junção ananda (do sânscrito significa “alegria, felicidade”) e amida. A AEA é formada a partir de N-arachidonoilfosfatidiletanolaminas (NArPE), e a sua síntese é mediada por enzimas específicas, incluindo a Fosfolipase D específica para Nacilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD); a  $\alpha,\beta$ -Hidrolase-4 (ABHD4) seguida da glicerofosfodiesterase-1 (GDE1) (Fagundo et al., 2013); a fosfolipase A2 solúvel (sPLA2) seguida de uma lisofosfolipase D (lyso-PLD), ou por enzimas fosfolipase C

(PLC) seguidas por fosfatases codificadas por o gene protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22).” (Di Marzo et al., 2015).



*Figura 3.* Ilustração representativa da estrutura química da anandamida ou AEA (figura do autor).

Após a sua liberação nas sinapses, a AEA é rapidamente captada pelas células vizinhas, e isto ocorre através de um transportador de membrana específico chamado endocanabinoide transportador de membrana (EMT) (Di Marzo et al., 2015).

Para compreensão do mecanismo subjacente à sua degradação, foi necessário recorrer a um estudo (Di Marzo et al., 2015) que desbrudou os acontecimentos que sucedem a partir do momento em que a AEA entra na célula. Na sequência, é degradada pela enzima amido hidrolase dos ácidos gordos (FAAH) que é uma enzima crucial no metabolismo da AEA e é encontrada principalmente nas membranas celulares e no citoplasma das células nervosas e de outros tipos. A FAAH catalisa a hidrólise da AEA em seus componentes originais, que são a etanolamina e o ácido araquidónico. Isto rompe a AEA em partes menores. Embora a FAAH seja a principal via de degradação de AEA, também foi sugerido que a AEA possa ser oxidada pela enzima ciclooxigenase-2 (COX2).

A COX-2 é conhecida por sua função na produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico. A oxidação da anandamida pela COX-2 pode gerar derivados oxidados da AEA, chamados de prostamidas, que também têm atividade biológica.

Os produtos da degradação, como a etanolamina e o ácido araquidónico, podem ser reciclados e utilizados para a síntese de novos lipídios celulares ou para outras funções celulares. A etanolamina e o ácido araquidónico resultantes da degradação, podem ser eliminados do corpo de várias maneiras, incluindo a excreção através da

urina ou a incorporação em outras moléculas celulares como no tecido adiposo (Fagundo et al., 2013).

### 2.2.2 2-AG

O 2-AG, é um éster formado a partir do ácido gordo seguido do ácido araquidônico e glicerol, e é um dos principais endocanabinóides produzidos pelo corpo humano. e desempenha um papel importante no SEC, que está envolvido em uma variedade de funções fisiológicas, como regulação da dor, inflamação, apetite, sono e humor (Simard et al., 2022).

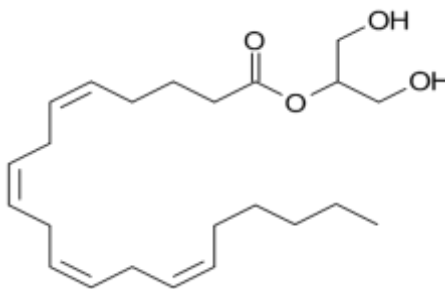


Figura 4. Ilustração representativa da estrutura química do 2-AG, (figura do autor).

Os diacilgliceróis que contêm sn-2-arachidonato, precursores bio sintéticos para 2-AG, geralmente são produzidos pela ação da fosfolipase  $\beta$  (PLC $\beta$ ), mas também podem derivar do ácido fosfático (PA) via PA fosfohidrolase; contudo, 2-AG também pode ser produzido a partir de sn-1-lisofosfolipídios pela ação sequencial da fosfolipase A1 (PLA1) e lisofosfolipase C, ou pela desfosforilação do ácido lisofosfatídico (Di Marzo et al., 2015).

O 2-AG é metabolizado principalmente por meio de duas enzimas a monoacilglicerol lipase (MAGL) e a  $\alpha,\beta$ -hidrolase-6 (ABHD6); A monoacilglicerol lipase (MAGL) é a principal enzima responsável pela degradação do 2-AG e a sua função, é quebrar o 2-AG nos seus componentes constituintes, o ácido araquidônico e o glicerol, por meio de uma reação de hidrólise; o ácido araquidônico liberado pode ser usado em outros processos metabólicos ou ser convertido em eicosanóides, que desempenham papéis importantes na inflamação e na regulação da dor (Simard et al., 2022).

A  $\alpha$ ,  $\beta$ -hidrolase-6 (ABHD6) é outra enzima envolvida no metabolismo do 2-AG, embora seu papel seja menos conhecido em comparação com a MAGL. A ABHD6 também é capaz de degradar o 2-AG, resultando na liberação de ácido araquidônico e glicerol (Di Marzo & Piscitelli, 2015). 2-AG também pode ser oxidado pela ciclooxigenase-

2 (COX-2) e, em seguida, processados por sintases de prostaglandina (Simard et al., 2022).

Os ésteres de prostaglandina-glicerol são formados a partir do 2-AG. Este último endocanabinoide, através da ação de MAGL ou ABHD6, também pode atuar como precursor bio sintético para a produção de prostanoídes não mediada pela fosfolipase A2 (Di Marzo et al., 2015).

### **2.3 RECEPTORES CANABINÓIDES**

Quando um ligante, como anandamida ou THC, interage com um receptor canabinoide, inicia-se um processo de transdução de sinais dentro da célula. Esse processo começa com a ativação das proteínas G, que são componentes cruciais para a transmissão de sinais. A ativação das proteínas G leva a uma série de eventos celulares, incluindo a abertura ou bloqueio dos canais de cálcio e potássio (Zou & Kumar, 2018).

Especificamente, os receptores canabinoídes tipo 1 (CB1) e os receptores canabinoídes tipo 2 (CB2) estão diretamente conectados às proteínas Gi/o, a resultar na diminuição da atividade da adenilato ciclase e na consequente redução dos níveis de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) dentro da célula. Isso causa uma inibição da proteína quinase A (PKA) e diminui a fosforilação dos canais de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) e potássio (K<sup>+</sup>), permitindo assim a regulação da liberação de neurotransmissores como glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) nos níveis sinápticos, afetando funções como locomoção, memória e percepção de dor (Gambino et al., 2021).

Essa sequência de eventos ajuda a explicar como os canabinoídes podem afetar o funcionamento do sistema nervoso e contribuir para seus vários efeitos biológicos.

### **2.3.1 CB1**

Os recetores tipo CB1 ou CNR1 codificado como gene locus 6q1.5, são recetores para a AEA, 2-AG, serotonina e melatonina, e encontram-se principalmente no sistema nervoso central, embora estes recetores também estejam presentes em tecidos periféricos, incluindo as glândulas endócrinas, o baço e o coração (Ye et al., 2019). Estes recetores não se encontram na medulla oblongata responsável por controlar a respiração e as funções cardiovasculares (Zou et al., 2018).

Os CB1 que estão principalmente no cérebro, são ativados por neurotransmissores que regulam processos como a cognição, memória, funções psicomotoras, coordenação dos movimentos, orientação espacial, percepções sensoriais (gosto, toque, olfato e audição), performance cognitiva, motivação e percepção da dor (Pina-Escudero et al., 2021).

A função principal do CB1, é a redução do excesso ou inadequação dos sinais transmitidos pelos neurotransmissores cerebrais, e ao ser ativado, excita ou inibe funções dos mensageiros como a serotonina que atua pela atividade dos músculos lisos, a dopamina que atua no controle do movimento, memória, e sensação de prazer (Lutz, 2020). Tem afinidade com os endocanabinóides e com os canabinóides externos (Koff et al., 2018).

Por exemplo quando canabinóides se ligam a um recetor especializado em um ou uma série de eventos, é acionado na célula resultando numa alteração da atividade celular, na sua regulação genética, ou na alteração dos sinais que serão enviados para as células vizinhas (Di Marzo, 2020).

### **2.3.2 CB2**

Os recetores acoplados à proteína G da família dos recetores canabinóides CB2 – codificado gene CNR2 locus 1p 36.11, encontram-se principalmente nas células do sistema imunitário, nos tecidos periféricos (Abidi et al., 2022), e também respondem aos estímulos de ECS como de canabinóides externos. Encontram-se principalmente associados com o sistema imunitário, e locais fora do cérebro, como o intestino, baço, fígado, coração, rins, ossos, vasos sanguíneos, células linfáticas, glândulas endócrinas, e órgãos reprodutores (Rinaldi et al., 2022). Quando um fitocanabinóide se liga a um

recetor CB2, se verifica uma diminuição do impacto de doenças inflamatórias e neuro inflamatórias (Kelly et al., 2017).

Há pouco tempo, se pensava que os recetores CB2 não exerciam qualquer influencia nas células nervosas, mas estudos recentes demonstram que tem sim um papel importante na regulação do processamento dos sinais cerebrais (Jäger et al., 2020). Juntos, os recetores CB1 e CB2 são responsáveis pela regulação das neuro hormonas que são substâncias produzidas e segregadas por células neuro endócrinas no sangue (PinaEscudero et al., 2021).

## **2.4 ENDOCANNABINOIDOME**

O termo endocannabinoide pode ser definido como uma expansão do SEC clássico, abrangendo uma variedade mais ampla de moléculas lipídicas, recetores além dos CB1 e CB2, e uma série de mecanismos enzimáticos e metabólicos que não são exclusivamente restritos aos endocanabinóides tradicionais, mas também a uma série de outros ligandos como oleoiletanolamida (OEA), N-acil-aurinas, N-acil-glicinas, entre outras (Di Marzo, 2020).

Alguns autores, defendem que o sistema endocanabinoide é influenciado por uma diversidade maior de recetores e endocanabinóides que geram respostas do SEC (Di Marzo, 2015). Nesta obra, o ECBD será citado brevemente neste capítulo, porem para todo efeito, tudo será tratado ou mencionado como SEC.

Para entender melhor, é preciso pensar que o endocannabinoide é como uma grande família de moléculas e recetores que trabalham juntos no corpo. Isto envolve uma série de mediadores lipídicos e seus respetivos recetores. Esses mediadores podem ser considerados como mensageiros químicos (Di Marzo, 2018).

Segundo o mesmo autor Vincenzo Di Marzo, em obras de sua autoria e coparticipação (Di Marzo, 2018; Di Marzo, 2020; Simard et al., 2022), o mesmo detalha diversas moléculas que contêm estruturas similares aos endocanabinóides, que servem como intermediários na comunicação do SEC, e na sua maioria das vezes, estas moléculas ativam os outros recetores além de CB1 e CB2, como por exemplo receptores acoplados à proteína G (GPCR) órfãs, e os recetores vanilóides de potencial transitório (TPRV).

### 3. FARMACOLOGIA DOS PRINCIPAIS FITOCANABINÓIDES E CARACTERÍSTICAS DOS PRINCIPAIS TERPENOS DA PLANTA CANNABIS UTILIZADOS EM MEDICINA DENTÁRIA

Existem mais de 600 componentes na *C. sativa*, e destes, apenas alguns fitocanabinóides, terpenos, flavonoides e demais compostos foram estudados, apesar do crescente número de pesquisas sobre o potencial terapêutico da (Russo, 2016).



Figura 5. Ilustração representativa dos diferentes canabinóides (ilustração do autor).

Não há na verdade um consenso sobre doses exatas de fitocanabinóides, justamente por conta do sistema endocanabinóide não estar totalmente elucidado. O que se sugere, é que a dose comece baixa, e seja ajustada pouco a pouco, de acordo com a resposta obtida pelo paciente, até finalmente, a dose ideal ser encontrada. Esta prática é normal no tratamento com fitocanabinóides, e é denominada “*start slow, go slow*” (Lucas et al., 2018).

