

Catharina Leonardo Novaes de Sousa

**Potenciais aplicações terapêuticas dos canabinoides em Medicina Dentária: uma  
revisão crítica da literatura**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2024



Catharina Leonardo Novaes de Sousa

**Potenciais aplicações terapêuticas dos canabinoides em Medicina Dentária: uma  
revisão crítica da literatura**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2024

Catharina Leonardo Novaes de Sousa

**Potenciais aplicações terapêuticas dos canabinoides em Medicina Dentária: uma  
revisão crítica da literatura**

Atesto a originalidade do trabalho,

---

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

Orientador: Professora Doutora Márcia Carvalho

Coorientador: Professora Doutora Cláudia Barbosa

Porto, 2024

## RESUMO

O uso terapêutico da canábis decorre da utilização de compostos químicos específicos encontrados na planta *Cannabis sativa*, conhecidos como canabinoides. Os canabinoides mais estudados atualmente são o delta-9-tetrahidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) e o canabidiol (CBD), que possuem efeitos distintos no corpo humano. O crescente interesse na utilização de canabinoides para fins medicinais tem despertado atenção para suas possíveis aplicações na Medicina Dentária. Algumas das indicações terapêuticas atuais da canábis incluem espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da medula espinhal, náuseas e vômitos resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada para tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), estimulação do apetite em doentes oncológicos ou com a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), dor crónica associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, síndrome de Gilles de la Tourette e epilepsia. Esta revisão crítica da literatura visa fornecer uma visão abrangente das potenciais aplicações terapêuticas dos canabinoides na medicina dentária, que incluem a higiene oral e prevenção da cárie dentária, terapia pulpar, terapia periodontal, analgesia orofacial, tratamento do cancro oral/cabeça e pescoço, e ansiedade associada à consulta de medicina dentária. Além disso, investiga os recetores canabinoides presentes na cavidade oral e apresenta as patentes relacionadas ao uso de canábis e/ou canabinoides na medicina dentária. No entanto, apesar do presente trabalho fornecer evidências promissoras sobre o potencial terapêutico dos canabinoides na medicina dentária, são necessários mais estudos clínicos robustos para validar as suas aplicações e determinar a segurança das mesmas.

Palavras-chave: canábis; canabinoides; medicina dentária; uso terapêutico; medicinal

## **ABSTRACT**

The therapeutic use of cannabis stems from the utilization of specific chemical compounds found in the *Cannabis sativa* plant, known as cannabinoids. Currently, the most studied cannabinoids are delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) and cannabidiol (CBD), which exhibit distinct effects on the human body. The growing interest in the use of cannabinoids for medicinal purposes has drawn attention to their potential applications in Dentistry. Some therapeutic indications of cannabis include spasticity associated with multiple sclerosis or spinal cord injuries, nausea, vomiting (resulting from chemotherapy, radiotherapy, and combined HIV therapy), appetite stimulation in cancer or AIDS patients, chronic pain associated with oncological diseases or the nervous system, Gilles de la Tourette syndrome and epilepsy. This critical literature review aims to provide a comprehensive overview of the potential therapeutic applications of cannabinoids in dentistry, including oral hygiene and caries prevention, pulp therapy, periodontal therapy, orofacial analgesia, oral/head and neck cancer treatment, and anxiety related to dental consultation. Additionally, it investigates cannabinoid receptors present in the oral cavity and presents the patents related to the use of cannabis and/or cannabinoids in dentistry. However, although the present work provides promising evidence regarding the therapeutic potential of cannabinoids in dentistry, more robust clinical studies are needed to validate their applications and determine their safety.

Keywords: cannabis; cannabinoids; dentistry; therapeutic; medicinal

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que contribuíram de maneira significativa para a realização desta tese. Esta jornada foi desafiadora, mas não teria sido possível sem o apoio e a influência de várias pessoas especiais em minha vida.

Agradeço, em primeiro lugar, a mim mesmo por nunca ter desistido. A resiliência e a determinação que me mantiveram ao longo do processo foram fundamentais para superar os obstáculos e desafios que surgiram. Acreditar no meu potencial e continuar avançando, mesmo nos momentos mais difíceis, foi essencial para chegar até aqui.

Minha mãe, meu alicerce e minha fonte inesgotável de amor e apoio, merece um agradecimento especial. A sua dedicação incansável, amor incondicional e incentivo constante foram minha força. Mesmo distante ela conseguiu estar presente. Ela é a pessoa que sempre acreditou em mim, mesmo quando duvidei de mim mesma. As suas palavras de encorajamento e apoio emocional foram inestimáveis e me ajudaram a superar todos os desafios. Agradeço a ela por estar ao meu lado em cada passo desta jornada!

Agradeço ao meu companheiro de vida, o meu marido Bruno Ornelas. Ele compartilhou comigo a responsabilidade de conciliar todas as demandas da vida com o meu processo de revalidação de diploma. Seu apoio constante, paciência e compreensão foram cruciais para o meu sucesso.

Agradeço ao meu filho, Marcelo que trouxe alegria e inspiração. As suas risadas e abraços foram meu refúgio nos momentos de estresse. Espero que este exemplo o inspire a estudar e estar em evolução, perseguindo os seus próprios sonhos com paixão e dedicação. Você é minha luz!

Agradeço ao meu pai pela constante presença e todo apoio que me dá nessa jornada! Ele teve disposição para ler cada parte desta tese. Seu encorajamento e feedback fortaleceram minha confiança!!

Agradeço também à minha turma da Universidade por compartilharem comigo essa jornada. Nossas conversas, debates e colaborações tornaram esta experiência acadêmica mais enriquecedora e significativa. Agradeço em especial o meu grupo de estudos: Gabriel Brandão, Isabella Hanriot, Rodolfo Gilberto, Tamille Lima e Igor Martins. O incentivo mútuo do grupo foi essencial para atingirmos os nossos objetivos.

Gostaria de expressar meu profundo agradecimento à professora Márcia Carvalho e à professora Cláudia Barbosa pelo tempo dedicado a esta tese. Também estendo o meu agradecimento a todos os professores da Universidade Fernando Pessoa, que me guiaram ao longo deste caminho.

## ÍNDICE GERAL

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
AGRADECIMENTOS .....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	x
ÍNDICE DE TABELAS .....	xi
LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS .....	xii
I. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Metodologia .....	3
II. DESENVOLVIMENTO .....	4
2.1 Canábis e canabinoides .....	4
2.2 Vias de administração e farmacocinética dos canabinoides .....	6
2.3 Farmacologia do sistema endocanabinoide .....	8
2.3.1 Recetores canabinoides na cavidade oral e região craniofacial .....	11
2.4 Efeitos farmacológicos dos canabinoides .....	14
2.5 Produtos à base de canábis para uso terapêutico .....	18
2.6 Áreas potenciais de aplicação dos canabinoides em Medicina Dentária .....	21
2.6.1 Higiene oral e prevenção de cáries .....	21
2.6.2 Terapia pulpar .....	22
2.6.3 Terapia periodontal .....	23
2.6.4 Analgesia orofacial .....	24
2.6.5 Ansiedade associada à consulta de medicina dentária .....	26
2.6.6 Tratamento do cancro oral/cabeça e pescoço ou de consequências do tratamento oncológico .....	27
2.7 Patentes contendo canabinoides para aplicação em medicina dentária .....	32
III. DISCUSSÃO .....	35
IV. CONCLUSÃO .....	39
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas dos fitocannabinoides (A) canabinol (CBN), (B) delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e (C) canabidiol (CBD) (adaptado de Bow e Rimoldi, 2016). .....	5
Figura 2. Estruturas químicas dos endocannabinoides (A) anandamida (AEA) e (B) 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (adaptado de Bow e Rimoldi, 2016).....	5
Figura 3. Estruturas químicas dos canabinoides sintéticos (A) nabilona, (B) WIN 55,212-2 e (C) JWH-133 (adaptado de Bow e Rimoldi, 2016). .....	6
Figura 4. Sistema endocanabinoide (adaptado de Health Canada, 2018). .....	9

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Canabinoides naturais e sintéticos para fins medicinais (adaptado de Caputo et al., 2021) .....	20
Tabela 2. Efeitos farmacológicos dos canabinoides com potencial aplicação na Medicina Dentária.....	29
Tabela 3. Patentes contendo canábis e/ou canabinoides para aplicação em medicina dentária (disponível em: <a href="https://www.wipo.int/patentscope/en/">https://www.wipo.int/patentscope/en/</a> ).....	32

## LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

a.C. – antes de Cristo

2-AG – 2-araquidonilglicerol

$\Delta^9$ -THC – Delta-9-tetrahydrocannabinol

AEA – Anandamida

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

CB – Recetor canabinoide

CB<sub>1</sub> – Recetor canabinoide 1

CB<sub>2</sub> – Recetor canabinoide 2

CBD – Canabidiol

CBDV – Canabidivarina

CBG – Canabigerol

CBL – Canabicitrol

CBC – Canabicromeno

CBN – Canabinol

CBGV – Canabigerivarina

DTM – Distúrbio da articulação temporomandibular

EMA – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)

EMG – Eletromiográfica

ENT – Equilibrador de Nucleósido de Transporte

FDA – *Food and Drug Administration*

GMSCs – Células tronco mesenquimais gengivais (do inglês *Gingival-derived mesenchymal stem cells*)

GPCR – Recetor acoplado à proteína G (do inglês, *G-protein-coupled receptor*)

HDPCs – Células da polpa dentária humana (do inglês, *Human dental pulp cells*)

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IFN – Interferão

LPD – Ligamento periodontal

LPS – Lipossacarídeos

MAPK – Proteína Quinase Ativada por Mitógeno

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

PPAR $\alpha$  – Recetor canabinoide ativador do recetor proliferador de peroxissoma alfa

SBA – Síndrome da boca ardente

SCC – Carcinoma de células escamosas móveis da língua

SGT – Síndrome de Gilles de la Tourette

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

THCV – Tetrahydrocannabivarina

TNF – Fator de necrose tumoral

TPV – Terapia pulpar vital

TRPV1 – Recetor canabinoide do potencial de membrana transitório vaniloide 1

WIPO – Organização Mundial da Propriedade Intelectual (do inglês *World Intellectual Property Organization*)

## I. INTRODUÇÃO

A canábis deriva da *Cannabis sativa*, que é uma planta com uso milenar, como evidenciado pela sua presença em túmulos escavados que remontam ao primeiro milénio antes de Cristo (a.C.). Possui efeitos eufóricos sobejamente conhecidos, sendo por isso muito utilizada para fins recreativos em todo o mundo, principalmente por jovens. No entanto, o interesse da comunidade científica e do público em geral centrou-se, mais recentemente, no seu potencial terapêutico. Sabe-se que a planta contém mais de 500 constituintes químicos, dos quais foram já identificados mais de 100 compostos canabinoides (Liu et al., 2020). Especificamente, os canabinoides têm se mostrado promissores devido às suas propriedades antinociceptivas, antieméticas e anticonvulsivantes. A investigação dos potenciais benefícios terapêuticos dos canabinoides estende-se a várias áreas médicas, incluindo a medicina dentária (Votrubec et al., 2022).

A *Cannabis sativa* L. tem sido usada ao longo da história da humanidade devido aos seus efeitos terapêuticos, encontrando-se descrita em várias farmacopeias tradicionais chinesas (desde 2700 a.C.), africanas e indianas. No âmbito da medicina dentária, a *C. sativa* L. já foi utilizada para o tratamento da dor dentária, embora seja provável que possa ter sido utilizada também para a prevenção e tratamento da cárie dentária e redução da inflamação das gengivas (Lowe et al., 2021).

Os canabinoides podem ser: substâncias endógenas, designadas de endocanabinoides, que ocorrem naturalmente em mamíferos, sendo a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) os mais conhecidos; fitocanabinoides, que estão presentes naturalmente na planta da canábis, onde se incluem o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC); ou canabinoides sintéticos, produzidos em laboratório. Todos os canabinoides podem ligar-se a recetores canabinoides tipo 1 (CB<sub>1</sub>) e recetores canabinoides tipo 2 (CB<sub>2</sub>) específicos encontrados nas membranas plasmáticas, células nervosas (CB<sub>1</sub>) e células do sistema imune (CB<sub>2</sub>). Os recetores CB<sub>1</sub> no cérebro são predominantemente pré-sinápticos e responsáveis pela regulação da memória, humor, sono, apetite e dor através da libertação de neurotransmissores. Os recetores CB<sub>1</sub> também estão presentes em concentrações mais baixas nos tecidos periféricos, incluindo tecidos cardíacos, testiculares, musculares, hepáticos, pancreáticos e adiposos. Os recetores CB<sub>2</sub> são responsáveis pelos efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios dos canabinoides e

são expressos principalmente em células do sistema imunológico, incluindo células do baço e células hematopoiéticas (David et al., 2022).

Na última década, houve alterações na legislação relativa à canábis em diversos países. Um considerável número de nações ao redor do mundo aprovou a legalização da canábis para fins medicinais e do cânhamo (finalmente diferenciado da maconha). Adicionalmente, países como Uruguai, Canadá, Geórgia, México, África do Sul e 18 estados dos EUA legalizaram o consumo recreativo de canábis, e em muitos outros países, principalmente na Ásia, o uso da canábis foi descriminalizado (Bellocchio et al., 2023). Globalmente, tem-se observado um aumento na aceitação pública da legalização da canábis e principalmente do seu uso medicinal, evidenciando a importância de uma compreensão mais aprofundada dos seus diversos efeitos no cérebro e no corpo humano.

