

DOI: 10.58731/2965-0771.2024.50

**CANABINOIDES NA ENDODONTIA: HISTÓRICO, ATUALIDADES E  
PERSPECTIVAS**

*CANNABINOIDS IN ENDODONTICS: HISTORY, UPDATES AND PERSPECTIVES*

**Luana Taques**

CD, Mestre em Ciências da Saúde e Especializanda em Endodontia

Instituição: Instituto Educacional das Américas - IOA

Endereço: Ponta Grossa, Paraná, Brasil

E-mail: [taqueslua@gmail.com](mailto:taqueslua@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7738-7387>

**Murilo Martins Borges**

CD, Professor Doutor em Clínica Integrada

Instituição: Instituto Educacional das Américas - IOA

Endereço: Ponta Grossa, Paraná, Brasil

E-mail: [mmborges1989@gmail.com](mailto:mmborges1989@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-4986-9790>

**Daniel Sponholz Farah**

CD, Professor Doutorando em Clínica Integrada

Instituição: Instituto Educacional das Américas - IOA

Endereço: Ponta Grossa, Paraná, Brasil

E-mail: [dfarhat91@gmail.com](mailto:dfarhat91@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5543-1914>

**Camila Maggi Maia Silveira**

CD, Professora Doutora em Endodontia

Instituição: Instituto Educacional das Américas - IOA

Endereço: Ponta Grossa, Paraná, Brasil

E-mail: [cmaiasilveira@gmail.com](mailto:cmaiasilveira@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9492-8605>

**Juliana Larocca de Geus**

CD, Professora Doutora em Dentística

Instituição: Instituto Educacional das Américas - IOA

Endereço: Ponta Grossa, Paraná, Brasil

E-mail: [ju\\_degeus@hotmail.com](mailto:ju_degeus@hotmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9633-0474>

**Bruno Henrique de Moraes**

Farmacêutico, Mestre em Ciências Farmacêuticas

Instituição: UNICENTRO

Endereço: Guarapuava, Paraná, Brasil

E-mail: [brunohm.gtba@gmail.com](mailto:brunohm.gtba@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-2727-8328>

*Submetido em 20 de abril de 2024*

*Aceito para publicação em 28 de maio de 2024*

*Publicado em 11 de novembro de 2024*

## RESUMO

A utilização da cannabis tem despertado interesse crescente na comunidade médica e odontológica devido as suas potenciais propriedades em saúde. Nesta revisão, investigamos a literatura científica atual para levantar dados a respeito das possibilidades de uso dos canabinoides na endodontia. Realizou-se uma pesquisa abrangente em bases de dados científicos - PubMed, LILACS e Scopus, sendo os artigos recuperados por meio da busca por palavras-chave e também consultada a literatura cinzenta em sites como Google Scholar e no repositório de Teses e Dissertações da CAPES. Foram incluídos estudos que investigaram os efeitos da cannabis e seus derivados no contexto endodôntico, independente da metodologia utilizada. Os resultados demonstram consistentemente que os canabinoides tem um potencial significativo para ser um medicamento aliado no sucesso da endodontia; as principais frentes de investigação encontradas foram o controle da dor, no metabolismo ósseo, na proteção do complexo dentino-pulpar e na desinfecção do sistema de canais radiculares. Embora os resultados sejam promissores, é importante reconhecer as limitações dos estudos disponíveis, incluindo a heterogeneidade das formulações de cannabis utilizadas, a falta de padronização nos protocolos de administração e a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos de ação e os efeitos a longo prazo dos canabinoides na endodontia.

**Palavras-chave:** Cannabis, Canabinoides, Odontologia, Endodontia, Tratamento do Canal Radicular

## ABSTRACT

The use of cannabis has aroused increasing interest in the medical and dental community due to its potential health properties. In this review, we investigated the current scientific literature to collect data regarding the possibilities of using cannabinoids in endodontics. A comprehensive search was carried out in scientific databases - PubMed, LILACS and Scopus, with articles being retrieved through keyword search and gray literature also consulted on sites such as GoogleScholar and the CAPES Theses and Dissertations repository. Studies that investigated the effects of cannabis and its derivatives in the endodontic context were included, regardless of the methodology used. The results consistently demonstrate that cannabinoids have significant potential to be an ally in the success of endodontics; The main research fronts found were pain control, bone metabolism, protection of the dentin-pulp complex and disinfection of the root canal system. Although the results are promising, it is important to recognize the limitations of available studies, including the heterogeneity of cannabis formulations used, the lack of standardization in administration protocols, and the need for further research to elucidate mechanisms of action and long-term effects. of cannabinoids in endodontics.