#### 3.1 FITOCANABINÓIDES

##### 3.1.1 CANNABIDIOL (CBD)

O CBD atua em vários sistemas de sinalização no sistema nervoso central. Ao contrário do THC, o CBD tem uma baixa afinidade para o recetor canabinóide CB1, o que significa que seus efeitos são mediados por mecanismos não canabinóides, onde pode atuar como agonista reverso do recetor CB1 (Lucas et al., 2018). Pode também ativar os protótipos de recetores da serotonina (5-HT1A) localizados nas regiões pré e pós simpáticas, o que pode contribuir para seus efeitos ansiolíticos (Di Marzo & Piscitelli, 2015).

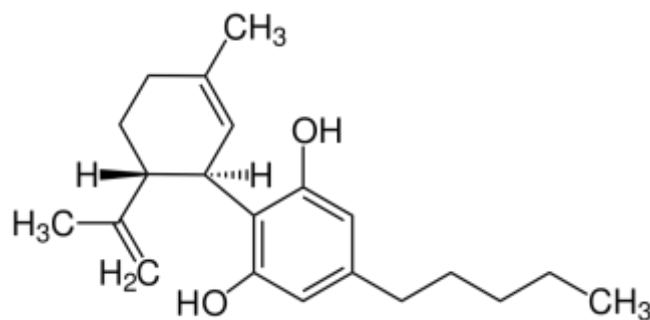


Figura 6. Figura representativa da estrutura química do Cannabidiol (figura do autor).

O CBD atua como antagonista de receptores acoplados à proteína-G 55 (GPR55). Possivelmente influencia os receptores TRPV1, o que pode estar relacionado à sua atividade anti nociceptiva (Di Marzo & Piscitelli, 2015).

Após administração por via oral, a biodisponibilidade oral de CBD é baixa, estimada em cerca de 6%, e o tempo para surtir efeito é de 120 minutos, o que é significativamente mais longo em comparação à inalação de cannabis (Nitecka-Buchta et al., 2019), graças ao efeito de primeira passagem e é metabolizado no fígado, principalmente pelas enzimas pertencentes à família das proteínas citocromo P450, nomeadamente CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A4, e pode alterar significativamente os níveis séricos de fármacos metabolizados por essas enzimas, incluindo medicamentos presentes nas prescrições e outras categorias, como os antidepressivos e os antipsicóticos (Abidi et al., 2022).

Medicamentos metabolizados por estas enzimas hepáticas podem ter suas concentrações plasmáticas alteradas quando coadministrados com CBD, ou seja, podem aumentar os níveis sanguíneos de certos medicamentos, como a warfarina (Treyer et al., 2023).

Os médicos dentistas devem ter cuidado ao tratar pacientes medicados com fármacos canabinóides, e com toxicodependentes em conjunto com medicamentos comuns na medicina dentária, como anti-inflamatórios não esteroides, anestésicos locais, agentes antimicrobianos, corticosteroides e sedativo, pois o CYP3A4 metaboliza cerca de um quarto de todos os medicamentos, incluindo acetaminofeno, lidocaína-mepivacaína e benzodiazepínicos (Abidi et al., 2022).

Em relação às doses, em preparações como por exemplo óleos de CBD isolado, um outro estudo, refere que o uso crónico de CBD em doses de até 1500mg/dia se mostrou bem tolerado em humanos (Schofs et al., 2021), no contexto da medicina geral. Os efeitos adversos também se mostram menos frequentes em pacientes tratados com este tipo de extratos (Pamplona et al., 2018).

### 3.1.2 $\Delta^9$ -TETRAHIDROCANABINOL (THC)

O THC, ou  $C_{21}H_{30}O_2$  é o principal composto psicoativo da cannabis, e age principalmente nos recetores canabinóides CB1 e CB2 (Schofs et al., 2021). O recetor CB1 está predominantemente localizado no sistema nervoso central, enquanto o CB2 é mais encontrado no sistema imunológico. A ativação dos recetores CB1 no cérebro é responsável pelos efeitos eufóricos e alterações na perceção, humor e apetite (Lucas et al., 2018).

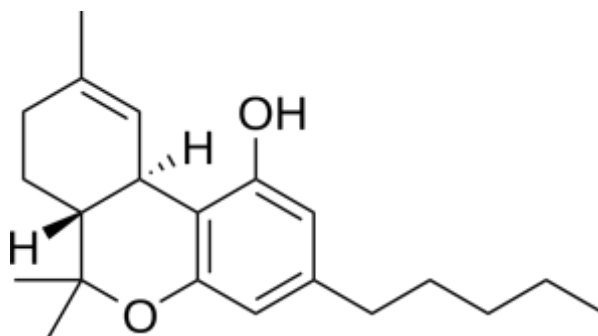


Figura 7. Figura representativa da estrutura química do  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (figura do autor).

Quando inalado (como em um cigarro de cannabis ou vaporizador), o THC é rapidamente absorvido pelos pulmões, levando a efeitos imediatos (Lucas et al., 2018). A administração oral leva a uma absorção lenta e a um efeito de primeira passagem no fígado, resultando na diminuição da biodisponibilidade e início de ação mais tardio (Lopez-Munoz et al., 2018).

Segundo a literatura (Lucas et al., 2018), o THC é metabolizado principalmente no fígado, através das isoenzimas do citocromo P450, especificamente CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Ele é convertido maioritariamente em 11-OH-THC e 11-COOH-THC. Este último sofre um processo chamado glucuronidação e ambos são eliminados

através das fezes e urina. Além do fígado, o THC também é metabolizado em outros tecidos que possuem a enzima CYP450, como o intestino delgado e o cérebro.

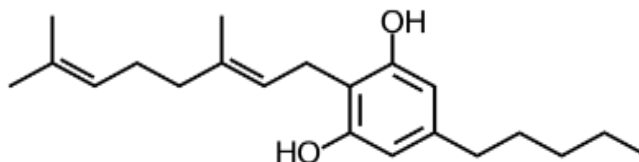
Também possui alta ligação com as proteínas plasmáticas (95-99%), o que faz com que o volume inicial de distribuição do THC corresponda ao volume plasmático. O THC atravessa a barreira placentária e pequenas quantidades também passam para o leite materno (Lopez-Munoz et al., 2018), o que aumenta a preocupação com a risco de toxicidade no sistema nervoso em desenvolvimento do feto (Lucas et al., 2018).

A excreção ou metabolismo de Fase II do THC é complexa. O principal metabólito ativo, 11-OH-THC, sofre metabolização principalmente pelas enzimas UDPglucuronosyltransferase (UGT1A9 e UGT1A10), enquanto o THC-COOH inativo é metabolizado pelas isoformas UGT1A1 e UGT1A3. O THC-COOH, mais hidrofílico, passa por depuração renal e eliminação hepática, representando cerca de 20% do THC excretado como ácidos glucurônicos conjugados e metabólitos hidroxilados livres do THC. A maioria do THC é excretada pelas fezes, representando 30% a 65% (Abidi et al., 2022).

Apesar de seus efeitos mais conhecidos, o THC pode ajudar na sedação, no aumento do apetite, nos efeitos analgésicos e antieméticos (Lowe et al, 2021). No entanto, no uso recreativo, pode causar efeitos adversos como euforia, paranoia, ansiedade, taquicardia e disfunção cognitiva (Lucas et al., 2018).

### **3.1.3 CANNABIGEROL (CBG)**

O CBG é um canabinóide não-psicoativo e é muitas vezes referido como o "precursor" dos outros canabinóides, uma vez que outros canabinóides como o CBD e o THC são derivados do ácido cannabigerólico (CBGA) (Salami et al., 2020).



*Figura 8.* Figura representativa da estrutura química do Cannabigerol (figura do autor).

Semelhante ao CBD, o CBG tem baixa afinidade para os recetores CB1 e CB2, mas pode atuar como antagonista do recetor CB1. Contudo, sua notável característica reside em sua habilidade de ativar uma série de canais de catiónicos associados ao grupo TRP, como TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPA3 e TRPV4. Pode atuar nos recetores  $\alpha$ 2-adrenérgicos e pode se ligar aos recetores 5-HT1A onde pode ter efeito antagonista na serotonina, que está ligado à sensação de bem estar e felicidade (Zagozen et al., 2021)

Dados específicos sobre a farmacocinética do CBG em humanos ainda são limitados. Supõe-se que semelhante ao CBD e THC, o CBG seja metabolizado no fígado junto às isoenzimas do citocromo P450, mas ainda são necessários mais estudos para chegar a uma correta definição (Salami et al., 2020).

Os estudos sobre o CBG são escassos, mas mostram afinidade para várias aplicações terapêuticas. Demonstrou propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e possivelmente antibacterianas. Aparentemente em modelos animais revelou-se um potencial neuro-protetor, além de potencial na inibição de captação de GABA o que hipoteticamente leva a efeitos relaxantes musculares e analgésicos (Zagozen et al., 2021).

As interações farmacológicas específicas do CBG ainda não são bem conhecidas. No entanto, como muitos canabinóides são metabolizados no fígado, há um potencial para interações com medicamentos que afetam as enzimas hepáticas (Zagozen et al., 2021).

#### **3.1.4 CANNABICHROMENE (CBC)**

O cannabichromene, encontrado em pequenas quantidades em cannabis e cânhamo, está a se destacar em pesquisas médicas devido aos seus potenciais benefícios. Esse canabinóide se origina da decomposição do ácido canabidiol (CBDA) por meio do calor ou luz UV (Salami et al., 2020).

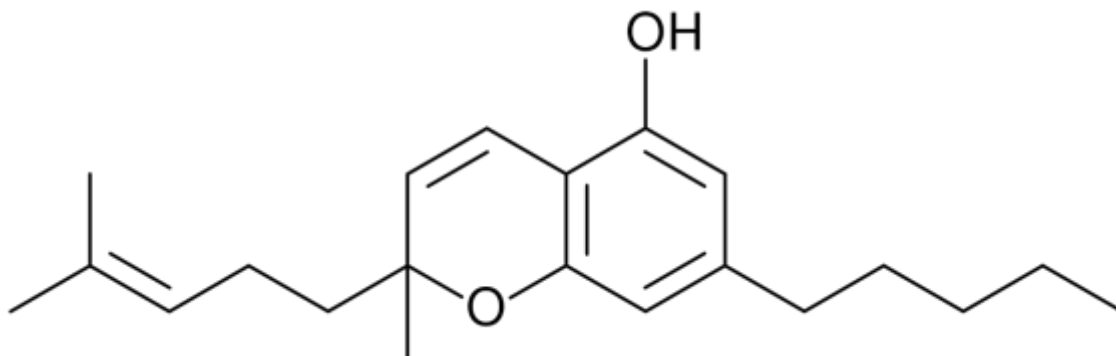


Figura 9. Figura representativa da estrutura química do Cannabichromene (figura do autor).

A molécula em questão, interage com o recetor CB2 e com vários canais catiónicos TRP, incluindo TRPA1, TRPV1-4, e TRPV8, que estão ligados a dor e a inflamação. Ao atuar no recetor TRP1, o CBC tem potencial analgésico no cérebro e, junto com o recetor CB2, contribui para o controle da motilidade intestinal; o CBC também influencia os receptores TRPM8 (Zagozen et al., 2021).

Acredita-se que o CBC contribua para o efeito entourage ou efeito conjunto, onde a combinação de múltiplos canabinóides e terpenos na cannabis e também com AEA e 2AG, possibilitando efeitos terapêuticos sinérgicos (Zagozen et al., 2021).

Num trabalho de revisão, o autor descreve os resultados de uma pesquisa que demonstra que o CBC possui uma atividade analgésica moderada em roedores. Este composto também demonstrou efeitos pró-apoptóticos e anti proliferativos em várias linhas celulares tumorais, incluindo carcinomas da próstata, mama, estômago e cólon em humanos, além de leucemia basofílica em ratos. O CBC também exibiu propriedades antifúngicas e antibacterianas, mostrando eficácia contra cepas de *Staphylococcus aureus* (Zagozen et al., 2021).

### 3.1.5 CANNABINOL (CBN)

O CBN é um canabinóide levemente psicoativo que se forma a partir da degradação do THC. Portanto, é geralmente encontrado em maiores quantidades em cannabis mais antiga ou exposta ao ar por períodos prolongados (Salami et al., 2020).