O potencial terapêutico dos fitocannabinoides, principalmente do  $\Delta^9$ -THC e do CBD, é atualmente foco de investigação de múltiplos grupos em todo o mundo. Na verdade, espera-se que aproximadamente 30 mil milhões de dólares sejam alcançados pelo mercado do CBD em 2025. Entre os vários usos potenciais dos canabinoides, e do CBD em particular, a medicina dentária atraiu recentemente maior atenção. Em particular, vários estudos têm explorado as possíveis aplicações médicas do uso do CBD na cavidade oral, juntamente com a caracterização funcional e anatômica do sistema endocanabinoide nesta parte do corpo, além da sua modulação pelo estado patológico (Bellocchio et al., 2023).

Atendendo ao crescente interesse pela utilização de canabinoides naturais e sintéticos para fins medicinais, esta revisão crítica da literatura tem como objetivo principal fornecer uma visão abrangente e atual das potenciais aplicações terapêuticas dos canabinoides em medicina dentária, incluindo a higiene oral e prevenção da cárie dentária, a terapia pulpar, a terapia periodontal, a analgesia orofacial, a ansiedade associada à consulta de medicina dentária, o tratamento do cancro oral/cabeça e pescoço ou das consequências do tratamento oncológico. Como objetivo secundário, este trabalho investiga os recetores canabinoides presentes na região orofacial e as patentes relacionadas ao uso de canábis/cannabinoides na medicina dentária.

## 1.1 Metodologia

Esta revisão forneceu um panorama das aplicações terapêuticas dos canabinoides em medicina dentária. Não houve envolvimento de pacientes no presente estudo, enquanto nenhuma consideração ética investigacional está associada ao presente artigo.

Para a realização deste trabalho procedeu-se à pesquisa de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, com recurso à base de dados da PubMed, com as seguintes palavras-chave: *cannabis*, *cannabinoids*, *dentistry*, *therapeutic* e *medicinal* no resumo e/ou título. A chave de pesquisa (*query*) utilizada foi: "*cannab\**[Title/Abstract] AND 2018/04/01:2023/03/31[Date - Publication] AND ("*dent\**"[Title/Abstract] AND 2018/04/01:2023/03/31[Date - Publication]) AND ("*therap\**"[Title/Abstract] OR "*medic\**"[Title/Abstract]). Considerou-se para análise qualitativa artigos completos escritos em inglês ou português, tipologia de revisões da literatura e meta-análises, ensaios pré-clínicos e clínicos randomizados e não randomizados. Os critérios de exclusão para as avaliações foram: cartas editoriais, capítulos de livros e atas de conferências.

Foram encontrados 39 artigos. Foi realizada a leitura dos resumos e, de acordo com os objetivos propostos para este trabalho, foram excluídos 26 artigos, ficando para leitura integral 13 artigos que foram considerados pertinentes. Após a análise das referências bibliográficas desses artigos, foram identificados mais 40 artigos com vista a dar uma resposta mais adequada aos objetivos, bem como para a contextualização do tema abordado. Na seleção destas referências, foram mantidos os critérios principais estabelecidos para a seleção dos estudos. Foram ainda consultados websites de associações/instituições nacionais e internacionais associadas à regulamentação e/ou divulgação de informação sobre a área em estudo.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Canábis e canabinoides

A canábis é comumente conhecida como uma planta que é fumada ou ingerida para fins recreativos. No entanto, o uso de canábis medicinal e dos seus canabinoides, isolados ou na forma de extratos, tem vindo a aumentar em todo o mundo nos últimos anos, sendo mais recentemente obtida por via sintética. A *Cannabis sativa* produz muitos metabolitos secundários farmacologicamente ativos, incluindo canabinoides, terpenos e flavonoides. Essas substâncias apresentam uma ampla gama de propriedades benéficas, como analgesia, atividade antimicrobiana, ação anticancerígena, efeitos anti-inflamatórios, ansiolíticos, antidepressivos, relaxantes e antioxidantes (Lowe et al., 2021).

As plantas de canábis também podem ser utilizadas em cosméticos, alimentos e têxteis (como, por exemplo, o tecido de cânhamo). No entanto, as plantas de canábis cultivadas para produção de fibra ou óleo de cânhamo serão diferentes na composição química daquelas cultivadas para uso medicinal ou recreativo. A *Cannabis sativa* é geralmente dividida em tipo medicamentoso ou não medicamentoso (cânhamo), de acordo com seu conteúdo em moléculas psicoativas: até 20% de  $\Delta^9$ -THC, o principal componente psicotrópico da canábis, ou com teor de  $\Delta^9$ -THC inferior a 0,2%, respetivamente (Coelho et al., 2023).

Os canabinoides derivados da planta da canábis são designados de fitocannabinoides, de modo a distingui-los dos canabinoides sintéticos e dos equivalentes endógenos. Entre os fitocannabinoides, existem três compostos principais derivados de moléculas do tipo canabigerol (CBG): o delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC, o principal composto psicoativo da canábis), o canabinol (CBN) e o canabidiol (CBD) (Figura 1). Estes foram isolados e identificados estruturalmente por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa. A maioria dos fitocannabinoides é caracterizada por diferentes afinidades para os recetores canabinoides (Bellocchio et al., 2021).

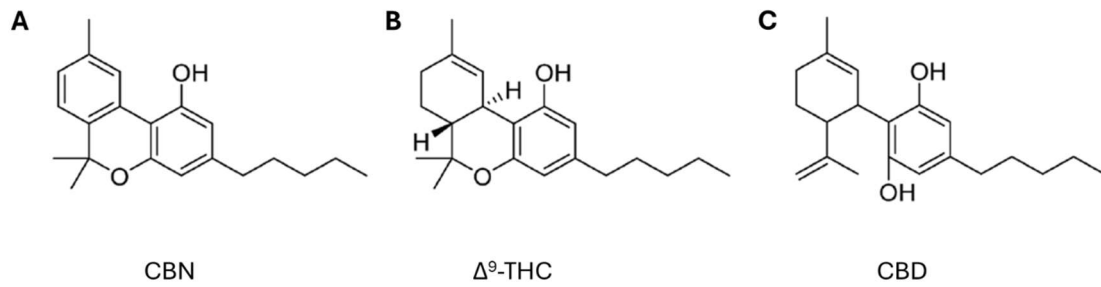


Figura 1. Estruturas químicas dos fitocanabinoides (A) canabinol (CBN), (B) delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e (C) canabidiol (CBD) (adaptado de Bow e Rimoldi, 2016).

Os canabinoides podem também ser substâncias endógenas, designadas de endocanabinoides, que ocorrem naturalmente em mamíferos. Os endocanabinoides melhor caracterizados são os derivados do ácido araquidônico, nomeadamente a AEA e o 2-AG (Figura 2).

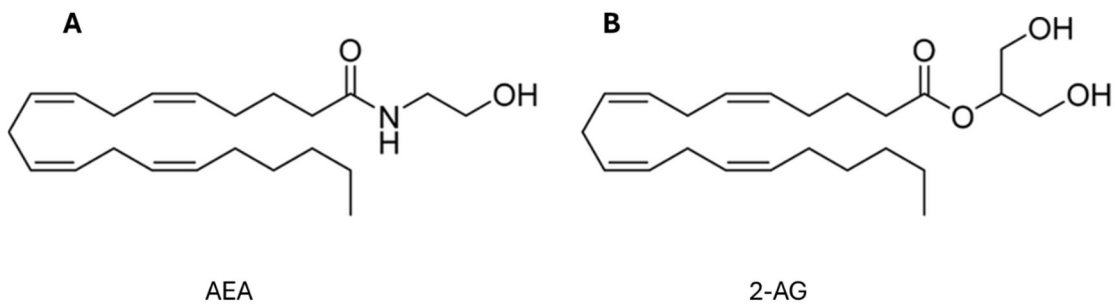


Figura 2. Estruturas químicas dos endocanabinoides (A) anandamida (AEA) e (B) 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (adaptado de Bow e Rimoldi, 2016).

Os canabinoides sintéticos são sintetizados com base nas estruturas químicas dos fitocanabinoides ou dos canabinoides endógenos. De acordo com as suas ações biológicas e fisiológicas, são categorizados como agonistas ou antagonistas dos recetores canabinoides. São exemplos de canabinoides sintéticos do tipo agonista o dronabinol (nome comercial de Marinol<sup>®</sup> e na forma líquida como Syndros<sup>®</sup>), a nabilona (nome comercial de Cesamet<sup>®</sup> e Canemes<sup>®</sup>), que mimetizam o  $\Delta^9$ -THC (Figura 3). Outros, como o WIN 55,212-2 e CP 55,490, são análogos não seletivos, que ativam tanto os recetores CB<sub>1</sub> quanto os CB<sub>2</sub>, enquanto o HU-308 e o JWH-133 são análogos seletivos que ativam especificamente os recetores CB<sub>2</sub> (Liu et al., 2020).

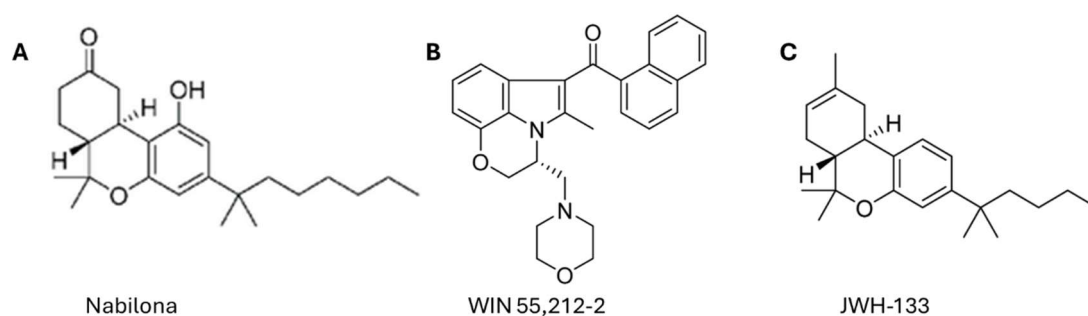


Figura 3. Estruturas químicas dos canabinoides sintéticos (A) nabilona, (B) WIN 55,212-2 e (C) JWH-133 (adaptado de Bow e Rimoldi, 2016).

Os antagonistas dos recetores canabinoides são um grupo de compostos sintetizados para impedir os efeitos dos canabinoides. Os antagonistas seletivos de recetores CB<sub>1</sub>, como o AM251 e o SR141716A, bloqueiam especificamente os efeitos do receptor CB<sub>1</sub>. Os antagonistas seletivos de recetores CB<sub>2</sub>, onde se inclui o SR144528 e o AM630, têm ações mais específicas em células e tecidos efetores, visando os recetores CB<sub>2</sub> (Liu et al., 2020).

## 2.2 Vias de administração e farmacocinética dos canabinoides

A via de administração dos canabinoides afeta a biodisponibilidade e o efeito resultante no paciente. Por exemplo, a administração por via inalatória proporciona um início de ação mais rápido e uma biodisponibilidade sistémica mais elevada, tal como acontece com o uso tópico e transdérmico, uma vez que se evita o efeito metabólico de primeira passagem associado à via oral (Grossman et al., 2022).

A farmacocinética dos canabinoides administrados por inalação é similar à da via intravenosa. As concentrações plasmáticas máximas de  $\Delta^9$ -THC e CBD são alcançadas rapidamente (dentro de 3 a 10 minutos) após a inalação, e são mais altas quando comparadas às da via oral. A biodisponibilidade do  $\Delta^9$ -THC após a inalação varia de 10% a 35% devido à variabilidade (tanto intra como interindividual) nas características inalatórias (número, duração e intervalo de inalações, tempo de apneia, volume de inalação), dispositivo inalatório, tamanho das partículas inaladas e local de deposição no sistema respiratório (Lucas et al., 2018).

Fumar é uma das vias comumente conhecidas do uso de canábis para fins recreativos. A canábis medicinal, por outro lado, é vaporizada num dispositivo específico e inalada para permitir a absorção dos componentes ativos da planta de forma mais rápida e eficaz.

A administração de compostos canabinoides por meio de um vaporizador evita os riscos respiratórios associados ao fumo de canábis e à exposição aos compostos pirolíticos tóxicos produzidos pela combustão. No entanto, os efeitos farmacológicos dos canabinoides vaporizados e fumados são semelhantes (Lucas et al., 2018).

As preparações de spray bucal como, por exemplo, o Sativex® sofrem rápida absorção através da mucosa oral e, portanto, são úteis para sintomas que requerem alívio rápido, produzindo concentrações plasmáticas mais altas em relação às orais, mas mais baixas em relação ao  $\Delta^9$ -THC inalado. Entretanto, parte da dose pode ser ingerida e absorvida por via oral. A administração inalatória ou sublingual de canabinoides evita ou minimiza o extenso metabolismo de primeira passagem observado aquando da administração oral (Lucas et al., 2018).

A aplicação transdérmica de canabinoides impede o metabolismo inicial no fígado, mas a sua natureza altamente hidrofóbica dificulta a penetração através da camada aquosa da pele. Para alcançar uma absorção eficaz pela pele, é necessário aumentar a permeabilidade. O estudo *in vitro* de Stinchcomb et al. (2004) com pele humana revelaram que a permeabilidade do CBD é cerca de 10 vezes maior do que a do  $\Delta^9$ -THC, o que está em linha com a menor lipofilia do CBD.