**Keywords:** Cannabis, Cannabinoids, Dentistry, Endodontics, Root Canal Treatment

## INTRODUÇÃO

A maconha tem sido objeto de estudo desde os anos 60 e recentemente vem ganhando espaço no mundo científico devido à descoberta da importância do sistema endocanabinoide (SEC) na homeostase corporal. A presença de componentes do SEC por todo o organismo, inclusive no sistema estomatognático, trouxe à luz uma área de lacuna na fisiopatologia de diferentes processos do corpo humano, abrindo caminho para que se entenda cada vez mais o papel dos endocanabinoides na regulação destes processos<sup>1,2</sup>.

Desde a descoberta dos endocanabinoides em 1988 vem crescendo o conhecimento a respeito do SEC e seus ligantes - endógenos e exógenos - e do quanto esse pode ser o caminho para a criação e otimização de novos fármacos que se mostrem alternativas aos medicamentos alopáticos e aos seus efeitos colaterais. O uso de fitocanabinoides na modulação do SEC precisa ser investigado para que se aproveite ao máximo seus benefícios terapêuticos, já que apresentam poucos efeitos colaterais. Na área odontológica, a cannabis vem sendo utilizada e estudada para casos que envolvem desde a ansiedade pré-tratamento odontológico até o tratamento de doenças de difícil manejo, a exemplo da Síndrome da ardência bucal, passando por diferentes áreas com o a cirurgia, a periodontia e a endodontia<sup>3,4</sup>.

Existem diferentes vertentes que exploram os potenciais da cannabis na odontologia e uma delas é o uso nas doenças da polpa e dos tecidos periapicais. A endodontia pode se beneficiar das propriedades da maconha de diferentes formas: pela sua ação antiinflamatória, analgésica, pela sua característica de estímulo osteogênico e sua capacidade antimicrobiana. O canabidiol (CBD) tem sido visto como um alvo terapêutico na manutenção da vitalidade pulpar, por estimular as células da polpa dental a proliferarem e diferenciarem-se em odontoblastos; também mostra potencial osteoindutivo, sugerindo sua possível utilização na regeneração de tecidos bucais, incluindo osso, dentina e polpa<sup>5,6</sup>. O objetivo dessa revisão narrativa da literatura é apresentar um breve histórico do uso da cannabis medicinal na odontologia com ênfase na endodontia, as atualidades e perspectivas sobre o tema e as principais lacunas científicas para futuras investigações.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura a partir de uma busca ativa de informações nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. Foram adotadas as combinações de palavras-chave retiradas dos descritores em Ciências da Saúde (DeCs) "cannabis AND endodontics" e "cannabinoids AND endodontics", as quais foram utilizadas nas três bases de dados para um levantamento bibliográfico sem limites temporais. Os critérios de inclusão foram trabalhos publicados em inglês, português, espanhol ou francês, com a temática da cannabis no âmbito da endodontia. Os critérios de exclusão envolveram a impossibilidade de acesso aos documentos na íntegra, a qualidade metodológica não ideal dos trabalhos e trabalhos de pesquisa sem conclusão, ainda em andamento.

Inicialmente foram realizadas duas buscas em cada uma das três bases de dados; cada busca com uma das duas combinações de descritores, resultando num montante de estudos inicial de 817 trabalhos. Este número é o total bruto das buscas nas três bases de dados. Após aplicação dos filtros dos critérios de inclusão e exclusão, assim como da eliminação de duplicatas, restaram para análise do texto na íntegra um total de 28 trabalhos, sendo incluídos, no final desta etapa, 24 artigos que falam sobre relações

entre canabinoides e a odontologia. No fim, após a leitura integral dos textos, foram incluídos 12 artigos que tinham como foco o uso da cannabis e seus derivados na área específica da endodontia. Em um segundo momento, para complementar a parte histórica deste trabalho, as referências vieram de buscas específicas nas mesmas bases de dados citadas anteriormente. E como etapa final na busca e seleção de informação, foram incluídos nesta revisão determinados trabalhos que constam nas referências dos artigos alcançados na busca inicial, os quais foram considerados importantes para os autores. O processo de análise para a seleção dos textos foi feito por dois pesquisadores de maneira independente, sendo os resultados de ambos confrontados para que a seleção dos trabalhos ocorresse por consenso; quando isso não foi possível, a opinião de um terceiro avaliador foi solicitada.