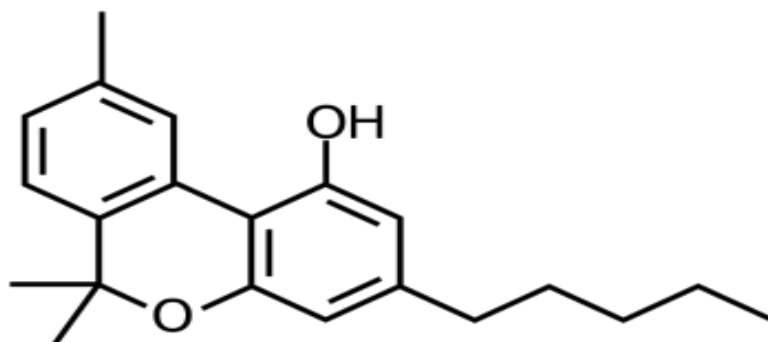


Figura 10. Figura representativa da estrutura química do Cannabinol (figura do autor).

Combinações de CBD/CBN induziram uma redução mais duradoura da sensibilização mecânica do que qualquer um dos compostos isoladamente (Wong & Cairns, 2019), ao que demonstra melhores resultados ao agir em conjunto (Salami et al., 2020).

Assim como os outros canabinóides, é provável que o CBN seja metabolizado no fígado, junto às isoenzimas do citocromo P450, mas dados específicos sobre a sua farmacocinética em humanos são limitados (Wong & Cairns, 2019).

### 3.2 TERPENOS

Os terpenos são compostos aromáticos que ocorrem naturalmente em muitas plantas, incluindo a *cannabis*. Estes terpenos são responsáveis pelo aroma e sabor distintos em diferentes variedades da planta. Para além das suas propriedades sensoriais, existem evidências de seus potenciais efeitos terapêuticos (Liktor-Busa et al., 2021).

Os terpenos encontrados na *Cannabis* ajudam a potencializar o efeito *entourage* quando consumidos junto a outros fitocannabinóides, comparativamente à óleos com os componentes isolados (Pamplona et al., 2018). Normalmente, em extratos chamados de “*full spectrum*” onde os terpenos e todas as outras substâncias derivadas estão presentes, basta apenas uma pequena dose de THC e CBD devido à sinergia existente entre todas as moléculas (Russo, 2019).

Tabela 1. Tabela representativa dos principais terpenos encontrados na *C. sativa L*, seus efeitos relatados em estudos clínicos e *in vitro*, e os principais alvos moleculares e mecanismos de ação envolvidos. Adaptada de (Russo, 2019).

TERPENOS	EFEITOS RELATADOS EM ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS E <i>IN VIVO</i>	ALVOS MOLECULARES E MECANISMOS
MIRCENO	Atua em dores agudas, neurogênicas, e como antiinflamatório; é sugerido sua interação com os sistemas opióides e noradrenérgicos.	Possível ativação do canal TRPV1.
LIMONENO	Anti nociceptor em dores agudas e crônicas, antiinflamatório, anti hiperalgesia.	Elevada expressão de superóxido dimutase; Inibição de TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ , e produção das citocina IL-10; Modulação da atividade dos canais TRPA1; Ativação da via NO/GMPc; Redução de leucócitos e neutrófilos, permeabilidade vascular, e atividade da enzima mieloperoxidase.
GERANIOL	Analgésico, antiinflamatório, anti carcinogénico.	Aumenta a expressão de duas proteínas importantes, o fator nuclear eritroide 2relacionado e a heme oxigenase 1. Reduz produção de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1 e IL-6.
$\beta$ -CARIOFILENO	Anti-inflamatório, anti nociceptivo, neuro protetor, anti alodínico.	Suposto agonista total do recetor CB2; Ativa JNK, Erk e PPARs; inibe os recetores do eixo <i>toll-like</i> CD14/TLR4/MD2. Também reduz a expressão e produção de citocinas pró inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, e TNF- $\alpha$ . Pode também interagir com o recetor TLR4.

LINALOL	Anti alodínico e anti hiperalgesia em dor aguda e crónica. Reduz tolerância e dependência à morfina.	Regulação dos canais de K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> sensíveis à voltagem e canais de Ca <sup>2+</sup> ; Regulação da via de sinalização Akt.
PINENO	Analgésico e antiinflamatório.	Inibição de IL-6 e TNF- $\alpha$ .
TERPINENO TERPINEOL	Anti nociceptivo; reduziu hiperalgesia sem comprometimento motor	Inibição da produção de NO, PGE <sub>2</sub> , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-6.
HUMULENO	Anti nociceptivo opióide independente e anti-inflamatório	Ativa o TRPA1; Reduz a expressão de genes da COX-2, a migração leucocitária, desgranulação de neutrófilos e extravasamento de proteínas; Diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-10, e IBA-1. Possível envolvimento na via de sinalização de PGE <sub>2</sub> .

### 3.3 REGULAMENTAÇÃO DA CANNABIS NA UNIÃO EUROPEIA E EM PORTUGAL

Em Portugal, a legislação sobre drogas é regida principalmente pelo Decreto-Lei n.15/93, que trata do tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, e pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, que controla o mercado de substâncias controladas. Esses decretos proíbem o cultivo de cânhamo, incluindo as variedades industriais. No entanto, a recente Lei n.º 8/2019, uma alteração ao Decreto-Lei n.15/93, permite o uso da cannabis para fins medicinais, mas apenas em medicamentos, preparações e substâncias prescritas por médicos e regulamentadas pela INFARMED (INFARMED, 2019).

*Tabela 2.* Tabela demonstrativa dos medicamentos canabinóides de uso sistémico autorizados pela INFARMED. Adaptado de (INFARMED, 2019).

Fármaco	Apresentação	Formula
---------	--------------	---------

Sativex®	Cápsulas	THC- 27 mg/ml CBD - 25 mg/ml
Tilray Flor Seca THC 18®	Flores para inalação	18 % de THC < 1% CBD

Existem atualmente apenas dois medicamentos formulados na lista de medicamentos autorizados no website da INFOMED, o Sativex® e o Tilray Flor Seca THC 18®, onde o primeiro se encontra no grupo farmacológico 2.10 – analgésicos e antipiréticos, e o segundo está no grupo 2.13 – outros medicamentos com ação no sistema nervoso central.

Quanto aos canabinóides, como o CBD, THC, CBG, CBN, e outros quando usados em alimentos, eles são tratados de forma semelhante às partes da planta e seus extratos, ao que são considerados novos alimentos não autorizados. Até o momento, não foi demonstrado um histórico de consumo significativo e seguro dessas substâncias na União Europeia antes de 15 de maio de 1997, o que significa que a comercialização de alimentos contendo essas substâncias não está autorizada (ASAE, 2019 ).

#### **4. POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANABINÓIDES EM MEDICINA DENTÁRIA**

Com a crescente legalização e a aceitação da cannabis e seus derivados em várias partes do mundo, houve um aumento no desenvolvimento e a comercialização de produtos à base de CBD, incluindo aqueles destinados ao cuidado oral (Lowe et al., 2021).



*Figura 11.* Ilustração simbólica da Terapia Canabinoide em Medicina Dentária (imagem do autor).

Embora estes produtos prometam benefícios, como o alívio da dor e a melhoria da saúde bucal, a pesquisa ainda é insuficiente para validar plenamente estas alegações.

Como tal, os órgãos reguladores, como a FDA nos Estados Unidos, ainda estão trabalhando para estabelecer diretrizes claras para a sua produção, a venda e o uso. Portanto, é essencial que os consumidores sejam cautelosos e procurem orientação antes de adotar esses produtos em sua rotina de cuidados (Lowe et al., 2021).

*Tabela 3.* Tabela representativa dos potenciais alvos dos canabinóides ou análogos sintéticos. Adaptada de (Lowe et al., 2021).

Potencial alvo terapêutico da <i>C. sativa</i>	Fitocanabinóide ou análogo sintético	Potenciais efeitos esperados
Higiene oral	CBD, THC, CBG	Antifúngico, bactericida
Dor de dentes	CBD, HU-320	Analgésico
Lesões de cárie dentária/cavidades	CBD, CBG e THC	Bactericida e analgésico
Abcessos	CBD e THC	Bactericida e anti prurido
Prevenção de aderência de biofilme ao dente	CBD e THC	Bactericida
Síndrome da boca ardente	CBD	Analgésico
Cancro oral e glândulas salivares	CBD	Anti carcinogénico, anti metástases, bactericida
Periodontite severa	CBD, HU-320, THC, AEA	Bactericida, analgésico e anti-inflamatório
Periodontite leve a moderada	CBD, THC, CBG e HU-320	Bactericida, anti-inflamatório e analgésico
Gengivite	CBD, THC, CBG e HU-320	Bactericida, anti-inflamatório e analgésico
Mucosite oral e outras formas de cancro	CBD, THC, JWH-133m, WIN-55, 212-2, CBN, CBL	Bactericida, anti carcinogénico, anti metástases, anti-inflamatório, analgésico e antioxidante
Ansiedade dentária	CBD	Ansiolítico
Problemas do sono relacionados à ansiedade dentária	CBD e THC	Relaxante

Protetor indireto do esmalte	CBD e THC	A ação bactericida pode proteger o esmalte indiretamente ao inibir a formação de tártaro que acaba por contribuir nas lesões de cárie
Remineralização do esmalte	Óleo de cânhamo	-
Melhoras na sensibilidade dentária	Óleo de semente de cânhamo, CBG e óleo de CBD	-
Simulação de regeneração/osteogénese da mandíbula	CBD e THC	Estimula osteogénese na cicatrização de fratura óssea.
Diminuição da reabsorção óssea em experimento de periodontite em ratos	CBD	Anti-inflamatório, atenua a perda da crista óssea (em ratos).
Infeção bacteriana na glândula salivar	CBD, THC E CBG	Anti-inflamatório e analgésico
Problemas digestivos associados à anestésicos e anestesia	CBD	Antiemético e anti nauseante
Distúrbios da Articulação Temporomandibular (ATM)	CBD	Analgésico
Osteointegração de implantes dentários	HU-308 – Agonista CB2 específico	Estimulação da formação óssea osteoblástica e inibição da reabsorção óssea osteoclástica via ativação de recetores CB2 em osteoblastos e osteoclastos, o que leva a manutenção da massa óssea.

#### **4.1 ANSIEDADE E ODONTOFOBIA**

Desde o final dos anos 1970, o CBD tem sido estudado em modelos animais por suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas. Embora os primeiros resultados fossem inconsistentes, pesquisas posteriores indicaram que o CBD é eficaz em doses

intermediárias, mas não apresenta eficácia em doses muito baixas ou altas (Melas et al., 2021).

Na literatura, existem testes clínicos que buscam determinar a efetividade do potencial dos canabinóides como ansiolítico. Um estudo (Vlăduțu et al., 2022) realizado em estudantes da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Medicina e Farmácia de Craiova, procurou determinar as associações entre stress, bruxismo e manifestações de DTM neste grupo. Foram considerados indicadores de stress aspetos como nervosismo, tremor, batimentos cardíacos intensos, tensão, insatisfação com o trabalho atual e diversas disfunções do sono. Já a ansiedade foi avaliada através de manifestações como sensação de pânico, o medo sem razão e a expectativa de um evento negativo iminente. A pesquisa revelou a alta prevalência de bruxismo em potencial entre os estudantes. Este fenómeno está associado ao ranger de dentes, à sensibilidade dentária e aos sinais de disfunção temporomandibular, como as dores nos músculos envolvidos na mastigação e os do pescoço. Especialmente no cenário da pandemia, foi notado um aumento no stress em estudantes, quer tenham ou não reportado o bruxismo.

Isto demonstra a evolução dos sinais clássicos de ansiedade, em pessoas que estão sob constante pressão, e revela que as adversidades podem intensificar a ansiedade, fator este que está associado a episódios bruxismo de vigília, e que acabam por prejudicar a saúde oral (Vlăduțu et al., 2022).