Tanto o  $\Delta^9$ -THC quanto o CBD são altamente lipofílicos e apresentam uma baixa biodisponibilidade oral, estimada em apenas 6%. As formulações de  $\Delta^9$ -THC administradas por via oral têm uma absorção variável e são extensivamente metabolizadas no fígado durante a primeira passagem, provocando picos de concentração plasmática mais baixos de  $\Delta^9$ -THC em comparação com a inalação e um tempo mais longo (aproximadamente 120 minutos) até atingir o pico de concentração. Após a administração oral de CBD, foi observado um perfil de concentração no tempo semelhante ao do  $\Delta^9$ -THC oral. Com base nessas informações, as formulações orais podem ser benéficas para pacientes que necessitam de alívio sintomático por um período prolongado (Lucas et al., 2018). A distribuição dos canabinoides nos tecidos corporais é altamente influenciada por esta natureza lipofílica. Por exemplo, o  $\Delta^9$ -THC possui um volume de distribuição considerável (variando de 5,7 a 10 L/kg). Da mesma forma, o volume de distribuição do CBD é notável (de 6 a 10 L/kg), permitindo a sua penetração eficiente no cérebro, tecido adiposo e vários órgãos. O consumo crónico de canabinoides tende a resultar numa acumulação gradual nos tecidos (Voicu et al., 2023).

O metabolismo dos canabinoides ocorre maioritariamente no fígado, embora também ocorra em outros órgãos como o cérebro, intestinos e pulmões. As enzimas do citocromo P450 (CYP 450), principalmente encontradas no tecido hepático, têm um papel crucial na degradação metabólica do  $\Delta^9$ -THC nos seus principais componentes através de processos de descarboxilação, epoxidação e oxidação (Voicu et al., 2023). A excreção do  $\Delta^9$ -THC é complexa e a maior parte é excretado através das fezes, o que representa 30 a 65% (Abidi et al., 2022). Semelhante ao  $\Delta^9$ -THC, o CBD também é metabolizado pelo CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19. A farmacocinética do CBD gera vários metabolitos e é excretado pelas fezes e pela urina. Devido à falta de estudos abrangentes sobre outros canabinoides e os seus metabolitos, é provável que enzimas semelhantes ao CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19, juntamente com outras ainda não identificadas, possam desempenhar um papel no processo de decomposição e excreção desses compostos (Abidi et al., 2022).

### 2.3 Farmacologia do sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é uma extensa e complexa rede de sinalização endógena composta por ligandos endocanabinoides (AEA e 2-AG), recetores canabinoides e enzimas envolvidas na síntese e degradação de endocanabinoides. Além dos endocanabinoides, os recetores canabinoides também podem ser modulados por mediadores exógenos, como os compostos fitocanabinoides derivados da *Cannabis sativa*, em particular o  $\Delta^9$ -THC e o CBD, e por canabinoides sintéticos (Polidoro et al., 2021).

Vários estudos realizados em humanos e animais demonstraram que o sistema endocanabinoide está envolvido em múltiplos processos fisiológicos, contribuindo para a homeostase de vários órgãos, e que a sua desregulação parece estar associada a diversas condições patológicas. No Homem, o sistema endocanabinoide está envolvido na dor inflamatória e neuropática, modulando a resposta inflamatória por meio da supressão da migração de células imunes e da ativação da apoptose de células imunes (Polidoro et al., 2021).

Os canabinoides ligam-se aos seus vários recetores para exercerem efeitos fisiológicos e fisiopatológicos por meio de diferentes vias de sinalização. O mecanismo de ação central

é a inibição da adenilato ciclase, um sistema de mensageiros secundários, de forma dependente da dose. Em geral, os recetores  $CB_1$  e  $CB_2$  estão acoplados diretamente às proteínas  $Gi/o$  para regular negativamente a atividade da adenilato ciclase, o que reduz os níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Isso leva à inibição da proteína cinase dependente de cAMP (PKA), afetando vias de sinalização subsequentes, como canais iónicos, proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPK) e sinalização PI3K/Akt (Liu et al., 2020).

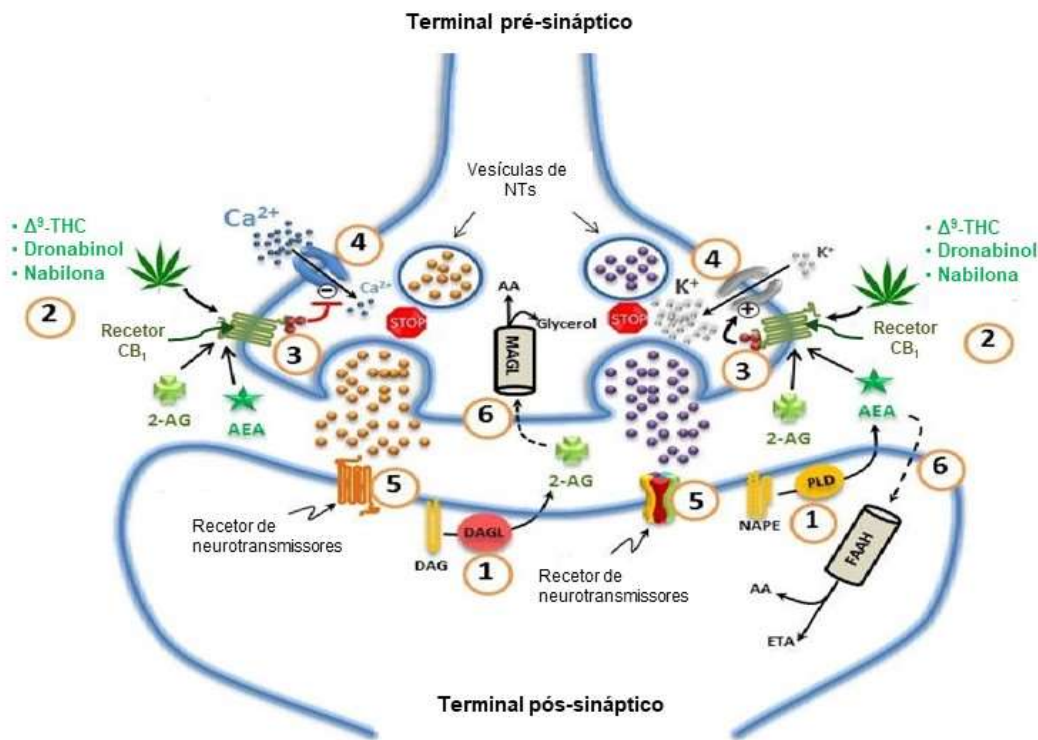


Figura 4. Sistema endocanabinoide (adaptado de Health Canada, 2018).

(1) Os endocanabinoides são sintetizados sob estímulo nos terminais pós-sinápticos: a anandamida (AEA) é formada pela quebra do lípido da membrana N-araquidonilfosfatidiletanolamina (NAPE) mediada por uma fosfolipase-D (PLD), enquanto o 2-araquidonilglicerol (2-AG) é sintetizado pela hidrólise do diacilglicerol da membrana mediada pela lipase de diacilglicerol (DAGL).; (2) Ambos difundem-se retrogradamente em direção aos terminais pré-sinápticos e, de maneira análoga aos canabinoides externos, como o  $\Delta^9$ -THC, o dronabinol e a nabilona, eles ligam-se e acionam os recetores  $CB_1$  acoplados a proteínas  $G$ ; (3) Com a ativação da sinalização da proteína  $Gi/o$ , a ligação de agonistas fitocanabinoides e endocanabinoides aos recetores  $CB_1$  conduz à inibição da adenilato ciclase, resultando na redução da formação de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) e da atividade da proteína cinase A; (4) Nos canais de potássio ( $K^+$ ) dependentes da proteína  $Gi/o$ , ocorre a abertura (indicados com "+")

durante a ativação do recetor CB<sub>1</sub>. Isso resulta na hiperpolarização dos terminais pré-sinápticos e, simultaneamente, fecha os canais de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) (indicados com "-"), evitando a libertação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios armazenados, como o glutamato e o GABA; (5) Uma vez libertados, os neurotransmissores difundem-se e ligam-se aos recetores pós-sinápticos; (6) A AEA e o 2-AG são recapturados nos terminais nervosos, possivelmente por meio de um transportador especializado (representado por uma linha “tracejada”), e sofrem degradação. A AEA é processada pela hidrolase de amidas de ácidos gordos (FAAH), enquanto o 2-AG é degradado pela lipase de monoacilglicerol (MAGL), resultando na formação de ácido araquidónico (AA) e etanolamina (ETA) ou ácido araquidónico (AA) e glicerol.

Nos seres humanos, o CB<sub>1</sub> foi localizado principalmente no cérebro e na medula espinhal, mas atualmente é aceite como expresso de forma ubíqua em todo o organismo. De forma distinta, o CB<sub>2</sub> é expresso em níveis elevados em leucócitos, neutrófilos, queratinócitos, no baço, nas células NK e, em menor grau, no músculo, fígado, intestinos e testículos, bem como no tecido adiposo (Bellocchio et al., 2021).

Os endocanabinoides são mensageiros lipídicos que se ligam e modulam os recetores canabinoides. A AEA e o 2-AG são os endocanabinoides mais abundantes no cérebro. No entanto, existem vários outros ligandos endógenos com afinidade e atividade para recetores canabinoides, incluindo éter 2-AG (éter noladin), O-araquidonoil etanolamina, N-araquidonoil dopamina (NADA) e amida de ácido oleico (oleamida). A AEA demonstrou ter alta afinidade pelo CB<sub>1</sub> e baixa afinidade pelo CB<sub>2</sub>, enquanto o 2-AG tem uma afinidade moderada por ambos os recetores (Coelho et al., 2023).

Além dos recetores canabinoides clássicos, no sistema endocanabinoide também estão presentes outros recetores, que incluem o recetor acoplado à proteína G 55 (GPCR55), os recetores do potencial de membrana transitório vaniloide 1 (TRPV1), os recetores do ativador do recetor proliferador de peroxissoma alfa (PPAR $\alpha$ ) e o GPCR119 (Liu et al., 2020). O recetor GPCR55, codificado pelo gene GPCR55, foi identificado como o terceiro recetor canabinoide, que se liga aos endocanabinoides e ligandos canabinoides sintéticos. Tal como os recetores canabinoides clássicos CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, é membro da família dos GPCR. Isso levou alguns investigadores a sugerirem denominar o GPCR55 de CB<sub>3</sub> (Moriconi et al., 2010).

A canábis demonstrou um “efeito entourage” que consiste na interação sinérgica que ocorre entre diferentes constituintes da planta, criando um resultado terapêutico

melhorado. As interações entre diferentes canabinoides ou entre canabinoides e terpenos são denominadas de “intra-entourage” e “inter-entourage”, respetivamente. Usando o “efeito entourage”, o objetivo é maximizar a eficácia terapêutica dos canabinoides e, ao mesmo tempo, reduzir os efeitos colaterais adversos. Um exemplo de “intra-entourage” é o caso do CBD que atua como uma molécula de entourage, ao reduzir os efeitos psicóticos do  $\Delta^9$ -THC. Isso significa que o CBD, ao ser administrado junto com o  $\Delta^9$ -THC, modula ou contrabalança os efeitos psicóticos deste composto, tanto em humanos quanto em animais. Alguns dos efeitos psicóticos do  $\Delta^9$ -THC incluem taquicardia, ansiedade e aumento do apetite (Coelho et al., 2023).

As limitações dos endocanabinoides podem estar relacionadas com a sua curta duração de ação, eficácia limitada e potência reduzida em situações de inflamação crónica. Os estudos em curso estão a tentar ultrapassar estas limitações do sistema natural, recorrendo ao uso de fitocanabinoides ou compostos sintéticos para manter a ativação do sistema endocanabinoide e proporcionar efeitos a longo prazo em condições de inflamação crónica (Abidi et al., 2022).

A farmacologia do sistema endocanabinoide tem sido explorada para o desenvolvimento de novas terapias para diversas doenças, incluindo dor crónica, distúrbios neurológicos, transtornos do humor, transtornos alimentares, doenças cardiovasculares, inflamação e cancro (Lowe et al., 2021).

Como já referido, os recetores canabinoides encontram-se localizados em todo o organismo humano, incluindo a cavidade oral e a região craniofacial. Dada a sua importância para a temática em estudo, este tópico será aprofundado em seguida.

### 2.3.1 Recetores canabinoides na cavidade oral e região craniofacial

#### Mucosa oral

Aquando do uso de canabinoides, a mucosa oral é o principal tecido que entra em contacto e interage com eles. Ao nível da mucosa oral, a camada de tecido conjuntivo da lâmina própria contém glândulas salivares, vasos sanguíneos, terminações nervosas e células do sistema imunológico, sendo que os recetores canabinoides, incluindo CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> e TRPV1, foram identificados nessas células dos tecidos da mucosa oral (Liu et al., 2020).

Os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> modulam as funções da mucosa oral, sendo que os recetores CB<sub>2</sub> estimulam a proliferação e diferenciação de queratinócitos epiteliais humanos, enquanto os recetores CB<sub>1</sub> têm o efeito oposto (Bellocchio et al., 2023).

### Língua

Vários estudos demonstraram a expressão de recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> em toda a espessura do epitélio lingual, bem como, nas papilas circunvaladas e fungiformes. Além disso, tanto os recetores CB<sub>2</sub>, quanto os TRPV1, foram descritos em células epiteliais adjacentes aos botões gustativos e nas camadas basais do epitélio da língua (Bellocchio et al., 2021).

O *status* fisiopatológico da língua foi recentemente associado a níveis de expressão diferencial de recetores canabinoides. Por exemplo, a expressão de recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> encontra-se aumentada nas células epiteliais linguais de pacientes com carcinoma espinocelular. Em pacientes com a síndrome da boca ardente (SBA) foram encontrados níveis de expressão de TRPV1 e CB<sub>2</sub> mais elevados e de CB<sub>1</sub> mais baixos (Bellocchio et al., 2021).