Estudos sugerem que o CBD pode ter propriedades redutoras da ansiedade. A modulação do receptor 5-HT<sub>1A</sub> pode ser um dos mecanismos subjacentes a esse efeito. Ao potencializar ou modificar a ação da serotonina no 5-HT<sub>1A</sub>, o CBD pode promover uma resposta mais eficaz deste neurotransmissor, resultando em efeitos ansiolíticos (Melas et al., 2021).

O CBD mostra-se promissor na atenuação do “medo de dentista” relacionado à ansiedade como uma substância de interesse notável no tratamento de diversas condições. No sistema nervoso, o CBD demonstrou ter afinidade pelos recetores de serotonina 5HT<sub>1A</sub>, ao atuar potencialmente como um agonista. Isto sugere que a ativação desses recetores pelo CBD pode contribuir para os seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos, uma vez que estão diretamente ligados à regulação do humor e da ansiedade. Ainda, o CBD também mostrou interação com os recetores 5-HT<sub>2A</sub>, embora com uma eficácia menor do que nos 5-HT<sub>1A</sub>. Os 5-HT<sub>2A</sub> desempenham funções vitais

na modulação do humor e das funções cognitivas. Em relação à fisiologia cardiovascular, o CBD pode influenciar as respostas mediadas por 5-HT<sub>1A</sub>, ao modular a regulação involuntária de funções corporais, como a resposta ao stress em modelos animais (Bih et al., 2015).

Numa análise dados que procurou quantificar os efeitos do CBD no tratamento de ansiedade e problemas do sono, foram analisados processos de pacientes que foram medicados com canabinóides anos antes, numa clínica psiquiátrica localizada em Fort Collins – Colorado (Shannon et al., 2019). Foram estudados 103 pacientes com ansiedade e com desordens do sono relatadas. Como resultado desta análise, se pode observar que a grande maioria dos pacientes experimentou melhorias nos níveis de ansiedade e qualidade do sono após o início do CBD, e que essas melhorias foram notadas ao longo do tempo. Contudo, uma parcela da ordem de 26% destes pacientes apresentou um aumento nos sintomas em certos pontos do estudo.

Ao se investigar um modelo de condicionamento ao medo, que é uma tarefa de aprendizagem associativa, a administração aguda de CBD reduziu os comportamentos relacionados ao medo e à ansiedade contextuais. No entanto, a administração crónica de CBD teve o efeito oposto (García-Gutiérrez et al., 2020).

Estas evidencias, por um lado poderiam justificar o uso de óleos a base de CBD por pacientes em que o tratamento dentário revela grande sentimento de aversão, e que provoca sintomas de ansiedade só ao imaginarem o que “provavelmente irá acontecer”.

No entanto, diversos fatores como o historial médico devem ser levados em consideração, especialmente se o paciente já toma a medicação para ansiedade. Aparentemente, o THC mostrou-se sedativo em concomitância ao uso de drogas supressoras do SNC, pois potencializava os seus efeitos (Lucas et al., 2018), o que desencoraja a prescrição por este motivo em específico mesmo em pequenas doses.

Os benzodiazepínicos e os ISRS são classes de ansiolíticos/antidepressivos que potencializam a ação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) (Shannon et al., 2019). Em pacientes medicados com os medicamentos que agem neste recetor, apenas o CBD isolado seria o indicado (VanDolah et al., 2019).

Por outro lado, o THC e os terpenos, que participam do efeito entourage teriam a capacidade de potencializar os efeitos ansiolíticos do CBD em pacientes que não tomam esta medicação (Russo, 2019). Teoricamente, se supõe que compostos como os

extratos ricos em CBD, ou full spectrum se tornariam possivelmente uma melhor opção, pois todos os componentes canabinóides da planta trabalhariam em sinergia. Normalmente este tipo de produto vem com uma concentração de THC<0.2%, o que está em conformidade com as normas estabelecidas pela EU (VanDolah et al., 2019).

## 4.2 DOR OROFACIAL

### 4.2.1 DOR ASSOCIADA A TRATAMENTOS DENTÁRIOS

A terapia com canabinóides se mostra promissora no tratamento das dores na região oro facial (Votrubec et al., 2022). Os fitocanabinóides e os canabinóides sintéticos demonstraram que isoladamente ou em conjunto, podem atuar como analgésicos (Lopez-Munoz et al., 2018).

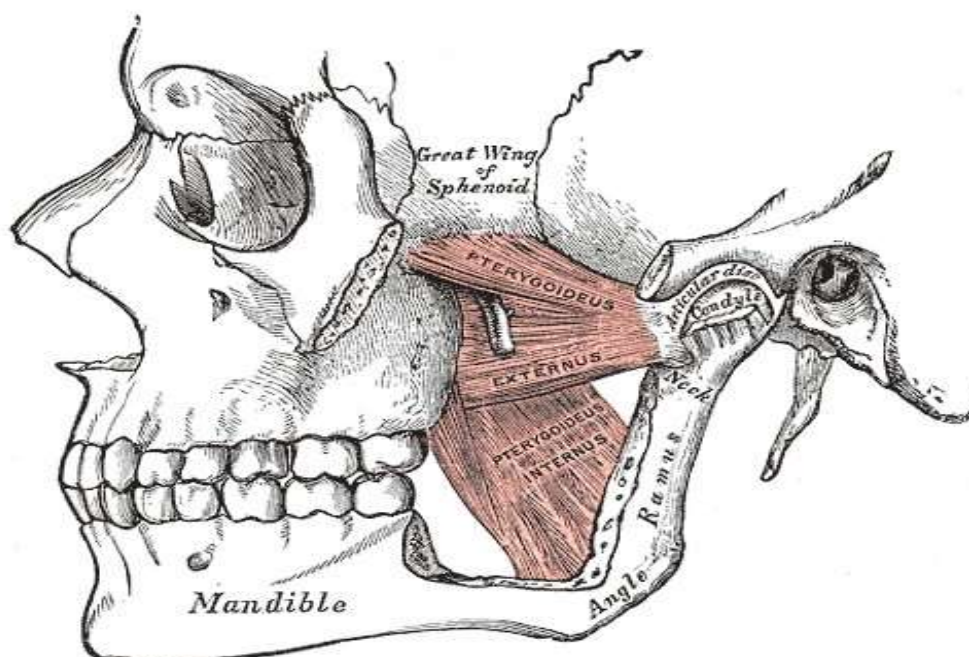


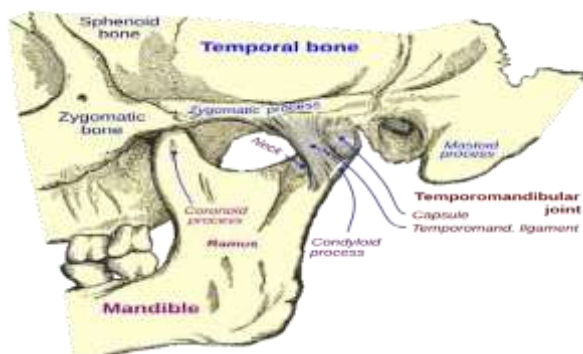
Figura 12. Ilustração representativa da anatomia muscular e óssea da face. Adaptado de (Grey, H, 1918). Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=528855>

Canabinóides como o CBD e o THC demonstram uma ampla variedade de ações anti nociceptivas e anti-inflamatórias. Existem referências que sustentam isto, e seus potenciais efeitos colaterais. Em teoria, esses compostos possuem grande potencial para serem utilizados no manejo e tratamento da dor oro facial, e a adoção destes canabinóides no contexto da saúde ainda é considerada controversa e está em estágios iniciais (Votrubec et al., 2022).

A dor orofacial após cirurgias é complexa de se tratar e pode influenciar na recuperação do paciente. Alguns estudos avaliaram a eficácia dos canabinóides sintéticos, como o nabilone, em comparação com medicamentos comuns, como naproxeno e ibuprofeno, após a extração de terceiros molares (Votrubec et al., 2022). Destes, apenas um estudo indicou que o CBD proporcionou alívio significativo da dor quando comparado a um placebo (Nitecka-Buchta et al., 2019).

O CBD demonstrou que pode regular a produção de substâncias pró-inflamatórias, como citocinas e quimiocinas, além de interferir na movimentação de macrófagos e neutrófilos. Isso confere ao CBD propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e analgésicas (David et al., 2022).

#### **4.2.2 DORES ASSOCIADAS À DISTÚRBIOS TEMPOROMANDIBULARES**



*Figura 13.* Imagem representativa da anatomia da articulação temporomandibular (retirado de [https://en.wikipedia.org/wiki/Temporomandibular\\_joint\\_dysfunction#/media/File:Gray309-en.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Temporomandibular_joint_dysfunction#/media/File:Gray309-en.svg))

As dores associadas à Disfunção Temporomandibular (DTM) podem ter origens multifatoriais. Um diagnóstico preciso é frequentemente alcançado após o exame clínico minucioso das estruturas dentárias, da identificação e da palpação de trigger points na musculatura facial e na mastigatória, a palpação do disco articular em repouso e em movimento, e encaminhamento do paciente a exame mais precisos como a análise do sono, e demais meios complementares de diagnóstico disponíveis se estes mostrarem se necessários (Almeida et al., 2016).

A terapia com canabinóides pode atenuar os sintomas, trazendo conforto e qualidade de vida a quem sofre de DTM.

### 4.2.3 DOR RELACIONADA COM O BRUXISMO

Neste contexto, o bruxismo – hábito de apertar os dentes, é um dos maiores causadores de dor correlacionada às DTM (Nitecka-Buchta et al., 2019). Indivíduos bruxómanos, apresentam desgaste nos dentes, resultantes do apertamento dentário (Vlăduțu et al., 2022).

Os fatores etiológicos do bruxismo incluem hiperatividade dos músculos mastigatórios em decorrência de outros fatores que podem estar associados, como o stress, a ansiedade, uso de drogas e fatores neurológicos. O bruxismo é normalmente subdividido em bruxismo de vigília e bruxismo noturno (Vlăduțu et al., 2022). Esta condição apresenta alterações dentárias como fraturas, dores de cabeça e dores musculares em músculos relacionados com a mastigação, e quando se apresenta de forma severa, tem tendência a agravar esta sintomatologia além de comprometer as funções como fala, mastigação e deglutição (Pina-Escudero et al., 2021).

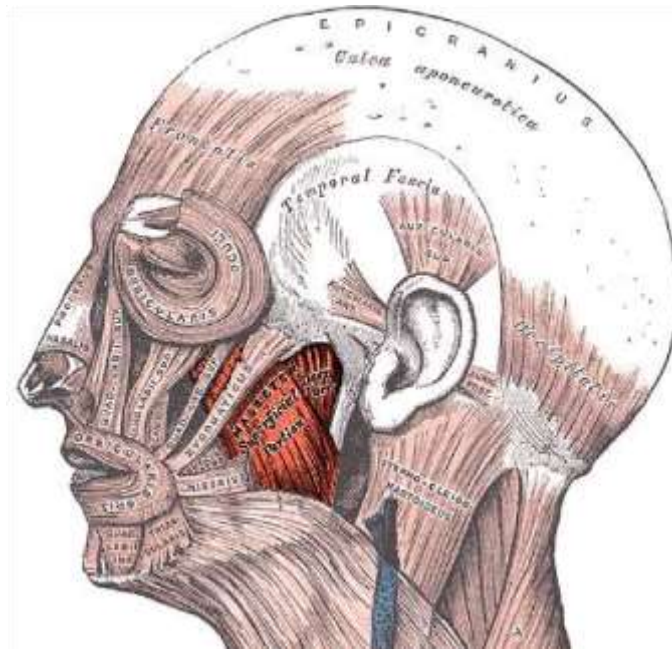


Figura 14. Ilustração representativa da anatomia muscular da cabeça e do pescoço (Grey, H. 1918). Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=528874>

Existe um caso clínico realizado dentro de um amplo estudo de pesquisa chamado “Demência Lobar Frontotemporal: Genes, Imagens e Emoções” que se deu lugar no Centro de Memória e Envelhecimento da Universidade da Califórnia, em São Francisco (Pina-Escudero et al., 2021).