### Glândulas salivares

As glândulas salivares expressam ambos os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> com padrões específicos. Os recetores CB<sub>1</sub> foram detetados nas glândulas salivares principais, no entanto, a sua expressão não foi observada nas células acinosas, estando restrita às células do ducto estriado próximas à membrana apical. Os recetores CB<sub>2</sub>, por outro lado, foram visualizados principalmente em células mioepiteliais que rodeiam os ácinos, onde ocorre a produção e libertação de saliva, bem como em neurónios de gânglios dos ductos secretores. A expressão de recetores canabinoides nas glândulas salivares demonstrou depender de vários fatores, incluindo a quantidade e qualidade dos alimentos e da quantidade de noradrenalina. Por exemplo, na glândula submandibular, as membranas basolaterais das células ductais expressam principalmente recetores CB<sub>1</sub>, que, no entanto, também são encontrados nas células serosas de ácinos mistos, dependendo do estado alimentar (se está em jejum ou não). Várias evidências sugerem uma ação negativa da ativação de recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> na regulação da secreção salivar, o que pode explicar a sensação de boca seca experienciada pelos consumidores de canábis (Bellocchio et al., 2021).

Os recetores canabinoides localizados nas glândulas salivares, particularmente nas células acinares submandibulares, também foram implicados na regulação da salivação e do conteúdo de saliva, pelo que podem ser úteis no tratamento da xerostomia (Lowe et al., 2021). Corroborando esta hipótese, Prestifilippo et al. (2006) demonstraram que o AM251 e o AM630, antagonistas dos recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, respetivamente, foram capazes de bloquear os efeitos inibitórios da AEA na secreção de saliva e, conseqüentemente, aumentaram a produção de saliva.

#### Tecido pulpar

Os estudos que detetaram a expressão do recetor CB<sub>1</sub> em tecido pulpar dentário são ainda escassos, no entanto, vários outros destacam um papel terapêutico dos canabinoides neste tecido oral. De facto, os recetores CB<sub>1</sub> foram encontrados na fronteira entre a polpa e a dentina, especialmente localizados nos terminais nervosos que penetram no tecido pulpar, e esse padrão de expressão foi mantido nas fibras nervosas da polpa dentária dolorosa. Dado o papel bem conhecido dos supressores de neurotransmissores em praticamente todos os tipos de transmissão, juntamente com a presença de recetores CB<sub>1</sub> nessas terminações nervosas, os canabinoides podem representar um bom alvo terapêutico para doenças pulpares. Outro alvo da utilização de canabinoides na polpa dentária poderá ser a reparação/regeneração da dentina (Bellocchio et al., 2021). De facto, recetores funcionais também foram encontrados em odontoblastos humanos (Que et al., 2017).

#### Tecido periodontal

Ambos os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> são encontrados nos tecidos periodontais e a sua expressão pode variar em diferentes condições. Em tecidos periodontais saudáveis, os recetores CB<sub>1</sub> são expressos no ligamento periodontal (LPD) em níveis significativamente mais elevados do que os recetores CB<sub>2</sub>. Além disso, a expressão do recetor é mais forte dentro do epitélio em comparação com o LPD. Numa situação de inflamação bacteriana, a expressão do recetor CB<sub>1</sub> é regulada negativamente, mas a expressão do recetor CB<sub>2</sub> é aumentada no LPD. Em contraste, sob a condição de inflamação estéril, ambos os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> aumentam a sua expressão no LPD, mas isso não é observado no cimento ou no osso alveolar (Liu et al., 2020).

Estes padrões distintos de expressão no LPD podem ser representativos de funções celulares distintas, pelo que os recetores canabinoides no tecido periodontal têm sido

propostos como reguladores do crescimento e diferenciação celular, dos processos inflamatórios e da cicatrização tecidual (Bellocchio et al., 2021).

#### 2.4 Efeitos farmacológicos dos canabinoides

Entre as várias propriedades da canábis, as antieméticas são as mais bem estudadas, tendo sido confirmadas antes mesmo da descoberta dos recetores canabinoides. Posteriormente, vários ensaios clínicos corroboraram a sua eficácia no controlo das náuseas e vômitos associados à quimioterapia (Coelho et al., 2023).

Embora a estimulação do apetite seja uma propriedade muito associada ao efeito dos canabinoides, o seu interesse aumentou significativamente com a descoberta do papel dos endocanabinoides no controlo do apetite, do metabolismo periférico e na regulação do peso corporal. Além de um aumento do apetite, os canabinoides induziram um aumento da gordura corporal, redução de náuseas e melhoria do *status* funcional. Estas evidências permitiram a aprovação pela FDA do dronabinol ( $\Delta^9$ -THC sintético) como estimulante do apetite em pessoas com SIDA, sendo comercializado com as designações de Marinol<sup>®</sup> (aprovado em 1992) e Syndros<sup>®</sup> (aprovado em 2016) (Fonseca et al., 2019).

O CBD e o  $\Delta^9$ -THC têm sido investigados com mais frequência e em maior extensão quando comparados a outros canabinoides na literatura científica, e ambos têm demonstrado potencial terapêutico em diversas condições fisiopatológicas. Os usos terapêuticos do CBD têm sido associados às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e analgésicas, incluindo aplicações variadas, como na diferenciação celular do tecido ósseo, neuroproteção, agentes antiepiléticos, ansiolíticos e anticancerígenos. O CBD também pode ser usado com benefícios para a saúde que ainda não foram completamente estudados, incluindo alívio do stress, relaxamento e melhoria do sono (David et al., 2022).

Devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, o CBD foi proposto como uma estratégia inovadora promissora para a doença de Alzheimer. Além disso, o CBD reduz a hiperfosforilação da proteína tau, inibe a atividade da acetilcolinesterase e a deposição e expressão de beta-amiloide. Esses pontos de ação farmacológicos estão envolvidos na complexa patogénese da doença de Alzheimer. No

entanto, os mecanismos moleculares do CBD neste campo ainda não foram totalmente esclarecidos (Ożarowski et al., 2021).

De acordo com os estudos científicos, os medicamentos derivados da canábis podem diminuir os sintomas da esclerose múltipla, incluindo espasticidade, dor neuropática, tremor e função prejudicada da bexiga; no entanto, nenhum canabinoide é indicado para o tratamento da base fisiopatológica da esclerose múltipla (Ożarowski et al., 2021). Alguns estudos sugerem, ainda, que os canabinoides têm um potencial efeito imunossupressor, o que constitui uma mais-valia no controlo desta doença. Além disso, modelos animais indicam que a ativação dos recetores canabinoides pode atrasar a progressão da EM, reduzindo a inflamação e promovendo a remielinização (Fonseca et al., 2019).

A síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) é uma condição neuropsiquiátrica caracterizada por tiques motores e vocais involuntários, que podem ser simples, como piscar os olhos, ou complexos. Quatro ensaios clínicos avaliaram o efeito do  $\Delta^9$ -THC na SGT envolvendo um total de 36 doentes. A gravidade dos movimentos (tiques motores) ou sons (tiques fónicos ou vocais) melhoraram com o tratamento com canabinoides. Porém os estudos foram considerados com um elevado risco de viés (Whiting et al., 2015). Recentemente, outro ensaio clínico foi proposto para avaliar a segurança e tolerabilidade de uma combinação de  $\Delta^9$ -THC e palmitoil etanolamida (PEA). No estudo de doze semanas, 16 adultos receberam uma dose diária de THX-110 (combinação de no máximo 10 mg de  $\Delta^9$ -THC e 800 mg de PEA). Para quantificar a gravidade dos sintomas de tique, caracterizados por movimentos, espasmos ou sons repetidamente repentinos, em pessoas com idades entre 6 e 18 anos, foi utilizada a Escala Global de Gravidade de Tic de Yale. Verificou-se que o THX-110 melhorou os sintomas de tique ao longo do tempo nos pacientes após a primeira semana em comparação com o valor basal. No entanto, foram encontrados alguns efeitos secundários, mas foram controlados com uma diminuição do  $\Delta^9$ -THC administrado (Bloch et al., 2021).

A canábis tem sido utilizada há milhares de anos para o alívio da dor e estudos *in vitro* forneceram evidências sobre as propriedades anti-inflamatórias dos canabinoides através da inibição da COX-2 (Fonseca et al., 2019) e também por outros mecanismos. Sabe-se que a administração de CBD suprime a resposta imunológica ao interferir com a produção de citocinas e a inflamação. Como mencionado anteriormente, a afinidade do CBD pelos

recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> não é muito significativa, pelo que sua atividade farmacológica pode ser mediada por outros recetores. Corroborando esta hipótese, foi demonstrado que compostos antagonistas do recetor TRPV1 bloqueiam os efeitos do CBD, indicando que este exerce suas ações anti-inflamatórias modulando o TRPV1. Uma regulação das respostas imunes pela via de sinalização JAK/STAT também é negativamente modulada pelo CBD. De facto, a ativação do JAK/STAT por meio da libertação do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleucina-1 (IL-1), IL-2 e a citocina inflamatória IL-6 é atenuada pelo CBD *in vitro e in vivo*. O CBD também é capaz de prevenir a ativação do complexo inflamassoma dos recetores semelhantes ao domínio de oligomerização de nucleotídeos, envolvendo as vias pró-inflamatórias NF- $\kappa$ B, MAPK e IFN, reduzindo assim as citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e IL-18. Além disso, na inibição da rápida captação celular de adenosina por transportadores de nucleosídeos, o CBD também foi estudado para modular a adenosina, induzindo efeitos anti-inflamatórios protetores por meio do recetor A<sub>2A</sub>. Portanto, durante a inflamação, a inibição da captação intracelular de adenosina pelo CBD pode promover um mecanismo de sinalização protetora (Bellocchio et al., 2023).

Atualmente, os canabinoides são considerados analgésicos seguros e modestamente eficazes, que fornecem uma opção terapêutica razoável no tratamento da dor crónica, particularmente em doentes que experienciaram sem sucesso uma primeira e segunda linha de tratamento. Ensaio clínico a decorrer pretendem averiguar possíveis efeitos sinérgicos dos medicamentos opioides com o  $\Delta^9$ -THC, o que seria particularmente interessante como combinação analgésica, especialmente para a dor refratária a opioides (Wiese et al., 2018).

Por último, os estudos realizados *in vitro e in vivo* demonstraram que o CBD também possui propriedades anticonvulsivantes (*cit. in* Nabbout e Thiele, 2020). Em 2013, a GW Pharma realizou a primeira fase de ensaios clínicos usando o Epidyolex®, uma forma purificada de CBD (>99% CBD). Esses ensaios revelaram resultados promissores sobre a eficácia do CBD e mostraram alta tolerabilidade desse composto para o tratamento de epilepsias refratárias à farmacoterapia convencional. Isso, por sua vez, levou a aprovação como um medicamento eficaz pela FDA e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2018 e 2019, respetivamente, do CBD para o tratamento de convulsões em diversas e raras formas de epilepsia, nomeadamente a síndrome de Lennox-Gastaut ou a síndrome de Dravet em crianças de dois anos (ou mais) com doses máximas de 10 mg/kg

duas vezes ao dia e uma dose máxima de 50 mg/kg/dia em adultos (Ożarowski et al., 2021).

O potencial terapêutico do CBD vai muito além da epilepsia, com aplicações numa ampla gama de distúrbios não psiquiátricos e psiquiátricos, incluindo ansiedade, depressão, transtorno bipolar, psicose e distúrbios do sono. Estudos em modelos animais sugerem que o CBD pode produzir efeitos semelhantes aos ansiolíticos, ativando recetores 5-HT<sub>1A</sub> pós-sinápticos localizados em regiões-chave do cérebro associadas a respostas defensivas, como o núcleo do leito cinzento periaquedutal dorsal da estria terminal e o córtex pré-frontal medial (Voicu et al., 2023).

Os primeiros estudos correlacionando o uso de canábis e a pressão intraocular datam da década de 70 do século passado em que se verificou uma redução de 30% na pressão intraocular em consumidores de canábis. O  $\Delta^9$ -THC, em particular, é capaz de reduzir a pressão intraocular. Entretanto, os efeitos cardiovasculares e neurológicos observados podem, teoricamente, diminuir o efeito benéfico da redução da pressão intraocular pela redução do fluxo sanguíneo ocular. A utilidade clínica da canábis para o tratamento do glaucoma é, por isso, limitada pela incapacidade de separar o efeito terapêutico dos efeitos psicoativos indesejáveis (Fonseca et al., 2019). Por outro lado, alguns canabinoides sintéticos, administrados por via tópica, como o WIN 55212-2, demonstraram reduzir a pressão intraocular resistente a terapias convencionais (Porcella et al., 2001). Mais estudos devem ser realizados a fim de examinar a segurança e eficácia desses compostos no tratamento do glaucoma.

A ação anticancerígena do CBD parece envolver vários mecanismos, nomeadamente a inibição da proliferação e migração de células tumorais, a inibição da migração e invasão de células endoteliais e da angiogénese, e a regulação negativa de fatores pró-angiogénicos (Ożarowski et al., 2021). No entanto, serão necessários ensaios clínicos bem delineados para validar a eficácia antitumoral dos canabinoides.

## 2.5 Produtos à base de canábis para uso terapêutico

A canábis medicinal pode ser administrada por diversas vias, incluindo cápsulas orais ou retais, adesivos transdérmicos, sprays bucais ou dérmicos, e na forma vaporizada (Grossman et al., 2022).

Os canabinoides sintéticos também estão disponíveis em alguns países e podem ser amplamente categorizados em grupos, dependendo de suas semelhanças estruturais com canabinoides naturalmente ocorrentes e suas relações com os recetores de canabinoides. O dronabinol (Marinol®) e a nabilona (Cesamet®) são canabinoides sintéticos produzidos para uso medicinal que mimetizam os efeitos do  $\Delta^9$ -THC. Estes medicamentos encontram-se aprovados para uso medicinal nos EUA, Alemanha e nos Países Baixos. No entanto, apenas a nabilona está disponível no Reino Unido. O teor de  $\Delta^9$ -THC e CBD na canábis medicinal pode ser tão alto quanto 22% e 9%, respetivamente. Muitas lojas de produtos naturais e farmácias vendem suplementos alimentares contendo canabinoides que são comercializados para uso medicinal. No Reino Unido, esses produtos permanecem legais, desde que o teor de  $\Delta^9$ -THC seja inferior a 0,2% e produtos que contém apenas CBD não são considerados como drogas controladas (Grossman et al., 2022).

Em Portugal, a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia, tendo o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação (INFARMED, 2019). Este enquadramento legal teve como objetivo tornar acessível o tratamento com medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis garantindo que as preparações disponibilizadas cumprem todos os requisitos necessários no que concerne à demonstração da respetiva qualidade e segurança, contribuindo dessa forma para a salvaguarda e proteção da saúde pública e a prevenção do seu uso indevido de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o tráfico ilícito de estupefacientes e de substâncias psicotrópicas.

A Tabela 1 apresenta os canabinoides naturais e sintéticos comercializados para fins medicinais. Em Portugal, apenas estão disponíveis sob receita médica os medicamentos Sativex® e Epidyolex® e a substância Tilray Flor Seca THC 18.

O Sativex<sup>®</sup> apresenta-se sob a forma de solução para pulverização bucal que contém uma mistura de canabinoides, o  $\Delta^9$ -THC e o CBD (cada pulverização única de 100  $\mu$ l contém 2,7 mg de  $\Delta^9$ -THC e 2,5 mg de CBD). Este medicamento é indicado para o alívio da rigidez muscular associada à esclerose múltipla em doentes refratários às medicações antiespásticas convencionais (Fonseca et al., 2019).

O Epidyolex<sup>®</sup> é um medicamento sob a forma de solução oral que contém CBD 100 mg/ml. Pode ser usado para tratar epilepsia, é uma terapêutica adjuvante de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet (em associação com clobazam), para doentes a partir dos 2 anos. É ainda indicado como terapia adjuvante de convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa igualmente para doentes a partir dos 2 anos. O Epidyolex<sup>®</sup> não é comercializado em Portugal, mas está incluído no programa de acesso precoce, aprovado pelo INFARMED, para doentes com síndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet (INFARMED, 2024).

A substância Tilray Flor Seca THC 18 é um quimiotipo alto em  $\Delta^9$ -THC produzido pela farmacêutica Tilray Portugal. Foi autorizada pela INFARMED a 27 de janeiro de 2021. Esta preparação consiste em flores secas da planta fêmea de *Cannabis sativa* L. com 18%  $\Delta^9$ -THC e <1% de CBD. A administração é feita por vaporização com dispositivo médico certificado. O uso da preparação Tilray Flor Seca THC 18 está dependente de prescrição médica obrigatória, após realização de diagnóstico adequado e nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes.

Os doentes com indicação para o uso da flor seca serão os que se enquadrem em seis das sete indicações terapêuticas de acordo com a Deliberação n.º 11/CD/2019 (INFARMED, 2019), no disposto no n.º 3 do artigo 9.º da Lei n.º 33/2018. As seis indicações terapêuticas são: espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C); estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémeo ou após herpes zoster); síndrome de Gilles de la Tourette; glaucoma resistente à terapêutica.

Tabela 1. Canabinoides naturais e sintéticos para fins medicinais (adaptado de Caputo et al., 2021)

Canabinoide	Nome comercial	Via administração	Indicação terapêutica
Dronabinol (THC sintético)	Marinol® Syndros®	Cápsulas Solução oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiemético (associada ao tratamento de quimioterapia);</li> <li>• Estimulação do apetite em quadros clínicos de anorexia associada a pacientes com SIDA</li> </ul>
Nabilona	Cesamet®	Cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiemético (associada ao tratamento de quimioterapia)</li> </ul>
Nabiximóis (THC e CBD)	Sativex®	Solução para pulverização bucal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espasticidade moderada a grave, associada à esclerose múltipla, em doentes que não respondem adequadamente a outro tipo de terapêutica antiespástica (casos refratários às terapias convencionais)</li> </ul>
Canábis herbácea (flor)	Tilray Flor Seca THC 18	Inalação (vaporizado)	<p>Utilizar em adultos com idade <math>\geq 25</math> anos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas e vômitos (resultantes, por exemplo, de quimioterapia e radioterapia);</li> <li>• Estimulação do apetite em cuidados paliativos;</li> <li>• Glaucoma resistente à terapêutica;</li> <li>• Tratamento da dor crónica (associada a doenças oncológicas ou a doenças do sistema nervoso);</li> <li>• Síndrome de Gilles de la Tourette;</li> <li>• Espasticidade muscular associada à esclerose múltipla</li> </ul>
CBD	Epidyolex®	Solução oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet em associação com clobazam, para doentes a partir dos 2 anos;</li> <li>• Convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa para doentes a partir dos 2 anos.</li> </ul>

## 2.6 Áreas potenciais de aplicação dos canabinoides em Medicina Dentária

A Tabela 2 apresenta os resultados de alguns estudos realizados *in vitro* e *in vivo* que avaliaram os efeitos farmacológicos dos canabinoides e que servem de base para as áreas potenciais de aplicação dos canabinoides na Medicina Dentária explanadas nos tópicos seguintes.

### 2.6.1 Higiene oral e prevenção de cáries

O biofilme oral é uma estrutura complexa formada pela acumulação sequencial de mais de 600 espécies de bactérias. A placa dentária inclui a placa supragengival, que contém principalmente bactérias aeróbicas, e a placa subgengival, que contém principalmente bactérias anaeróbicas. Práticas regulares de higiene oral pessoal podem efetivamente ajudar a remover a acumulação supragengival, suprimindo assim os agentes patogênicos periodontais na placa subgengival. Embora a clorexidina ainda seja o antisséptico de referência para uso oral, não é recomendado o seu uso regular, sendo prescrita pelo médico dentista para utilização por curtos períodos. É, por isso, importante encontrar uma alternativa de uso regular mais segura e eficaz para manter a higiene oral (Vasudevan e Stahl, 2020).

Recentemente, surgiu o interesse no potencial do CBD em terapias antibacterianas. Diversas pesquisas realizadas indicam que o CBD possui a capacidade de inibir o crescimento bacteriano e até mesmo de matar várias espécies bacterianas, especialmente aquelas classificadas como Gram-positivas (Barak et al., 2022). Por exemplo, Vasudevan e Stahl (2020) realizaram um estudo *in vitro* para avaliar o potencial antibacteriano de um colutório oral contendo canabinoides (CBD e CBG <1% em peso) no conteúdo bacteriano aeróbico total da placa dentária. Os resultados demonstraram uma atividade bactericida com eficiência equivalente ou superior, quando comparada à da clorexidina 0,2%, sugerindo que poderá ser usado como uma alternativa mais segura e eficaz aos colutórios orais contendo álcool e/ou flúor. Além disso, o estudo realizado por Stahl e Vasudevan (2020) também constatou que os canabinoides CBD, CBC, CBN e CBG mostraram-se mais eficazes na redução da contagem de colônias bacterianas na placa bacteriana em comparação com os produtos sintéticos de higiene oral padrão da indústria, como Colgate® e Oral B®. Os autores sugeriram que esses canabinoides podem representar uma

opção mais segura em relação aos produtos sintéticos tradicionais de higiene oral devido à resistência bacteriana.

A cárie dentária representa uma das doenças bacterianas crônicas mais comuns no Homem. O seu desenvolvimento está ligado à formação de biofilme, sendo influenciado por diversos fatores de risco, como predisposição genética, hábitos alimentares, ambiente e comportamento. Dois grupos principais de bactérias são conhecidos como principais geradores de cárie, nomeadamente o grupo *Streptococcus mutans* e as espécies *Lactobacilli*. O estudo realizado por Barak et al. (2022) demonstrou que a ação do CBD contra *S. mutans* é atribuído à inibição do crescimento bacteriano e subsequente bloqueio da formação de biofilme, diminuição da atividade metabólica do biofilme e prevenção da recuperação bacteriana dentro dos biofilmes após o tratamento com CBD. Esta capacidade do CBD penetrar em biofilmes pré-formados é uma característica vital em produtos farmacêuticos concebidos para o ambiente oral.

#### 2.6.2 Terapia pulpar

A exposição da polpa viva devido a cáries profundas, lesões traumáticas ou danos mecânicos é um aspeto importante na medicina dentária moderna, especialmente, em dentes que ainda estão em crescimento. A contaminação bacteriana da polpa dentária exposta pode levar à inflamação, dor, necrose pulpar e interrupção do crescimento das raízes, aumentando assim a vulnerabilidade dos dentes a fraturas e, em última instância, à perda dentária. A terapia pulpar vital (TPV) é comumente executada em ambientes odontológicos para preservar a polpa vital. O seu propósito é manter a vitalidade da polpa dentária exposta e induzir a odontogênese com materiais de recobrimento pulpar bioativos (Qi et al., 2021).

O estudo realizado por Tsumura et al. (2012) em odontoblastos de rato demonstrou que o tratamento com canabinoides promoveu a formação de dentina reparadora ao modular a entrada de  $Ca^{2+}$  extracelular. Os autores postularam que o mecanismo para a reparação do tecido pulpar dentário é mediado por recetores  $CB_2$  via ativação da metaloproteinase de matriz-2 em células de polpa dentária. Mais recentemente, o estudo de Qi et al. (2021) forneceu as primeiras evidências *in vitro* de que o CBD em doses baixas é seguro para induzir a odontogênese/osteogênese em células de polpa dentária humana através do recetor  $CB_2$ . Isso torna o CBD um potencial agente para desenvolver novas terapêuticas

no tratamento da polpa vital na área da medicina dentária como por exemplo, no recobrimento pulpar direto.

Outro estudo, realizado por Navarro-Saiz et al. (2022), demonstrou que os odontoblastos humanos e os fibroblastos gengivais primários expressam recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> funcionais, e que, sob condições inflamatórias, ambos os recetores aumentam a sua expressão, especialmente o recetor CB<sub>2</sub>. Além disso, verificou-se que o CBD gera influxos de Ca<sup>2+</sup>, demonstrando que possui atividade biológica e comunicação funcional com o TRPV1. Em conjunto, estes resultados evidenciam a importância da expressão destes recetores nos processos fisiológicos e patológicos na polpa dentária e nos tecidos periodontais, abrindo novas perspectivas na pesquisa por alternativas terapêuticas mais eficazes contra a inflamação pulpar e periodontal.

### 2.6.3 Terapia periodontal

A microbiota oral é abundante, com uma grande variedade de microrganismos, que muitas vezes podem levar a infeções periodontais, constituindo um problema clínico e também um risco para várias patologias sistémicas. O sistema endocanabinoide pode ser um alvo promissor no tratamento da doença periodontal, pois tem demonstrado desempenhar um papel na modulação/supressão das respostas inflamatórias pelas células do LPD. O endocanabinoide AEA parece desempenhar um papel modulador na inflamação periodontal e um papel na imunossupressão das células do LPD humano em resposta ao lipopolissacarídeo de *Porphyromonas gingivalis* (Özdemir et al., 2014).

A expressão dos recetores canabinoides CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> nos tecidos periodontais (epitélio juncional, células de resposta imune, fibroblastos gengivais e do LPD, osteoblastos e osteoclastos) e o aumento da sua expressão na presença de inflamação evidenciam um possível papel na modulação da resposta do hospedeiro. A ativação desses recetores por canabinoides parece reduzir a inflamação e bloquear vias pró-inflamatórias. As modulações dessas respostas estão associadas a um conjunto de ações que regeneram e reparam o tecido, promovem o estímulo da proliferação e sobrevivência de células tronco, o aumento da síntese de metaloproteinases, paralelo à proliferação de fibroblastos gengivais e funções anabólicas do metabolismo ósseo mediadas pelo sistema RANK/RANKL, o que resulta no aumento da diferenciação osteogénica e na redução da reabsorção óssea (Rendón et al., 2023).

Alguns desses efeitos benéficos consistentes do CBD na terapia periodontal foram descritos em modelos animais. O estudo realizado por Ossola et al. (2016) em ratos tratados com HU-308, um análogo sintético do CBD, demonstrou o papel do recetor CB<sub>2</sub> na modulação da extensão do dano periodontal e seu impacto no tecido gengival, no osso alveolar e na função salivar. No mesmo estudo, o CBD demonstrou propriedades anti-inflamatórias e anti-reabsorção óssea, inibindo o sistema RANK/RANKL e reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias. O CBD também auxilia nas doenças periodontais inflamatórias bacterianas em virtude de suas propriedades antimicrobianas, como já referido anteriormente.

#### 2.6.4 Analgesia orofacial

Há uma crescente aceitação, popularidade e utilização global de produtos canabinoides para diversas condições de saúde, incluindo a dor orofacial, sendo que o tratamento desta é um dos papéis mais relevantes desempenhados pelos médicos dentistas. A dor orofacial no contexto odontológico pode incluir dor aguda (por exemplo, pulpites, periodontite apical, dor pós-operatória cirúrgica) ou dor crônica (por exemplo, disfunções temporomandibulares (DTM), SBA, nevralgia do trigêmeo (Votrubic et al., 2022)).