O caso relata o histórico médico, e os resultados do acompanhamento de 6 meses de um paciente de 52 anos com diagnóstico de demência frontotemporal, onde foram estudados os desdobramentos da terapia canabinoide no tratamento do bruxismo de vigília severo que o indivíduo apresentava.

Desde o diagnóstico de DFT, as condições comportamentais, psicológicas e físicas surgiram e se agravaram, e na tentativa de alcançar melhorias, o paciente foi tratado com opióides, antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs), antipsicóticos, onde nada se mostrava satisfatório.

Ao passar por todos estes medicamentos sem apresentar melhoras significativas, foi submetido à aplicação de toxina botulínica A diretamente no musculo masséter, porém os resultados não se mostraram satisfatórios, pois logo após as injeções de botox, notou-se melhoras, porém ainda houve um decrescer na eficácia da mesma em 90% logo no 6ª semana após a aplicação.

Com isto, o paciente concordou em começar o tratamento com 1 cápsula contendo CBD 4.8mg + THC 0.31mg pela manhã.

Diante a este direcionamento atribuído ao caso, os autores tiveram algumas conclusões:

Os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina (ISRS) afetam a ação da serotonina nos neurónios meso corticais, e levam a um déficit de dopamina, o que resulta em bruxismo. Eles também podem causar distonia ao inibir a serotonina nas vias dopaminérgicas do estriado.

O sistema endógeno de canabinóides diminui a liberação de serotonina ao ativar os recetores CB1. O bloqueio destes recetores com CBD pode acentuar esse déficit dopaminérgico;

No entanto, o CBD+THC pode aumentar os níveis de serotonina quando usado junto com ISRS, mas é menos eficaz quando os níveis de serotonina já estão baixos no sistema nervoso central;

Apesar de necessitar mais pesquisas a este respeito, fica sugestionado que o CBD+THC também podem estar envolvidos no mecanismo que regula a degradação da Toxina Botulínica A, pois após o início da toma de medicação experimental o apertamento cessou quase que completamente (Pina-Escudero et al., 2021).

Este caso demonstrou que em situações específicas, em que os fármacos e as técnicas complementares falham sucessivamente ou deixam a desejar em alguns aspetos, a inclusão de terapia com CBD em combinação com THC poderia ser extremamente viável.

Afirmar que o caso torna viável a prescrição desta fórmula, sem ter havido mais estudos em casos como estes, sem administração de placebos seria antiético, e afetaria a deontologia. São necessários mais estudos direcionados para esclarecer questões que somente um caso não capacita à compreensão (Pina-Escudero et al., 2021).

Para casos de dores musculares relacionadas à problemas na ATM, em pessoas sem comorbidades, um estudo realizado em 2019 (Nitecka-Buchta et al., 2019), em dois grupos de pacientes que apresentavam trigger points no músculo masséter demonstrou que aplicações tópicas de CBD por meio de adesivos trans dérmicos foram capazes de diminuir a dor comparado ao grupo placebo, quando aplicados nos músculos doridos por um período prolongado. Além disso, não foram observados efeitos colaterais pelo facto de os adesivos não conterem THC em sua formulação, e de agirem diretamente no local.

#### **4.2.4 DOR RELACIONADA COM A OSTEOARTRITE ARTICULAR**

A osteoartrite, uma condição degenerativa que incide na articulação temporomandibular (ATM), pode afetar adversamente as mudanças ocorridas no complexo côndilo-disco. Geralmente manifesta-se por meio de dor e estalidos, ou dor acompanhada de suave crepitação. Além disso, trata-se de uma das patologias mais comuns em pacientes que procuram tratamento para essa zona (Almeida et al., 2016).

Pesquisas anteriores mostraram que o CBD pode inibir a sinalização em recetores GPR55 e TRPV, onde reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Estudos recentes também confirmaram sua capacidade de ser efetivamente entregue através da pele para proporcionar efeitos anti-inflamatórios (Nitecka-Buchta et al., 2019).

Em um artigo de revisão de literatura (Klein et al., 2020), foi mencionada uma investigação pioneira, em que examinaram o impacto do CBD na artrite, tendo como cobaia um modelo murino. Os autores constataram que o CBD exerceu um efeito imunossupressor e anti-inflamatório notável, tanto diretamente no organismo quanto em

ensaios de laboratório, e que esses efeitos aumentavam conforme a dose. Ainda, se destacou a capacidade do CBD em diminuir a liberação de interferon- $\gamma$  e reprimir a atividade proliferativa dos linfócitos.

Outro estudo mais recente (Hammell et al., 2016), investigou os efeitos do CBD trans dérmico em reduzir a inflamação e a dor em ratos com monoartrite induzida, tendo mostrado que o CBD pode diminuir significativamente o edema, a dor espontânea, a infiltração de células imunes e o espessamento da membrana sinovial, além de restaurar a sensibilidade à dor para quase os níveis normais. A aplicação tópica também resultou em níveis plasmáticos mais consistentes e evitou os efeitos colaterais associados a outras vias de administração.

#### **4.2.5 DORES IDIOPÁTICAS**

##### **4.2.5.1 SÍNDROME DA BOCA ARDENTE (BMS)**

Em 2020, a síndrome da boca ardente (BMS) foi categorizada na Classificação Internacional de Dor Orofacial como um tipo de dor idiopática. Caracteriza-se por uma sensação recorrente de queimadura na boca, presente por mais de 2 horas diárias durante um período superior a 3 meses, sem que haja lesões visíveis para justificar o desconforto (Gambino et al., 2021).

A BMS é uma condição complexa e muitas vezes debilitante, caracterizada por dor crônica e sensação de queimadura na boca, sem lesões visíveis, e a *C. sativa* conhecida pela sua ação anti-inflamatória, pode exercer potencial terapêutico no tratamento da BMS. Lowe et al e sua equipa em uma revisão bibliográfica, destacam um estudo sobre o papel dos recetores TRPV1 e CB2 no tratamento da BMS (Lowe, Toyang, Steele, Bryant, Ngwa, et al., 2021).

A pesquisa identificou um aumento nos receptores TRPV1 e CB2, enquanto observou uma diminuição nos receptores CB1 nas células epiteliais da língua. Estes achados são fundamentais porque indicam uma possível relação entre o sistema endocanabinóide e a Síndrome da Boca Ardente, sugerindo que este sistema poderia ser explorado para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. O aumento dos recetores TRPV1 e CB2, juntamente com a diminuição dos recetores CB1, pode estar

relacionado com os mecanismos subjacentes aos sintomas dolorosos da BMS, e entender essas mudanças pode ser crucial para criar estratégias eficazes de tratamento.

Atualmente, as opções de tratamento são limitadas e nem sempre eficazes, tornando essencial a pesquisa contínua para entender melhor a doença e desenvolver novas terapias. Esta descoberta representa um passo importante nesse sentido, oferecendo novos insights sobre o papel do sistema endocanabinóide na BMS e abrindo caminho para futuras pesquisas na área (Lowe, Toyang, Steele, Bryant, Ngwa, et al., 2021).

Pesquisadores tinham como objetivo avaliar o uso de óleo de Cannabis sativa em pacientes com síndrome de ardência bucal primária, conduzido em um hospital universitário com 17 participantes. Durante quatro semanas, os pacientes foram tratados com um extrato completo da planta de cannabis, resultando em uma melhoria significativa nos sintomas orais e nos níveis de ansiedade e depressão, sem efeitos adversos graves. O estudo concluiu que o óleo de C. sativa se mostrou eficaz e bem tolerado, e sugere a necessidade de ensaios clínicos maiores e controlados para uma avaliação mais aprofundada (Gambino et al., 2021).

Neste estudo, os pacientes utilizaram óleo de CBD, pois como os autores referem, não é intenção reforçar ou induzir as pessoas a fumarem, pois poderia trazer riscos, mesmo a via inalatória tendo sido reportada como a via com mais fluidez para se atingir os objetivos terapêuticos.

### **4.3 ENDODONTIA**

#### **4.3.1 REGENERAÇÃO ENDODÔNTICA**

A polpa dentária é protegida por tecidos duros, e tem acesso ao ligamento periodontal por meio dos canais e ápex do complexo pulpo-dentinário, e possui capacidade limitada de recuperação, o que a torna propensa à necrose derivada de lesões ou infecções. Se não tratada rapidamente, a inflamação da polpa pode causar várias complicações e afetar a qualidade de vida do paciente (Yu et al., 2023). Os protocolos de tratamento envolvem a substituição e regeneração de áreas afetadas, e se deve levar em conta as condições locais e sistêmicas (Holland et al., 2017).

As células estaminais mesenquimais (MSC) são ideais para terapias baseadas em células devido às suas propriedades únicas, e podem ser originárias de diferentes fontes, incluindo medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical. MSC têm baixa imunogenicidade e podem ser usadas clinicamente sem grande risco de rejeição. As células estaminais presentes no complexo pulpo-dentinário (DPSC), um tipo de MSC, são notáveis em medicina regenerativa devido à sua capacidade de se diferenciar em diversos tecidos, nomeadamente odontoblastos, ossos e cartilagem, possivelmente a desempenhar um papel vital na reparação de lesões dentárias (Ding et al., 2015; Yu et al., 2023).

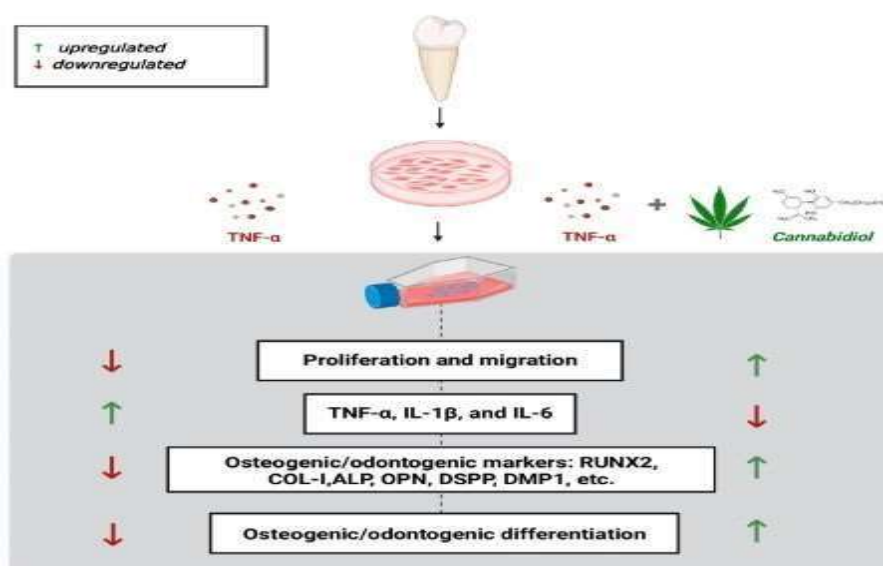


Figura 15. Ilustração representativa dos resultados das experiências com DPSC, TNF- $\alpha$ , e CBD. Adaptado de (Yu et al., 2023)

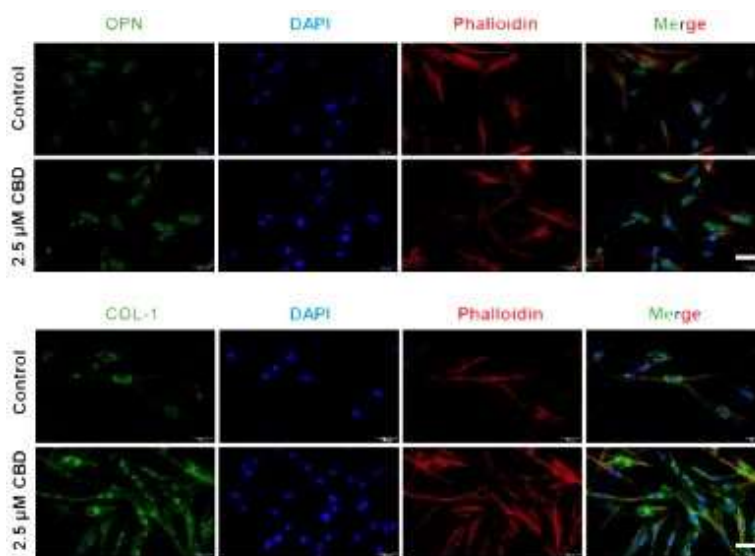
Pesquisadores chineses da Universidade Médica de Guangzhou, publicaram um experimento que retratou evidências da presença de receptores CB1 e CB2 nas células da polpa dentária, e avaliou o papel do CBD em potencializar a migração e desenvolvimento das MSC (Yu et al., 2023).