O papel dos recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> na regulação das vias da dor através da modulação da libertação de neurotransmissores nas terminações nervosas tem sido amplamente investigado. Há igualmente evidências do efeito anti-inflamatório causado pela ativação de ambos os recetores (Philpott et al., 2017). Por estas razões, esses recetores têm sido investigados como alvos terapêuticos para o tratamento da dor e da inflamação (Navarro-Saiz et al., 2022).

O estudo de Nitcka-Buchta e colaboradores (2019) concluiu que a aplicação de uma formulação contendo CBD no músculo masseter reduziu a atividade e a intensidade da dor durante a posição de repouso e melhorou a condição do músculo em pacientes com dor miofascial. Embora sejam necessários estudos adicionais de validação, o CBD deve ser tido em consideração no tratamento da dor dos músculos da mastigação em pacientes com DTM. Estes resultados parecem sugerir que a via tópica de administração de CBD é eficaz para o alívio da dor, uma vez que atua a nível dos recetores CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> periféricos com uma maior biodisponibilidade local, quando comparada com a biodisponibilidade da

formulação oral, dado que escapa ao efeito de primeira passagem hepática (Votrubec et al., 2022).

Outra aplicação do CBD que representa um possível benefício para a odontologia é no tratamento da artrite que frequentemente envolve a articulação temporomandibular. O CBD demonstrou potenciais efeitos benéficos em estudos pré-clínicos para reduzir a inflamação e a dor associadas à artrite. Por exemplo, o CBD inibe a proliferação de células T, prevenindo assim a produção de IFN e TNF e o desenvolvimento de artrite reumatóide autoimune mediada por linfócitos T do tipo Th1 (Bellocchio et al., 2023). Blake et al. (2006) conduziram um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, explorando o efeito do Sativex<sup>®</sup> em pacientes com artrite reumatoide. Os resultados revelaram uma redução estatisticamente significativa na intensidade da dor em repouso e durante o movimento. O impacto deste medicamento na dor inflamatória nas articulações é promissor e pode ter aplicação clínica noutros distúrbios articulares que afetem a articulação temporomandibular.

Num outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, Skrabek et al., (2008) investigaram a eficácia da nabilona na redução da dor e melhoria da qualidade de vida em 40 pacientes com fibromialgia. O grupo que recebeu a nabilona relatou uma redução notável na intensidade da dor, na ansiedade e no impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes. Essa descoberta relacionada à fibromialgia pode ser extrapolada para a DTM, já que, embora sejam condições clinicamente diferentes, são ambas distúrbios de dor crónica que envolvem tanto mialgia quanto artralgia e têm uma fisiopatologia comum (Grossman et al., 2022).

A SBA primária, ou SBA idiopática, é definida pela *International Headache Society* como uma “sensação de ardor intraoral ou disestesia, recorrente diariamente por mais de duas horas por dia, e ao longo de mais de três meses, sem lesões tecidulares causais clinicamente evidentes”. Além da sensação de ardor ou picada na língua, lábios ou outras superfícies mucosas da boca, os pacientes com SBA frequentemente relatam boca seca (xerostomia), distúrbio do paladar (disgeusia) e sensações de dormência ou parestesia.

Acredita-se que o sistema endocanabinoide desempenhe um papel importante na plasticidade sináptica, regulando tanto sinapses excitatórias quanto inibitórias em resposta a eventos específicos. Essas alterações neuroquímicas contribuem para processos

como aprendizagem, memória e adaptação comportamental (Xu e Chen, 2015). Em particular, os endocanabinoides libertados nos neurónios pós-sinápticos suprimem a libertação de neurotransmissores pré-sinápticos. Consequentemente, os canabinoides podem ser benéficos no tratamento da SBA ao prevenir a excitotoxicidade induzida pelo glutamato (Pereira et al., 2022).

A investigação existente corrobora as propriedades neuroprotetoras dos canabinoides (Voicu et al., 2023), que podem prevenir a neurotoxicidade relacionada ao stress oxidativo e, além disso, algumas evidências, embora limitadas, indicam que estimulam a produção de fator de crescimento nervoso (Velasco et al., 2001) e do fator neurotrófico derivado do cérebro (D'Souza et al., 2009). Considerando a natureza neuropática da SBA, essa neuroproteção proporcionada pelos canabinoides representa uma estratégia promissora para os pacientes com esta doença. Além disso, a ação anti-inflamatória, antioxidante e antiapoptótica também contribuem para uma estratégia terapêutica legítima na SBA (Pereira et al., 2022).

#### 2.6.5 Ansiedade associada à consulta de medicina dentária

A ansiedade associada à consulta de medicina dentária, vulgarmente designada de ansiedade dentária, é um medo legítimo da dor antecipada que leva o paciente a evitar as consultas de medicina dentária. Vários estudos mostraram existir uma relação íntima entre a ansiedade dentária e o desenvolvimento de doenças dentárias. A ansiedade é um problema frequente e significativo para os médicos dentistas em todo o mundo e constitui um fator que contribui para os seus próprios níveis de stress (Cooper et al., 2021).

Foram desenvolvidas estratégias para reduzir e/ou gerir a ansiedade na consulta de medicina dentária, incluindo abordagens não farmacológicas, como estabelecer uma boa comunicação e relação entre dentista e paciente, dessensibilização sistémica, hipnose, terapia cognitivo-comportamental (um tipo de terapia psicológica destinada a eliminar os pensamentos negativos associados à ansiedade e fobia dentária) e intervenções farmacológicas, como sedação intravenosa, sedação por inalação, anestesia local e geral (Lowe et al., 2021).

O potencial terapêutico do CBD para o tratamento da ansiedade dentária foi também investigado recentemente dado as suas reconhecidas propriedades ansiolíticas, panicolíticas e anticomulsivas (Lowe et al., 2021). No estudo realizado por Cooper et al.

(2021), os pacientes receberam duas doses de uma formulação oral (Purzorb®) contendo CBD, canabidivarina (CBDV) e tetrahydrocanabivarina (THCV) descarboxilados, uma dose na noite anterior e outra 15 minutos antes da consulta ao dentista, como uma estratégia para quebrar o ciclo do medo dentário. Este ciclo vicioso ocorre quando os problemas dentários não são adequadamente tratados porque o paciente evita o tratamento devido à ansiedade associada aos estímulos ameaçadores percebidos no cuidado odontológico. Os resultados mostraram que a administração de CBD parece ajudar a reduzir a ansiedade do paciente, permitindo assim que ele enfrente o tratamento odontológico de maneira mais calma e colaborativa.

#### 2.6.6 Tratamento do cancro oral/cabeça e pescoço ou de consequências do tratamento oncológico

Sabe-se hoje que os recetores canabinoides CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> são regulados positivamente em certos tipos de cancro e, por isso, constituem potenciais alvos a serem explorados no tratamento do cancro. Os canabinoides como o CDB e o  $\Delta^9$ -THC demonstraram possuir propriedades antioxidantes, antimetastáticas, antitumorais, apoptóticas e antiangiogénicas em várias linhas celulares tumorais (Seltzer et al., 2020), o que sugere que possam ter benefícios terapêuticos no tratamento de cancros orais. Além disso, alguns estudos pré-clínicos demonstraram que canabinoides, como o CDB, aumentam a eficácia de agentes quimioterápicos convencionais, como a cisplatina. Também a combinação de canabinoides com terapias com lapatinibe, um inibidor da tirosina cinase, pode potenciar os efeitos antitumorais. Observou-se ainda que a administração de  $\Delta^9$ -THC combinada com radioterapia induziu níveis mais elevados de autofagia e apoptose em células cancerígenas (Voicu et al., 2023).

Como mostra a tabela 2, os estudos realizados *in vitro* demonstraram a ação anticancerígena do CDB e do  $\Delta^9$ -THC em linhas celulares de cancro de cabeça e pescoço, bem como de cancro oral. O recente estudo realizado por Blal et al. (2023) teve por objetivo investigar o efeito citotóxico de extratos de canábis do tipo CBD descarboxilados em linhas celulares de carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço (Scc4, Scc9, Scc25, Cal27). Os resultados mostraram que os extratos induziram morte celular apoptótica em todas as linhas estudadas, sendo este efeito dependente da concentração. Além disso, verificou-se que o efeito citotóxico dos extratos foi seletivo para células tumorais, já que concentrações semelhantes não induziram apoptose em fibroblastos.

São necessários mais estudos em modelos *ex-vivo* de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e *in vivo* para comparar os efeitos locais e sistêmicos do extrato de cânabis rico em CBD. É importante mencionar que já se encontra em desenvolvimento uma formulação tópica mucoadesiva para a aplicação futura de extratos de cânabis e/ou de canabinoides isolados na lesão cancerígena da mucosa oral (Blal et al., 2023).

O CBD, em particular, pode ser muito benéfico no tratamento do cancro pois, além do seu potencial como agente antineoplásico primário ou adjuvante, possui efeitos paliativos. Um efeito secundário frequente da quimioterapia e da radioterapia é a mucosite oral. Apesar da escassez de pesquisas, as propriedades antioxidantes do CBD advogam que este possa ser usado para reduzir o stress oxidativo associado à mucosite oral. Além disso, os efeitos colaterais mais perturbadores experienciados pelos doentes oncológicos em tratamento são náuseas e vômitos. Isto pode levar a graves consequências na boca, pois a acidez do suco gástrico favorece a alteração da microbiota oral, com inflamação da mucosa e também erosão do esmalte dentário. Os vômitos e as náuseas continuam a ser particularmente difíceis de controlar com as terapias atuais, destacando a necessidade de abordagens substitutas. Neste cenário, o CBD provou ser eficaz na redução de náuseas e vômitos, como antiemético, podendo atenuar todos os efeitos adversos que acometem a cavidade oral (Bellocchio et al., 2023). A este respeito, o *National Cancer Institute* dos Estados Unidos da América reconheceu o potencial terapêutico da *Cannabis sativa*, particularmente do  $\Delta^9$ -THC e do CBD, no alívio de vários sintomas associados ao cancro, incluindo dor, perda de apetite, náuseas e ansiedade (Voicu et al., 2023).

Tabela 2. Efeitos farmacológicos dos canabinoides com potencial aplicação na Medicina Dentária.

Potencial terapêutico	Estudo	Canabinoide	Apresentação	Modelo	Resultados	Primeiro autor, Ano
Ação antimicrobiana	<i>In vitro</i>	CDB e CBG	Colutório bucal contendo CBD e CBG (<1%)	Bactérias cultiváveis totais (aeróbicas) de amostras de placa dentária	Eficácia bactericida do colutório semelhante à da clorexidina 0,2%	Vasudevan, 2020
Ação anticariogénica	<i>In vitro</i>	CDB	Solução a 0,25-10 µg/ml	Cultura de <i>Streptococcus mutans</i>	Forte efeito inibidor do CBD contra bactérias cariogénicas	Barak, 2022
Recobrimento pulpar	<i>In vitro</i>	CDB	Solução 0,1-100 µM por 24, 48 e 72 horas	Células da polpa dentária humana	O CDB usado em baixas concentrações induz a proliferação de HDPCs	Qi, 2021
Recobrimento pulpar	<i>In vitro</i>	$\Delta^9$ -THC	Solução 0,1-100 µM por 24, 48 e 72 horas	Células da polpa dentária humana	O $\Delta^9$ -THC induz a proliferação de HDPCs e é seguro para recobrimento pulpar	Qi, 2021
Terapia oral	<i>In vivo</i>	CDB	Solução injetável 5-10 mg/kg	60 ratos com úlceras orais	As lesões tratadas com CBD exibiram pontuações inflamatórias significativamente menores do que as do grupo controlo	Klein, 2018
Terapia oral	<i>In vivo</i>	CDB	Solução a 0,1% para uso tópico	Úlcera aftosa recorrente em indivíduos saudáveis	O CBD reduziu o tamanho da úlcera e acelerou a cicatrização; efeitos anti-inflamatórios na fase	Umpreecha, 2023

Potenciais aplicações terapêuticas dos canabinoides em Medicina Dentária: revisão crítica da literatura

Potencial terapêutico	Estudo	Canabinoide	Apresentação	Modelo	Resultados	Primeiro autor, Ano
					inicial e efeito analgésico na fase tardia	
Terapia periodontal	<i>In vitro</i>	CDB, CBN, $\Delta^9$ -THC	Solução 1,0-10 $\mu$ g/ml	Monócitos humanos e células epiteliais expostas a bactérias patogênicas orais <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Filifactor alocis</i> e <i>Treponema denticola</i>	Os canabinoides inibiram o crescimento de <i>P. gingivalis</i> e <i>F. alocis</i> . No entanto, a <i>T. denticola</i> foi resistente a todas as concentrações testadas	Gu, 2019
Terapia periodontal	<i>In vivo</i>	HU-308	Solução 500 ng/ml para uso tópico	Ratos com periodontite induzida por lipopolissacarídeo	O HU-308 demonstrou efeitos anti-inflamatórios, osteoprotetores e pró-homeostáticos em tecidos orais de ratos com periodontite	Ossola, 2016
Terapia periodontal	<i>In vitro</i>	CDB	Solução 5 $\mu$ M por 24h	Células-tronco mesenquimais gengivais humanas	O CBD pode influenciar o perfil de expressão, melhorando o potencial terapêutico das GMSCs	Scionti, 2016
Terapia periodontal	<i>In vivo</i>	CDB	Solução injetável 5 mg/kg	Ratos com doença periodontal induzida por ligadura	O CBD pode ser útil para controlar a reabsorção óssea durante a progressão da periodontite	Napimoga, 2009
Regeneração óssea	<i>In vitro</i>	CDB	Solução 0,75 $\mu$ M	Células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária, papila apical	O CBD pode ser útil para regeneração óssea	Petrescu, 2020

Potencial terapêutico	Estudo	Canabinoide	Apresentação	Modelo	Resultados	Primeiro autor, Ano
				e fólculo dentário colhidas de terceiros molares		
Distúrbio temporomandibular	<i>In vivo</i>	CDB	Formulação com 20% CDB	60 pacientes com DTM	Redução significativa da atividade EMG do músculo masseter	Nitecka-Buchta, 2019
Síndrome da boca ardente	<i>In vivo</i>	CDB e $\Delta^9$ -THC	Solução de $\Delta^9$ -THC a 6,3% e CBD a 8%	Pacientes com SBA	Os pacientes apresentaram uma melhoria estatisticamente significativa em termos de remissão clínica dos sintomas orais	Gambino, 2021
Ação anti-tumoral	<i>In vitro</i>	Extrato de canábis	Extrato de canábis com CBD 1-10 $\mu$ g/mL	Linhas celulares de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (Scc4, Scc9, Scc25, Cal27)	O CBD descarboxilado induziu a morte de células cancerígenas de todas as linhas testadas	Blal et al., 2023
Ação anti-tumoral	<i>In vitro</i>	$\Delta^9$ -THC e $\Delta^8$ -THC	Solução 10 e 20 $\mu$ M	Linha celular de carcinoma oral (Ca9-22)	Inibição da proliferação de células Ca9-22 através de vários mecanismos, incluindo apoptose, autofagia e stress oxidativo	Semlali, 2021

Abreviaturas: CBD, Canabidiol; DTM, Disfunção temporomandibular; EMG, Eletromiográfica; GMSCs, Células tronco mesenquimais gengivais; HDPCs, Células da polpa dentária humana; SBA, Síndrome da boca ardente; THC, Tetrahydrocannabinol

## 2.7 Patentes contendo canabinoides para aplicação em medicina dentária

Como já referido nos tópicos anteriores, os canabinoides possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, analgésicas, anticancerígenas e ansiolíticas. Estas propriedades, juntamente com a descoberta de que os recetores canabinoides também estão distribuídos na cavidade oral, tem vindo a suscitar um interesse crescente por formulações farmacêuticas alternativas baseadas em canabinoides para a manutenção da saúde oral e/ou tratamento de doenças orais.

A Tabela 3 apresenta as patentes que foram identificadas como relevantes mediante uma pesquisa efetuada na base de dados PATENTSCOPE<sup>®</sup> da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO). Para essa pesquisa usaram-se as seguintes palavras-chave: (*cannabis OR cannabinoids*) AND (*oral health OR caries OR oral care OR dental care OR mouth*).

Tabela 3. Patentes contendo canábis e/ou canabinoides para aplicação em medicina dentária (disponível em: <https://www.wipo.int/patentscope/en/>)

Nº patente	Ano/ País	Título da patente	Formulação	Aplicação terapêutica
1020120133135	2011/ Coreia	Composição contendo extrato de canábis para prevenção ou tratamento da cárie dentária	Pasta de dentes contendo extrato de <i>Cannabis sativa</i> a 0,01-50% em peso	• Prevenção ou tratamento da cárie
2559774	2018/ Reino Unido	Formulações de canabinoides orais	CBD, CBDV, CBC, CBDA, individualmente ou combinados, 0,5 a 50 mg/mL	• Higiene oral
20200222361	2018/ EUA	Canábis e seus derivados para o tratamento da dor e inflamação associadas à polpa dentária e regeneração óssea relacionada com defeitos ósseos dentários da mandíbula	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> e seus derivados (THC, CBD) - 0,1 ml de CBD 25% ou CBD 25% e 1% THC	• Tratamento da inflamação/infeção da polpa dentária • Regeneração óssea
20190076349	2019/ EUA	Composição de cuidado oral contendo um canabinoide	Pasta de dente, pó ou solução para colutório	• Higiene oral

Nº patente	Ano/ País	Título da patente	Formulação	Aplicação terapêutica
			bucal contendo CBD e/ou CBG a 0,1-0,5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia oral incluindo periimplantite, periodontite, mucosite oral e dor dentária</li> </ul>
WO2019239357	2019/ EUA	Dispositivo de cuidados dentários contendo canábis e seu uso	Administração tópica; pode ser aplicada nos dentes, palato, língua e mucosa, Formas ácidas e/ou descarboxiladas de THC, CBD, THCV, CBDV, CBG, CBC e CBN, CBL, CBGV e combinações dos mesmos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamação/infeção gengival;</li> <li>• Doença periodontal necrosante;</li> <li>• Úlceras e feridas</li> </ul>
US20200163746	2019/ EUA	Curativo odontológico pós-operatório com infusão de canabinoide	Bolsa para curativo dentário para local cirúrgico oral.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promover a hemostasia, reduzir a inflamação, aliviar a dor e diminuir a incidência de infecção associada a procedimentos cirúrgicos odontológicos</li> </ul>
109939033	2019/ China	Colutório bucal contendo canabinoide e método de preparação de colutório bucal	Colutório contendo em massa, 20-60% de CBD e 5-20% de CBDV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene oral</li> </ul>
109939014	2019/ China	Renovador de hálito contendo canabinoide	Spray ou membrana oral contendo 20-60% de CBD, 5-20% de CBDV e 1-5% de CBN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene oral</li> <li>• Halitose</li> <li>• Alívio da dor associada a úlceras dentárias e outras doenças orais</li> </ul>
109528583	2019/ China	Colutório bucal para prevenção de microrganismos, anti-inflamatório e analgésico, e método de preparação do mesmo	Colutório contendo extrato de flor e folha de <i>Cannabis sativa</i> a 0,01-10% e extrato de flor fresca 0,01-10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimicrobiano</li> <li>• Anti-inflamatório</li> <li>• Analgésico</li> </ul>

Nº patente	Ano/ País	Título da patente	Formulação	Aplicação terapêutica
RU0002738847	2020/ Rússia	Composições de cuidados bucais e métodos para utilização das mesmas	Colutório contendo óleo de sementes de canábis a 0,8-1,2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aliviar a sensação de boca seca</li> <li>• Aumentar a hidratação de tecidos orais</li> </ul>
WO2021124316	2021/ Canadá	Linhas e extratos de <i>Cannabis sativa</i> de alto teor em CBD com potência anti-inflamatória para a saúde oral e integral	Extrato de canábis com alto teor em CBD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento da inflamação de tecidos orais (gingivite, periodontite, estomatite, entre outros)</li> </ul>
US20210244653	2021/ EUA	Combinação de canábis, seus derivados e aditivos em composições de higiene bucal	Gel ou pasta contendo CBD, CBG ou CBC a 0,1-60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene oral</li> </ul>

Abreviaturas: CBC, canabicromeno; CBD, canabidiol; CBDV, canabidivarina; CBG, canabigerol; CBGV, canabigerivarina; CBL, canabiciolol; CBN, canabinol; EUA, Estados Unidos da América; THC, tetrahydrocanabinol; THCV, tetrahydrocanabivarina

### III. DISCUSSÃO

No campo da higiene oral, assiste-se atualmente a uma mudança de paradigma em direção a produtos alternativos naturais, que decorre da preocupação com a crescente resistência aos antimicrobianos sintéticos e os possíveis efeitos adversos dos agentes químicos. Em linha com esta abordagem, existe atualmente uma vasta gama de produtos orais à base de cânabis no mercado, que incluem comprimidos e cápsulas de CBD, tinturas e óleo de CBD, pastas de dentes com CBD, sprays orais de CBD, colutórios bucais com CBD, gomas de mascar com CBD e até obturações dentárias com CBD. Estes produtos são usados principalmente como analgésicos para aliviar dores de dente e gengiva, e como agentes antimicrobianos e antissépticos para manter a higiene bucal e agentes anti-inflamatórios para controlar a inflamação das gengivas (Lowe et al., 2021).

Existe uma riqueza de evidências de alta qualidade que respaldam o uso medicinal de produtos à base de cânabis. Os resultados das pesquisas realizadas até ao momento sugerem que os canabinoides são uma alternativa promissora na medicina dentária principalmente no controle de placa bacteriana/prevenção de cárie e doenças periodontais devido à ação antimicrobiana, anti-inflamatória, pro-homeostática já bem descritas. Essas descobertas têm implicações significativas na prática clínica, uma vez que a cárie e as doenças periodontais são prevalentes na nossa sociedade e representam desafios comuns na prática médico-dentária. A cânabis também tem sido apontada como uma alternativa no controlo da dor orofacial e DTM devido principalmente à modulação de neurotransmissores e ação anti-inflamatória. Esta aplicação é corroborada pelo estudo clínico, randomizado, controlado com placebo, publicado muito recentemente (fora do intervalo temporal da pesquisa realizada para o presente trabalho), que avaliou a eficácia analgésica de duas doses orais de CBD (10 e 20 mg/kg) em pacientes com dor de dentes aguda. Os pacientes do estudo referiram alívio da dor ao fim de 15 minutos e 30 minutos para as doses de 10 e 20 mg/kg respetivamente. Este ensaio clínico é o primeiro a fornecer evidências de que o CBD oral pode ser um analgésico eficaz e seguro para dores dentárias agudas. Além disso, os canabinoides poderão ser uma opção para reduzir a ansiedade e melhorar a experiência do paciente durante os tratamentos dentários. Os estudos que exploram o potencial da cânabis no tratamento do cancro oral/cabeça e pescoço são ainda muito limitados, no entanto, o seu potencial antiemético e no alívio da mucosite oral tem sido utilizado nestes pacientes.

A investigação em torno dos efeitos terapêuticos dos canabinoides na saúde oral é claramente demonstrada pelo crescente número de patentes à base de canábis e/ou canabinoides registadas ao longo dos últimos anos. Essas patentes envolvem maioritariamente composições para a higiene oral (por exemplo, pasta de dentes, fio dental, colutório), tratamento da cárie, terapia periodontal, reparação de lesões, estimulação da regeneração óssea e tratamento da xerostomia. Algumas patentes referem-se também ao alívio da halitose, tratamento da dor associada a úlceras e ação anti-inflamatória e antifúngica. Essas patentes representam uma inovação significativa, em que os médicos dentistas têm acesso a uma variedade de opções terapêuticas para oferecer aos pacientes, diversificando os tratamentos disponíveis e respondendo de forma mais eficaz às necessidades individuais de cada um.

No entanto, apesar da miríade de produtos orais existentes à base de canabinoides, a literatura científica sobre a eficácia, segurança e qualidade destes produtos farmacêuticos é ainda limitada. Paralelamente, o quadro regulamentar que rege estes produtos e a sua utilização também se encontra numa fase inicial de desenvolvimento. Assim, os pacientes devem ser orientados a procurar aconselhamento médico profissional antes de usar produtos orais à base de canabinoides.

Como referido, os canabinoides são extensivamente metabolizados no fígado pelo sistema citocromo P450, o que leva a que vários medicamentos afetem o metabolismo dos canabinoides ou os canabinoides possam, eles próprios, afetar o metabolismo de outros medicamentos (Coelho et al., 2023). Desta forma, os profissionais de saúde devem estar atentos a potenciais interações que podem surgir quando o paciente faz uso de produtos à base de canábis concomitantemente com outros medicamentos frequentemente utilizados ou prescritos na área da medicina dentária, como os agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anestésicos locais, agentes antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivirais), corticosteroides e agentes ansiolíticos/sedativos (Abidi et al., 2022). O perfil de segurança, a tolerância e os eventos adversos associados ao uso dos canabinoides podem variar significativamente entre os pacientes com base em vários fatores, incluindo, entre outros, o tipo de canabinoide utilizado, dosagem e frequência, duração do uso e comorbidades que podem necessitar de tratamento adicional (Votrubec et al., 2022).

A canábis é uma planta impressionantemente complexa, contendo mais de 100 canabinoides, além de vários terpenos e flavonoides. A compreensão dos seus efeitos é dificultada pela atividade dos canabinoides em numerosos recetores (Voicu et al., 2023). As atuais limitações do conhecimento clínico sobre a canábis resultam em grande parte do conhecimento incompleto sobre as complexas atividades biológicas dos fitocannabinoides e dos poucos estudos clínicos realizados até ao momento. Este é o maior desafio enfrentado na atualidade, a escassez de estudos clínicos robustos que validem e ampliem as aplicações terapêuticas dos canabinoides. Embora os estudos *in vitro* e *in vivo* tenham fornecido perspectivas valiosas sobre o potencial terapêutico dos canabinoides na medicina dentária, é essencial realizar pesquisas clínicas em larga escala para confirmar a eficácia e a segurança desses tratamentos para os pacientes. Além disso, mesmo entre os estudos existentes, há algumas limitações importantes que precisam ser consideradas. Um dos principais problemas é a falta de padronização nos métodos de estudo, incluindo variações nas dosagens de canabinoides e diversidade de obtenção dos compostos canabinoides, diferentes modelos experimentais e protocolos de avaliação heterogêneos. Essas inconsistências dificultam a comparação entre os resultados dos estudos e podem afetar a interpretação dos dados.