Pesquisadores chineses da Universidade Médica de Guangzhou, publicaram uma espécie de investigação que retratou evidências da presença de receptores CB1 e CB2 nas células da polpa dentária, e avaliou o papel do CBD em potencializar a migração e desenvolvimento das MSC (Yu et al., 2023).

Para que chegassem a um resultado, o protocolo realizado envolveu técnicas de cultivo e posterior diferenciação em amostras de DPSC provenientes de terceiros molares extraídos de pacientes entre os 12 e 20 anos.

Após o processamento e identificação destas DPSC de acordo com a sua origem (se óssea, pulpar ou de tecido adiposo), foram então cultivadas individualmente num longo processo, até terem formado *in vitro* uma espécie de tecido celular, que seria alvo de experimentos em uma próxima fase.

A etapa seguinte consistiu em administrar diferentes doses de CBD nestes tecidos para analisar a reatividade, que foi determinante a nível de cito toxicidade e em dosagem ideal.



*Figura 16.* Imagem representativa da proliferação de novas células, após 4 dias, e após 14 dias. Adaptado de (Yu et al., 2023).

Ao final de 14 dias de indução, foi notória a presença e o aumento de matriz mineralizada quando as DPSC foram estimuladas com CBD em concentrações  $<2,5 \mu\text{M}$ .

Paralelamente a isto e dentro da mesma pesquisa, se investigou a relação do CBD perante a presença de TNF- $\alpha$  em DPSC cultivadas em meio rico em colagénio, e puderam concluir que:

O TNF- $\alpha$  inibiu a viabilidade, migração e diferenciação das DPSC. No entanto, o tratamento com CBD a  $2,5 \mu\text{M}$  reverteu esses efeitos negativos do TNF- $\alpha$ , promovendo a saúde e função das DPSC em diversos parâmetros avaliados.

Estes resultados apontam que o CBD atua como um possível agente terapêutico para tratar pulpíte e promover a regeneração da dentina/polpa em técnicas de terapia celular regeneradoras, dentro do campo da endodontia, porém ainda são necessárias investigações *in vivo* (Yu et al., 2023).

#### **4.4 PATOLOGIAS ONCOLÓGICAS E NÃO ONCOLÓGICAS**

##### **4.4.1 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA LÍNGUA**

O carcinoma de células escamosas da cavidade oral desenvolve-se em áreas pré cancerizadas da cavidade oral, com as células em vários estágios de transformação. Mesmo após o tratamento bem-sucedido, os pacientes correm o risco de desenvolver um novo tumor no mesmo local, seja proveniente tanto de células malignas remanescentes ou resultante de novas células transformadas. O perfil genético do novo tumor pode ser semelhante ou diferente do carcinoma original, que podem ser do mesmo grupo de células pré-tumorais ou de um outro grupo distinto (Feller et al., 2013).

Segundo (Alhouayek et al., 2019) níveis elevados de AEA foram observados em tumores e em pólipos do cólon humano em comparação com os tecidos normais, juntamente com o aumento nas atividades das enzimas anabólicas e catabólicas do SEC. Mudanças semelhantes nos níveis de mRNA e na atividade enzimática foram encontradas em outros tipos de cancro, e sugerem um turnover aumentado de AEA e outras N-aciletanolaminas (NAEs). Este padrão sugere uma disfunção potencial do SEC em várias formas do cancro, incluindo o carcinoma oral de células escamosas da língua (SCCOT). Este estudo procurou relacionar a expressão de alguns genes nestes tumores utilizando para o efeito os resultados de microarrays e qPCR, para se compreender melhor o papel do SEC na sua progressão.

No estudo em questão, a expressão de genes associados ao sistema SEC foi examinada em nível de mRNA, através da comparação entre tecidos tumorais e não malignos de pacientes acometidos por SCCOT. Foi constatado que a expressão de N-Acil-fosfatidiletanolamina Fosfolipase D (NAPEPLD) e fosfolipase A2 grupo IVE (PLA2G4E), genes que codificam para as enzimas anabólicas do SEC, estava mais elevada nos tecidos tumorais em relação aos tecidos não malignos. Já para os genes que codificam as enzimas catabólicas do SEC, observou-se uma diminuição na expressão de

MGLL nos tecidos tumorais, enquanto a expressão de PTGS2 apresentou aumento. A partir desses achados, infere-se que o SEC pode estar comprometido no SCCOT (Alhouayek et al., 2019).

#### **4.4.2 DOR PÓS TRATAMENTO ONCOLÓGICO**

Uma investigação foi realizada com os pacientes que receberam diagnóstico de tumor no cérebro e se submeteram a tratamento de radioterapia na Universidade de Saúde e Ciências de Oregon (Elliott et al., 2016). Esses pacientes, agora inscritos no programa estadual de Cannabis medicinal e sem sinais de progressão da doença, participaram de uma revisão de prontuários e responderam a questionários, como parte de um estudo exploratório aprovado pela instituição.

O objetivo do estudo foi entender por que indivíduos que passaram por tratamento de cancro na cabeça e pescoço (HNC) recorrem ao uso de Cannabis medicinal (CM). A pesquisa obteve uma resposta completa, com 15 pacientes a participarem, todos clinicamente livres da doença e utilizando a erva para gerenciar os efeitos colaterais duradouros após o tratamento curativo do HNC. A maioria dos participantes fumava a substância, mas também foram relatados métodos como a ingestão, a vaporização e o uso de óleo concentrado caseiro. Seis participantes já faziam o uso recreativo da erva antes do diagnóstico. Os benefícios da CM foram percebidos em algumas áreas, como por exemplo, nas alterações sensoriais, na manutenção do peso, na depressão, na dor, no apetite, na dificuldade para engolir, na boca seca, nos espasmos musculares e na saliva espessa. A conclusão foi de que os pacientes com HNC utilizam a erva para ajudar a lidar com os efeitos colaterais a longo prazo da radioterapia (Elliott et al., 2016).

#### **4.5 PERIODONTOLOGIA**

##### **4.5.1 POTENCIAL ANALGÉSICO E ANTI-INFLAMATÓRIO NO PERIODONTO**

O SEC, especificamente através da AEA, desempenha um papel modulador na inflamação periodontal e na resposta imunológica das células do ligamento periodontal (Lowe, Toyang, Steele, Bryant, Ngwa, et al., 2021). Em pacientes com periodontite, a expressão de AEA aumenta após a cirurgia periodontal. Além disso, canabinóides como THC, CBD, CBC e CBG demonstram potencial terapêutico no tratamento de doenças

gingivais inflamatórias devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos (Jäger et al., 2020).



Figura 17. Ilustração representativa da comparação do impacto na saúde periodontal entre consumo de canabinóides em óleos ou cápsulas que gera impacto positivo, e o consumo de cigarros de *cannabis*, que provoca e agrava situações de enfermidades periodontais (figura do autor)

Em maior quantidade na cavidade oral especificamente no periodonto se encontram os receptores CB2. Eles estão abundantemente presentes nas células epiteliais, nos fibroblastos, nos macrófagos, neutrófilos, e nas células dendríticas (David et al., 2022).

Os receptores CB2 presentes nos tecidos moles podem aumentar o número dos fibroblastos periodontais, ao estimular o aumento de fatores de crescimento e redução das metaloproteínas da matriz (David et al., 2022).

Evidências apontam a presença de receptores CB1 localizados nos nervos centrais e periféricos da cavidade oral, além de se encontrarem parcialmente expressos em tecido periodontal, assim como em outros tecidos onde podemos tomar como exemplos o tecido ósseo, e os adipócitos (Pellegrini et al., 2023).

Alem disso estudos demonstraram que o CBD potencializa a expressão do gene pró colagénio-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenase 1 (PLOD1) que leva a um efeito indireto no aumento da ligação cruzada do colágeno, um sinal da maturidade do colágeno. Esse processo também sugere um potencial em promover a expressão de proteínas ósseas e ampliar a mineralização, o que pode contribuir para a formação de um novo osso e aprimorar as características biomecânicas do tecido ósseo (David et al., 2022).

Numa pesquisa realizada em ratos, verificou-se que um fármaco derivado do CBD de nome HU-308 é capaz de se ligar a recetores CB2, diminui a perda óssea alveolar e os agentes inflamatórios em tecidos gengivais, elevados devido à periodontite provocada por lipopolissacarídeo sem intervenção. A principal intervenção ocorre no local, decorrente da ativação de receptores CB2 (Ossola et al., 2016).

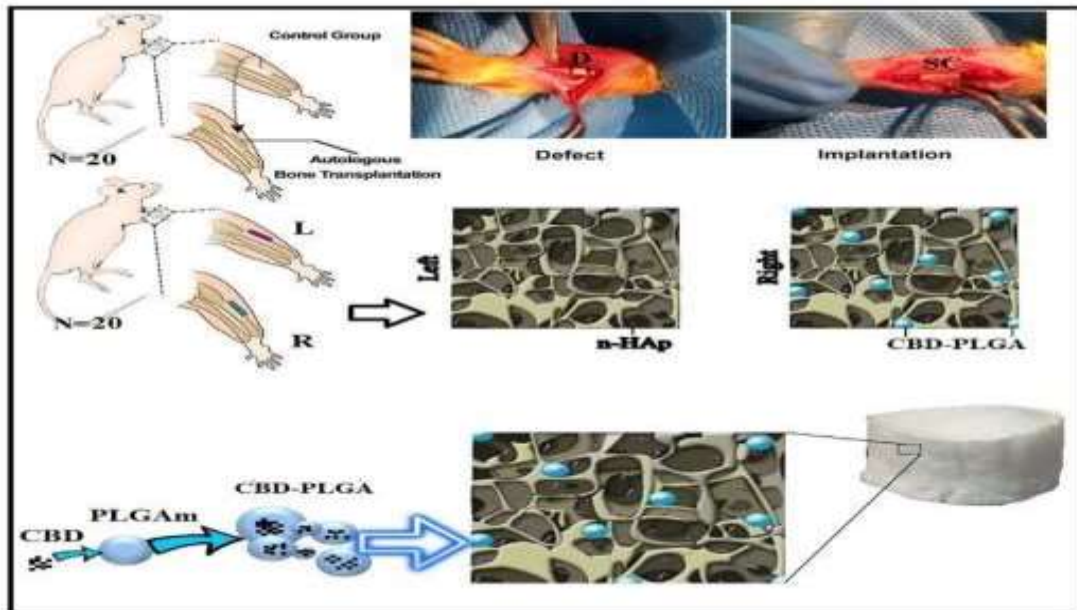


Figura 18. Ilustração representativa do potencial osteogénico do CBD em uma experiência com ratos. Adaptado de (Kamali et al. 2019).

Isso impulsiona a diferenciação de células osteoblásticas e reduz a osteoclastogénese. A ação dos receptores CB2 parece impedir a perda óssea agindo diretamente nas células e ao limitar citocinas que favorecem a reabsorção (Ossola et al., 2016).

Para além disto, o CBD mostrou-se útil na recuperação de lesões inflamatórias em tecido ósseo quando em contacto com um “penso” cirúrgico (Figura 17) que continha microesferas de poli ácido-láctico-co-glicólico, nano hidroxiapatita e CBD, a resultar em uma maior condução de sinais responsáveis por ativar a diferenciação dos osteoblastos via estimulação das MSCs (Kamali et al., 2019), em que os resultados foram relevantes, e fomentam o interesse em novas pesquisas para que seja possível no futuro incorporar esta terapia nos pacientes com defeitos verticais.

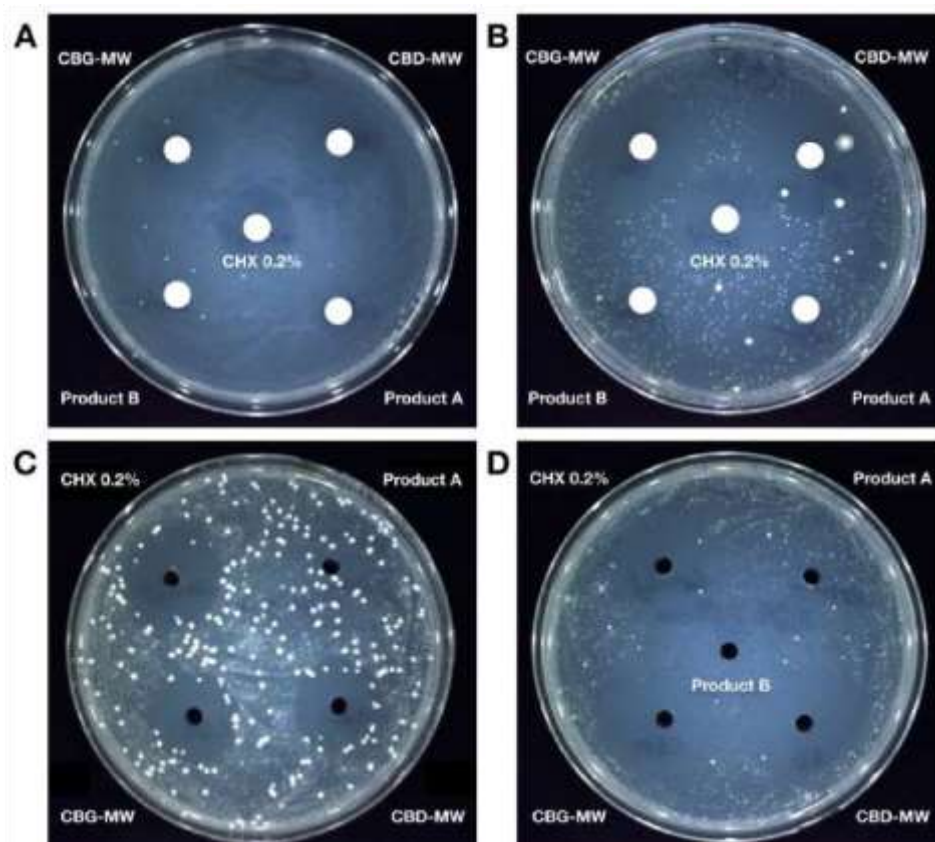


Figura 19. Imagem representativa dos resultados das experiências que procuravam comparar a eficácia de elixires com canabinóides CBD e/ou CBG infundidos, com a eficácia da clorexidina em amostras de placa bacteriana. Imagem adaptada de (Stahl, & Vasudevan, 2020).

Estudos demonstram que os canabinóides são potencialmente úteis na prevenção e tratamento da doença periodontal quando utilizados como antisséptico (Lowe et al., 2021). Na literatura podemos encontrar evidências que corroboram que os canabinóides exercem uma atividade antimicrobiana contra a placa bacteriana reduzindo as colônias de patógenos periodontais (David et al., 2022), quer sejam espécies de bactérias Gram positivas quer sejam Gram negativas (Stahl & Vasudevan, 2020).

Um artigo em especial (Vasudevan & Stahl, 2020), chamou a atenção por comparar a eficácia de dois elixires onde um deles seria “CBD-infused” e o outro “CBG-infused” de uma marca específica com a eficácia da clorexidina. A experiência consistiu em cultivar colônias com as bactérias presentes em amostras de placa bacteriana previamente diluídas em solução salina, em dois meios, o meio de agar LB, e o meio agar nutriente, onde implementaram discos de papel embebidos com as substâncias descritas e dois outros elixires chamados A e B, sendo o elixir A - alcoólico com presença de óleos essenciais e o elixir B - não alcoólico que continha flúor, a totalizar o valor de cinco discos; após análises e discussão dos resultados, concluíram

que aqueles elixires que continham canabinóides, tiveram a eficiência similar ou superior que a clorexidina (Vasudevan & Stahl, 2020).

Outra investigação liderada pelos mesmos autores do estudo anterior (Stahl & Vasudevan, 2020), verificou a atividade *in vitro* dos canabinóides CBD, CBC, CBN, CBG e ácido cannabigerólico (CBGA), comparados a dentifrícios da Oral-B e Colgate. Foram utilizadas as amostras de placas bacteriana coletadas de 60 indivíduos de idades entre 15-45 anos, divididos em 6 grupos de acordo com o índice holandês de rastreio periodontal. Após 24h de cultura bacteriana em uma placa Petri que continha agar revestido com uma solução de canabinóides a 12.5% ou com dentifrícios diluídos. Como resultado, foi observada uma grande diferença no efeito antibiótico dos canabinóides comparado aos produtos de higiene oral comerciais, em que os canabinóides demonstraram uma melhor abrangência bactericida, porém dependia da contagem das colônias observadas.

Em 2019, outro grupo de investigadores (Gu et al., 2019) investigou o efeito de doses de CBD, CBN e THC (1,0 µg/ml) na resposta imune induzida por patógenos orais, como *Porphyromonas gingivalis*, *Filifactor alocis* e *Treponema denticola*. Esses canabinóides reduziram citocinas induzidas pelo *P. gingivalis*, mas aumentaram a interleucina 10 (IL-10), um citocina anti-inflamatória. Os fitocannabinóides apresentaram resposta similar ao expor monócitos humanos e queratinócitos gengivais a *F. alocis* e *T. denticola*. Doses de canabinóides  $\geq 5,0$  µg/ml afetaram a viabilidade celular e inibiram o crescimento de *P. gingivalis* e *F. alocis*. Em um modelo de infecção oral, o CBD suprimiu marcadores imunológicos induzidos por *P. gingivalis* em camundongos, exceto em camundongos deficientes em CB2R.

Apesar dos efeitos anti-inflamatórios dos fitocannabinóides, o autor reafirma que o uso inadequado de produtos de cannabis pode potencializar doenças periodontais e sistêmicas, afetando a microbiota oral e comprometendo a vitalidade das células orais (Gu et al., 2019).



### **III. CONCLUSÃO**

Com este trabalho, podemos concluir que:

O médico dentista tem um papel crucial não só no bem estar da população que padece de cuidados dentários, mas na orientação e na prevenção de determinadas patologias, e por isto, deve estar ciente da existência de novos métodos, para que quando possível, se possa implementá-los com destreza nos pacientes.

Pacientes que fazem o uso da Cannabis por meio do fumo de cigarros ou mesmo vaporizadores com a erva, não estão salvaguardados de maneira nenhuma pelos potenciais efeitos benéficos à saúde, muito pelo contrário, fumar causa malefícios, quer seja tabaco, quer seja Cannabis, e nós médicos dentistas temos a obrigatoriedade de alertar quanto aos perigos que rondam a saúde física, e a saúde mental de um fumador.

O sistema endocanabinóide, até então desconhecido por muitos, está a se tornar um aliado no tratamento e na prevenção de várias condições no âmbito da Medicina, e a Medicina Dentária está a dar seus primeiros passos nesta caminhada, e para se chegar longe, ainda serão necessárias muitas outras investigações, que nos permitam compreender a fundo os mecanismos pelos quais o sistema endocanabinóide influenciaria a saúde bucal.

A terapia com canabinóides não é apenas uma questão de enriquecimento profissional, mas também é um dever ético para com os pacientes, garantindo que as orientações e as intervenções proporcionadas estejam sempre ancoradas nas evidências científicas mais atuais e confiáveis.



1 **IV. BIBLIOGRAFIA**

- 2 Abidi, A. H., Alghamdi, S. S., & Derefinko, K. (2022). A critical review of cannabis in  
3 medicineand dentistry: A look back and the path forward. *Clinical and*  
4 *Experimental Dental Research*, 8(3), 613–631.  
5 <https://doi.org/10.1002/CRE2.564>  
6
- 7 Alhouayek, M., Boldrup, L., & Fowler, C. J. (2019). Altered mRNA Expression of  
8 Genes Involved in Endocannabinoid Signalling in Squamous Cell Carcinoma of  
9 the Oral Tongue. *Cancer Investigation*, 37(8), 327–338.  
10 <https://doi.org/10.1080/07357907.2019.1638394>  
11
- 12 Almeida, A. M., Fonseca, J., & Félix, S. (2016). *DOR OROFACIAL E*  
13 *DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES Tratamento Farmacológico*  
14 (Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial,  
15 Ed.; 1ª ed.). ISBN: 978-989-20-6409-3  
16
- 17 Andre, C. M., Hausman, J. F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The plant of the  
18 thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7(FEB2016), 1–17.  
19 <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>  
20
- 21 Bih, C. I., Chen, T., Alistair, & Nunn, V. W., Bazelot, M., Dallas, M., & Whalley, B. J.  
22 (2015). Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders.  
23 *Neurotherapeutics*, 12, 699–730. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0377-3>  
24
- 25 Crocq, M. A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in*  
26 *Clinical Neuroscience*, 22(3), 223–228.  
27 <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/MCROCQ>  
28
- 29 David, C., Elizalde-Hernández, A., Barboza, A. S., Cardoso, G. C., Santos, M. B. F., &  
30 Moraes, R. R. (2022). Cannabidiol in Dentistry: A Scoping Review. *Dentistry*  
31 *Journal*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/dj10100193>  
32
- 33 Di Marzo, V. (2018). New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid  
34 system. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(9), 623–639.  
35 <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.115>  
36
- 37 Di Marzo, V. (2020). The endocannabinoidome as a substrate for noneuphoric  
38 phytocannabinoid action and gut microbiome dysfunction in neuropsychiatric  
39 disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), 259–269.  
40 <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/VDIMARZO>

- 1 Di Marzo, V., & Piscitelli, F. (2015). The Endocannabinoid System and its Modulation  
2 by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), 692–698.  
3 <https://doi.org/10.1007/s13311015-0374-6>  
4
- 5 Ding, D. C., Chang, Y. H., Shyu, W. C., & Lin, S. Z. (2015). Human umbilical cord  
6 mesenchymal stem cells: A new era for stem cell therapy. *Cell*  
7 *Transplantation*, 24(3), 339–347. <https://doi.org/10.3727/096368915X686841>  
8
- 9 Elliott, D. A., Nabavizadeh, N., Romer, J. L., Chen, Y., & Holland, J. M. (2016).  
10 *Medical marijuana use in head and neck squamous cell carcinoma patients*  
11 *treated with radiotherapy*. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3180-8>  
12
- 13 Fagundo, A. B., de la Torre, R., Jiménez-Murcia, S., Agüera, Z., Pastor, A., Casanueva,  
14 F. F., Granero, R., Baños, R., Botella, C., de Pino-Gutierrez, A., Fernández-Real,  
15 J. M.,  
16 Fernández-García, J. C., Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Menchón, J. M.,  
17 Moragrega, I., Rodríguez, R., Tárrega, S., Tinahones, F. J., & Fernández-Aranda,  
18 F. (2013). Modulation of the Endocannabinoids N-Arachidonylethanolamine  
19 (AEA) and 2-Arachidonoylglycerol (2AG) on Executive Functions in Humans.  
20 *PLoS ONE*, 8(6), 4–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066387>  
21
- 22 Feller, L. L., Khammissa, R. R., Kramer, B. B., & Lemmer, J. J. (2013). *Oral squamous*  
23 *cell carcinoma in relation to field precancerisation: pathobiology*.  
24 <https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-31>  
25
- 26 Gambino, A., Cabras, M., Panagiotakos, E., Calvo, F., Macciotta, A., Cafaro, A., Suria,  
27 M., Haddad, G. El, Broccoletti, R., & Arduino, P. G. (2021). Evaluating the  
28 Suitability and Potential Efficiency of Cannabis sativa Oil for Patients with  
29 Primary Burning Mouth Syndrome: A Prospective, Open-Label, Single-Arm  
30 Pilot Study. *Pain Medicine*, 22(1), 142–151.  
31 <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa318>  
32
- 33 García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., Sala, F., &  
34 Manzanares, J. (2020). Cannabidiol: A Potential New Alternative for the  
35 Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*.  
36 <https://doi.org/10.3390/biom10111575>  
37
- 38 Gu, Z., Singh, S., Niyogi, R. G., Lamont, G. J., Wang, H., Lamont, R. J., & Scott, D. A.  
39 (2019). Marijuana-Derived Cannabinoids Trigger a CB2/PI3K Axis of  
40 Suppression of the Innate Response to Oral Pathogens. *Frontiers in Immunology*,  
41 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02288>  
42