Outros possíveis desafios a citar são: o acesso científico limitado aos produtos à base da planta da canábis, a falta de testes atuais de consumo devido aos regulamentos e políticas, e o preconceito em relação à canábis, resultando em dados disponíveis limitados (Abidi et al., 2022). O estigma social é um fator limitante significativo associado ao uso medicinal da canábis e seus derivados. Apesar do crescente reconhecimento de suas propriedades terapêuticas, muitos cidadãos ainda têm preconceitos enraizados em relação ao uso da canábis na medicina, o que pode afetar a aceitação e a adesão dos pacientes aos tratamentos à base de canabinoides na medicina dentária. O estigma social pode-se manifestar de diferentes maneiras, desde o julgamento por parte da sociedade até a resistência por parte de profissionais de saúde em prescrever ou recomendar tratamentos com canabinoides. Isso pode criar barreiras significativas no acesso dos pacientes a terapias potencialmente benéficas e resultar num subaproveitamento desses recursos terapêuticos. O estigma social também pode influenciar a qualidade da pesquisa e a disponibilidade de financiamento para estudos clínicos sobre canabinoides na medicina dentária. O receio de associação com o uso recreativo da canábis pode desencorajar instituições acadêmicas e agências de financiamento a investir em pesquisas nessa área,

limitando assim o progresso científico e a compreensão dos benefícios terapêuticos dos canabinoides.

#### IV. CONCLUSÃO

A presença de recetores canabinoides na região orofacial e o funcionamento do sistema endocanabinoide oferecem oportunidades únicas para o desenvolvimento de novas abordagens na medicina dentária. O presente trabalho demonstrou que os canabinoides podem ter aplicações terapêuticas significativas em Medicina Dentária, destacando-se as seguintes:

- (1) Higiene oral. Os estudos *in vitro* demonstraram que colutórios bucais contendo canabinoides, como o CBD, apresentam eficácia bactericida semelhante à da clorexidina. Isso sugere o potencial dos canabinoides no controle da placa bacteriana e na prevenção de doenças periodontais;
- (2) Prevenção e tratamento da cárie. O CBD possui ação anticariogénica ao inibir o crescimento de *Streptococcus mutans*, indicando que os canabinoides podem desempenhar um papel na prevenção e tratamento da cárie, uma das doenças bucais mais comuns em todo o mundo;
- (3) Terapia periodontal. Os fitocannabinoides, como o CBD, e os canabinoides sintéticos demonstraram efeitos anti-inflamatórios, osteoprotectores e pró-homeostáticos em modelos *in vivo* e *in vitro* de periodontite. Isso sugere que os canabinoides podem ser úteis no controle da inflamação e na promoção da saúde periodontal;
- (4) Recobrimento pulpar. Estudos *in vitro* demonstraram que o CBD e o THC induzem de forma segura e eficaz as células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária que promovem a regeneração tecidual. Isso sugere o potencial dos canabinoides no tratamento de lesões pulpares e na promoção da regeneração óssea em procedimentos endodônticos;
- (5) Analgesia orofacial. Estudos em humanos sugerem que os canabinoides podem proporcionar o alívio da dor associada à SBA e podem ajudar a reduzir a dor e a inflamação associadas à DTM, além de modular a resposta ao stress e melhorar a função mastigatória;
- (6) Tratamento do cancro oral/cabeça e pescoço. O  $\Delta^9$ -THC e o CBD demonstraram induzir morte celular em linhas celulares estabelecidas de cancro oral/cabeça e pescoço, o que sugere a sua potencial aplicação como terapia alternativa ou coadjuvante;

- (7) Ansiedade dentária. O CBD é conhecido por suas propriedades ansiolíticas e relaxantes. Estudos preliminares sugerem que pode ser eficaz na redução da ansiedade associada à consulta de medicina dentária.

Ao investigar as patentes de formulações contendo canábis e/ou canabinoides para aplicação em medicina dentária, foi possível constatar uma crescente atividade nesse campo, indicando um interesse significativo da comunidade científica e da indústria no desenvolvimento de novas terapias e produtos contendo canabinoides para o tratamento de condições orais.

Conclui-se assim que é fundamental a constante atualização dos profissionais da saúde, como os médicos dentistas, sobre os avanços neste domínio e a aprovação de novos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, a fim de maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos para os pacientes.

Como sugestões para estudos futuros, enfatiza-se a necessidade de mais ensaios clínicos controlados para validar a eficácia e a segurança dos tratamentos à base de canabinoides em pacientes humanos. Além disso, é de extrema importância aprofundar os conhecimentos sobre os mecanismos de ação dos canabinoides na região orofacial, bem como explorar novas formulações e vias de administração para otimizar a eficácia dos tratamentos. Também a educação pública sobre os benefícios terapêuticos da canábis, juntamente com o combate ao estigma social do uso da planta, são passos essenciais para promover uma aceitação mais ampla e uma integração eficaz da canábis medicinal na prática médico-dentária.

## V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abidi, A.H. et al. (2022). A critical review of cannabis in medicine and dentistry: A look back and the path forward, *Clinical and Experimental Dental Research*, 8(3), pp. 613-631.
- Barak, T. et al. (2022). Anti-Bacterial Effect of Cannabidiol against the Cariogenic *Streptococcus mutans* Bacterium: An In Vitro Study, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), pp. 15878.
- Bellocchio, L. et al. (2021). Cannabinoids drugs and oral health—from recreational side-effects to medicinal purposes: A systematic review, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), pp. 8329.
- Bellocchio, L. et al. (2023). Cannabidiol for Oral Health: A New Promising Therapeutical Tool in Dentistry, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), pp. 9693.
- Blake, D.R. et al. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis, *Rheumatology*, 45(1), pp. 50-2.
- Blal, K. et al. (2023). The Effect of Cannabis Plant Extracts on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and the Quest for Cannabis-Based Personalized Therapy, *Cancers*, 15(2), pp. 497.
- Bloch, M.H. et al. (2021). A Phase-2 Pilot Study of a Therapeutic Combination of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and Palmitoylethanolamide for Adults With Tourette's Syndrome, *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 33(4), pp. 328-336.
- Bow, E.W. e Rimoldi, J.M. (2016). The Structure-Function Relationships of Classical Cannabinoids: CB1/CB2 Modulation. *Perspect Medicin Chem*, 8, pp. 17-39.
- Caputo, M.P. et al. (2021). Medical Cannabis as Adjunctive Therapy for Head and Neck, *Cureus*, 13(9), pp. e18396.
- Carmona Rendón, Y. et al. (2023). Cannabinoids in Periodontology: Where Are We Now?, *Antibiotics*, 12(12), pp. 1687.
- Chrepa, V. et al. (2024). Cannabidiol as an Alternative Analgesic for Acute Dental Pain, *Journal of Dentistry Res*, 103(3), pp. 235-242.
- Coelho, M.P. et al. (2023). The current role of cannabis and cannabinoids in health: A comprehensive review of their therapeutic potential, *Life Sciences*, 329, pp. 121838.
- Cooper, D.L., Stephan, R. e Maygar C.W. (2021). Dental Anxiety Management by Full Spectrum CBD Formulations: Dual Dosing (AM/PM) Protocol in A Real-World Setting, *Clinics in Medicine*, 3(2), pp. 1038.
- David, C. et al. (2022). Cannabidiol in Dentistry: A Scoping Review, *Dentistry Journal*, 10(10), pp. 193.

D'Souza, D.C., et al. (2009). Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans, *Psychopharmacology*, 202(4), pp. 569–578.

Fonseca, B.M. et al. (2019). Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais, *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 11, pp. 21-31.

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

Gu, Z. et al. (2019). Marijuana-Derived Cannabinoids Trigger a CB2/PI3K Axis of Suppression of the Innate Response to Oral Pathogens, *Frontiers in Immunology*, 10, pp. 2288.

Health Canada (2018). Information for Health Care Professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Dried or fresh plant and oil administration by ingestion or other means. Psychoactive agent. [Em linha]. Disponível em <<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-eng.pdf>>. [Consultado em 12/04/2024].

INFARMED (2019). Deliberação N.º 11/CD/2019. [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>>. [Consultado em 15/10/2023].

INFARMED. (2024). Lista dos PAP (Programa de acesso precoce a medicamentos). [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>>. [Consultado em 15/10/2023].

Klein, M. et al. (2018). Effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, on oral wound healing process in rats: Clinical and histological evaluation, *Phytotherapy Research*, 32(11), pp. 2275-2281.

Laks, E.Y., et al. (2023). Non-Psychoactive Cannabinoid Modulation of Nociception and Inflammation Associated with a Rat Model of Pulpitis, *Biomolecules*, 13(5), pp. 846.

Liu, C. et al. (2020). The effects of cannabis use on oral health, *Oral Diseases*, 26(7), pp. 1366-1374.

Lowe, H. et al. (2021). The current and potential application of medicinal cannabis products in dentistry, *Dentistry Journal*, 9(9), pp. 106.

Lucas, C.J. et al. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), pp. 2477-2482.

Moriconi, A. et al. (2010). GPR55: Current knowledge and future perspectives of a purported "Type-3" cannabinoid receptor, *Current Medicinal Chemistry*, 17(14), pp. 1411-1429.

Nabbout, R., e Thiele, E.A. (2020). The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials, *Epileptic Disorders*, 22(S1), pp. 23-28.

Napimoga, M.H. et al. (2009). Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats, *International Immunopharmacology*, 9(2), pp. 216-222.

Navarro-Saiz, L. et al. (2022). Immune challenges upregulate the expression of cannabinoid receptors in cultured human odontoblasts and gingival fibroblasts, *Acta Odontológica Latinoamericana*, 35(2), pp. 80-89.

Nitecka-Buchta, A. et al. (2019). Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patients with TMD: A randomized, double-blind trial, *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), pp. 1886.

OPCM (2023). Observatório Português de Canábis Medicinal. Disponível em <<https://opcm.pt/canabis-medicinal-aprovada/>> [Consultado em 20/11/2023].

Ossola, C.A. et al. (2016). Anti-Inflammatory and Osteoprotective Effects of Cannabinoid-2 Receptor Agonist HU-308 in a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Periodontitis, *Journal of Periodontology*, 87(6), pp. 725-34.

Ożarowski, M. et al. (2021). Cannabidiol in neurological and neoplastic diseases: Latest developments on the molecular mechanism of action, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), pp. 4294.

Özdemir, B. et al. (2014). Endocannabinoids and inflammatory response in periodontal ligament cells, *PLoS One*, 9(9), pp. e107407.

Pereira, S.R. et al. (2022). Recent advances in the understanding of the aetiology and therapeutic strategies in burning mouth syndrome: Focus on the actions of cannabinoids, *European Journal of Neuroscience*, 55(4), pp. 1032-1050.

Philpott, H.T., O'Brien, M. e McDougall, J.J. (2017). Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis, *Pain*, 158(12), pp. 2442-2451.

Polidoro, G. et al. (2021) Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(8), pp. 679-691.

Porcella, A., et al. (2001). The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies, *European Journal of Neuroscience*, 13(2), pp. 409-412.

Prestifilippo, J.P. et al. (2006). Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid receptors, *Experimental Biology and Medicine*, 231(8), pp. 1421-9.

Qi, X., et al. (2021a). Evaluation of Cannabinoids on the Odonto/Osteogenesis in Human Dental Pulp Cells In Vitro, *Journal of Endodontics*, 47(3), pp. 444-450.

Qi, X., et al. (2021b). Investigation of in vitro odonto/osteogenic capacity of cannabidiol on human dental pulp cell, *Journal of Dentistry*, 109, pp. 103673.

Que, K. et al. (2017). Expression of Cannabinoid Type 1 Receptors in Human Odontoblast Cells, *Journal of Endodontics*, 43(2), pp. 283-288.

Seltzer, E.S. et al. (2020) Cannabidiol (CBD) as a promising anti-cancer drug, *Cancers*, 12(11), pp. 3203.

Semlali, A. et al. (2021). Effects of tetrahydrocannabinols on human oral cancer cell proliferation, apoptosis, autophagy, oxidative stress, and DNA damage, *Archives of Oral Biology*, 129, pp. 105200.

Skrabek, R.Q. et al. (2008). Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia, *Journal of Pain*, 9(2), pp. 164-173.

Stahl, V. e Vasudevan, K. (2020) Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental Plaque: A Preliminary Observation, *Cureus*, 12(1), pp. e6809.

Stinchcomb, A.L., et al. (2004). Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol, *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 56(3), 291-297.

Tsumura, M. et al. (2012). TRPV1-mediated calcium signal couples with cannabinoid receptors and sodium-calcium exchangers in rat odontoblasts, *Cell Calcium*, 52(2), pp. 124-136.

Umpreecha, C. et al. (2023). Efficacy and safety of topical 0.1% cannabidiol for managing recurrent aphthous ulcers: a randomized controlled trial, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), pp. 57.

Vasudevan, K. e Stahl, V. (2020). Cannabinoids infused mouthwash products are as effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in dental plaque samples, *Journal of Cannabis Research*, 2(1), pp. 20.

Velasco, L., et al. (2001).  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol increases nerve growth factor production by prostate PC-3 cells: Involvement of CB1 cannabinoid receptor and Raf-1, *European Journal of Biochemistry*, 268(3), pp. 531-535.

Voicu, V. et al. (2023). Cannabinoids in Medicine: A Multifaceted Exploration of Types, Therapeutic Applications, and Emerging Opportunities in Neurodegenerative Diseases and Cancer Therapy, *Biomolecules*, 13(9), pp. 1388.

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

Wiese, B., e Wilson-Poe, A. R. (2018). Emerging evidence for cannabis' role in opioid use disorder, *Cannabis and Cannabinoid Research* ,3(1), pp. 179-189.

WIPO (2023). World Intellectual Property Organization Disponível em <<https://www.wipo.int/patentscope/en/>>. [Consultado em 20/12/2023].

Whiting, P.F. et al. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis, *Journal of the American Medical Association*, 313(24), pp. 2456-2473.

Xu, J. Y., e Chen, C. (2015). Endocannabinoids in synaptic plasticity and neuroprotection, *Neuroscientist*, 21 (2), pp. 152-168.