- 1 Hammell, D. C., Zhang, L. P., Ma, F., Abshire, S. M., Mcilwrath, S. L., Stinchcomb, A.  
2 L., & Westlund, K. N. (2016). Transdermal cannabidiol reduces inflammation  
3 and pain-related behaviours in a rat model of arthritis HHS Public Access. *Eur J*  
4 *Pain*, 20(6), 936–948. <https://doi.org/10.1002/ejp.818>
- 5  
6 Holland, R., Gomes Filho, J. E., Cintra, L. T. A., Queiroz, I. O. D. A., & Estrela, C.  
7 (2017). Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated  
8 teeth. *Journal of Applied Oral Science*, 25(5), 465–476.  
9 <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0464>  
10
- 11 INFARMED. (2019, January 31). *Deliberação N.º 11/CD/2019*.  
12
- 13 Jäger, A., Setiawan, M., Beins, E., Schmidt-Wolf, I., & Konermann, A. (2020).  
14 Analogous modulation of inflammatory responses by the endocannabinoid  
15 system in periodontal ligament cells and microglia. *Head and Face Medicine*,  
16 16(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13005-020-00244-0>
- 17
- 18 Kamali, A., Oryan, A., Hosseini, S., Ghanian, M. H., Alizadeh, M., Baghaban  
19 Eslaminejad, M., & Baharvand, H. (2019). Cannabidiol-loaded microspheres  
20 incorporated into osteoconductive scaffold enhance mesenchymal stem cell  
21 recruitment and regeneration of critical-sized bone defects. *Materials Science*  
22 *and Engineering C*, 101, 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.070>
- 23
- 24 Kelly, M. E. M., Lehmann, C., & Zhou, J. (2017). The Endocannabinoid System in  
25 Local and Systemic Inflammation. In *Colloquium Series on Integrated Systems*  
26 *Physiology: From Molecule to Function* (Vol. 9, Issue 2).  
27 <https://doi.org/10.4199/c00151ed1v01y201702isp074>  
28
- 29 Klein, M., Salum, F. G., Cherubini, K., & de Figueiredo, M. A. Z. (2020). Cannabidiol  
30 as a novel therapeutic strategy for oral inflammatory diseases: A review of  
31 current knowledge and future perspectives. *Alternative Therapies in Health and*  
32 *Medicine*, 26, 12–16 PMID: 31634872
- 33
- 34 Koff, J., Oscarson, N., Ciemnecki, A., Neff, P., & Ciemnecki, B. A. B. (2018). *A*  
35 *Summary of Research on Medical Marijuana for Neuropathic Facial Pain*.
- 36
- 37 Liktor-Busa, E., Keresztes, A., Lavigne, J., Streicher, J. M., & Largent-Milnes, T. M.  
38 (2021). Analgesic Potential of Terpenes Derived from Cannabis sativa.  
39 *Pharmacological Reviews*, 73(4), 1270–1297.  
40 <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000046>
- 41

- 1 Lopez-Munoz, F., Abrams, D. I., Zhang, L., Vučković, S., Vučković, V., Srebro, D., Saví C  
2 Vujović, K., Cedomir, V., Vučković, C., V., & Prostran, M. (2018). *Cannabinoids  
3 and Pain: New Insights From Old Molecules.*  
4 <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>  
5
- 6 Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Bryant, J., & Ngwa, W. (2021). The Endocannabinoid  
7 System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *International  
8 Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9472.  
9 <https://doi.org/10.3390/ijms22179472>  
10
- 11 Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Bryant, J., Ngwa, W., & Nedamat, K. (2021). The  
12 Current and Potential Application of Medicinal Cannabis Products in Dentistry.  
13 *Dentistry Journal*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/DJ9090106>  
14
- 15 Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the  
16 pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*,  
17 84(11),2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>  
18
- 19 Lutz, B. (2020). Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues in Clinical  
20 Neuroscience*, 22(3), 207–222.  
21 <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/BLUTZ>  
22
- 23 Melas, P. A., Scherma, M., Fratta, W., Cifani, C., & Fadda, P. (2021). Cannabidiol as a  
24 Potential Treatment for Anxiety and Mood Disorders: Molecular Targets and  
25 Epigenetic Insights from Preclinical Research. *International Journal of  
26 Molecular Sciences*, 22(4), 1–15. <https://doi.org/10.3390/IJMS22041863>  
27
- 28 Nitecka-Buchta, A., Nowak-Wachol, A., Wachol, K., Walczyńska-Dragon, K., Olczyk,  
29 P., Batoryna, O., Kempa, W., & Baron, S. (2019). Myorelaxant effect of  
30 transdermal cannabidiol application in patients with TMD: A randomized,  
31 double-blind trial. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11).  
32 <https://doi.org/10.3390/jcm8111886>  
33
- 34 Ossola, C. A., Surkin, P. N., Mohn, C. E., Elverdin, J. C., & Fernández-Solari, J. (2016).  
35 AntiInflammatory and Osteoprotective Effects of Cannabinoid-2 Receptor  
36 Agonist HU-308 in a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Periodontitis.  
37 *Journal of Periodontology*, 87(6), 725–734.  
38 <https://doi.org/10.1902/JOP.2016.150612>  
39
- 40 Pamplona, F. A., Da Silva, L. R., & Coan, A. C. (2018). Potential clinical benefits of  
41 CBD-Rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy:  
42 Observational data meta-analysis. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 9, Issue  
43 SEP). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00759>  
44

- 1 Pantoja-Ruiz, C., Restrepo-Jimenez, P., Castañeda-Cardona, C., Ferreirós, A., &  
2 Rosselli, D. (2022). Cannabis and pain: a scoping review. *Brazilian Journal of*  
3 *Anesthesiology*, 72(1), 142–151. <https://doi.org/10.1016/J.BJANE.2021.06.018>  
4
- 5 Pellegrini, G., Carmagnola, D., Toma, M., Rasperini, G., Orioli, M., & Dellavia, C.  
6 (2023). Involvement of the endocannabinoid system in current and recurrent  
7 periodontitis: A human study. *Journal of Periodontal Research*, 58(2), 422–432.  
8 <https://doi.org/10.1111/jre.13103>  
9
- 10 Pina-Escudero, S. D., Okada de Oliveira, M., Snyder, A., & Miller, B. L. (2021).  
11 Cannabidiol in the management of bruxism in behavioral variant of  
12 frontotemporal degeneration. *Neurocase*, 27(2), 209–211.  
13 <https://doi.org/10.1080/13554794.2021.1917620>  
14
- 15 Rinaldi, V., Boari, A., Ressel, L., Bongiovanni, L., Crisi, P. E., Cabibbo, E., & Finotello,  
16 R. (2022). Expression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 in canine  
17 cutaneous mast cell tumours. *Research in Veterinary Science*, 152, 530–536.  
18 <https://doi.org/10.1016/J.RVSC.2022.09.013>  
19
- 20 Russo, E. B. (2016). Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial  
21 Design Issues. *Frontiers in Pharmacology*, 7.  
22 <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00309>  
23
- 24 Russo, E. B. (2019). The case for the entourage effect and conventional breeding of  
25 clinical cannabis: No “Strain,” no gain. *Frontiers in Plant Science*, 9.  
26 <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01969>  
27
- 28 Salami, S. A., Martinelli, F., Giovino, A., Bachari, A., Arad, N., & Mantri, N. (2020). It  
29 Is Our Turn to Get Cannabis High: Put Cannabinoids in Food and Health  
30 Baskets. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(18).  
31 <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25184036>  
32
- 33 Schofs, L., Sparo, M. D., & Sánchez Bruni, S. F. (2021). The antimicrobial effect  
34 behind Cannabis sativa. *Pharmacology Research and Perspectives*, 9(2).  
35 <https://doi.org/10.1002/PRP2.761>  
36
- 37 Shannon, S., Lewis, N., Lee, H., & Hughes, S. (2019). Cannabidiol in Anxiety and  
38 Sleep: A Large Case Series. *The Permanente Journal*, 23, 18–041.  
39 <https://doi.org/10.7812/TPP/18-041>  
40
- 41 Simard, M., Archambault, A.-S., Lavoie, J.-P. C., Dumais, E., Marzo, V. Di, & Flamand,  
42 N. (2022). Biosynthesis and metabolism of endocannabinoids and their

- 1 congeners from the monoacylglycerol and N-acyl-ethanolamine families.  
2 *Biochemical Pharmacology*, 205. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115261>  
3
- 4 Stahl, V., & Vasudevan, K. (2020). Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus  
5 Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental  
6 Plaque: A Preliminary Observation. *Cureus*, 12(1), 1–12.  
7 <https://doi.org/10.7759/cureus.6809>  
8
- 9 VanDolah, H. J., Bauer, B. A., & Mauck, K. F. (2019). Clinicians' Guide to Cannabidiol  
10 and Hemp Oils. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(9), 1840–1851.  
11 <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2019.01.003>  
12
- 13 Vasudevan, K., & Stahl, V. (2020). Cannabinoids infused mouthwash products are as  
14 effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in  
15 dental plaque samples. *Journal of Cannabis Research*, 2(1).  
16 <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00027z>  
17
- 18 Vlăduțu, D., Popescu, S. M., Mercuț, R., Ionescu, M., Scricciu, M., Glodeanu, A. D.,  
19 Stănuși, A., Rîcă, A. M., & Mercuț, V. (2022). Asociaciones entre Bruxismo,  
20 Estrés y Manifestaciones de Trastorno Temporomandibular en Jóvenes  
21 Estudiantes. *International Journal of Environmental Research and Public*  
22 *Health*, 19(9), 13. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095415>  
23
- 24 Votrubec, C., Tran, P., Lei, A., Brunet, Z., Bean, L., Olsen, B., & Sharma, D. (2022).  
25 Cannabinoid therapeutics in orofacial pain management: a systematic review.  
26 *Australian Dental Journal*. <https://doi.org/10.1111/ADJ.12934>  
27
- 28 Wong, H., & Cairns, B. E. (2019). Cannabidiol, cannabiniol and their combinations act  
29 as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. *Archives of Oral*  
30 *Biology*, 104(May), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.028>  
31
- 32 Ye, L., Cao, Z., Wang, W., & Zhou, N. (2019). New Insights in Cannabinoid Receptor  
33 Structure and Signaling. *Current Molecular Pharmacology*, 12(3), 239–248.  
34 <https://doi.org/10.2174/1874467212666190215112036>  
35
- 36 Yu, L., Zeng, L., Zhang, Z., Zhu, G., Xu, Z., Xia, J., Weng, J., Li, J., & Pathak, J. L.  
37 (2023). TNF- $\alpha$ Inhibited Proliferation, Migration, and Osteogenic/Odontogenic  
38 Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Biomolecules*, 13(1).  
39 <https://doi.org/10.3390/biom13010118>  
40

1 Zagozen, M., Cerenak, A., & Kreft, S. (2021). Cannabigerol and cannabichromene in  
2 Cannabis sativa L. *Acta Pharmaceutica*, 71(3), 355–364.  
3 <https://doi.org/10.2478/acph-2021-0021>

4

5 Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system:  
6 Signaling and function in the central nervous system. In *International Journal of*  
7 *Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 3). MDPI AG.  
8 <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>

9