## REVISÃO DA LITERATURA

### HISTÓRIA DA CANNABIS MEDICINAL

A maconha é uma planta com potencial terapêutico conhecido há milênios, tendo sido citada na Pen-ts'aoching, a primeira farmacopéia da humanidade, há cerca de 5000 anos. No início da Era Cristã, Hua T'o, que foi o fundador da cirurgia chinesa, anestesiava pacientes durante operações com um composto de cannabis e vinho<sup>7</sup>. Na medicina ocidental a Cannabis despontou no século XIX: em 1839 o médico irlandês Willian B. O'Shaughnessy, após passar um período na Índia, publicou um trabalho que apresentava a maconha ao ocidente, com informações a respeito da planta; este estudo atingiu seu ponto alto de relevância nos anos 1890, havendo nessa época disponibilidade de extratos e tinturas feitas da cannabis<sup>8</sup>.

Porém, a partir da segunda Guerra Mundial em 1915 até os anos 1960, todos os estudos publicados a respeito da cannabis partiram do pressuposto de que ela era uma substância narcótica perigosa<sup>9</sup>, até que em 1961 ela entrou em uma lista de drogas proibidas, determinada na Convenção Única sobre Entorpecentes<sup>10</sup>. Na primeira parte do século XX o uso da maconha na medicina ocidental diminuiu de forma significativa; os motivos, além da proibição, envolveram também a dificuldade na obtenção de resultados consistentes nas pesquisas, visto que as amostras da planta têm diferentes composições de canabinoides<sup>11</sup>.

No ano de 1964 os professores Raphael Mechoulam e Yechiel Gaoni descreveram o THC, um dos principais fitocanabinoides da planta, fato que aumentou muito o interesse em pesquisas científicas na área, pela possibilidade de uso dos constituintes puros<sup>12</sup>. O brasileiro Elisaldo Carlini foi um nome importante nas pesquisas com CBD (outro fitocanabinoide) nos anos 90, na terapêutica da epilepsia. No ano de 1988, 24 anos após a descoberta do THC, Devane e colaboradores caracterizam o receptor canabinoide chamado CB1, e em 1990, Matsuda e colaboradores fizeram a clonagem molecular desse alvo celular. Assim, a pesquisa canábica sobre estrutura e atividade dos canabinoides levou à identificação das principais funções fisiológicas moduladas por esta classe de drogas<sup>13</sup>. Desde então, é crescente o volume de investigações a respeito das funções que o Sistema Endocanabinoide exerce no organismo. Atualmente sabe-se que o potencial terapêutico da cannabis se deve à sua composição complexa de canabinoides e não canabinoides; já foram isolados mais de 500 compostos das plantas de maconha, sendo que destes, 125 são canabinoides. Os constituintes não canabinoides são os flavonóides e terpenos<sup>14</sup>.

### A DESCOBERTA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Os primeiros compostos isolados da cannabis foram o canabidiol (CBD) e o  $\Delta$  9-Tetrahydrocannabinol (THC). O CBD foi isolado pela primeira vez em 1940 e sua estrutura química foi relatada em 1963<sup>15</sup>; como o CBD não tem atividade psicoativa, as pesquisas a seu respeito foram negligenciadas e esse canabinoide foi ofuscado pelo THC. O THC, por sua vez, teve sua estrutura determinada em 1964, pelos professores Gaoni e Mechoulam<sup>16,17</sup>. Raphael Mechoulam desenvolveu pesquisas com a cannabis a partir de 5 quilos da planta advinda de apreensão, que conseguiu com a polícia; ele isolou compostos e testou em macacos aquele que apresentava efeito psicoativo e, posteriormente, testou-o também em voluntários humanos saudáveis, utilizando o composto preparado em um bolo e avaliando as reações apresentadas pelos participantes do estudo. A partir desse experimento, Mechoulam percebeu que a mesma dose de THC tinha diferentes efeitos nas pessoas - algumas apresentaram risos, outras ataques de pânico, outras abertura à discussão, entre outros -. Essa descoberta seminal do professor Mechoulam impulsionou as investigações que culminaram na descoberta do Sistema Endocanabinoide, a partir do estudo de Devane et al (1988), o primeiro a identificar receptores do tipo CB1 no cérebro de ratos e humanos. Devane e colaboradores também isolaram, apenas 4 anos depois, o primeiro endocanabinoide, que é a araquidonoil-etanolamida (AEA), conhecida como anandamida<sup>18</sup>. A partir destas descobertas, fez cada vez mais sentido a longa relação da maconha com os humanos, pois foi demonstrado que o cérebro humano produz o seu próprio canabinoide<sup>19</sup>.

O sistema endocanabinoide (ECS) é um complexo sistema de sinalização cerebral presente em todos os mamíferos, responsável por regular as funções do organismo a nível celular<sup>20</sup>. Ele é formado por três componentes principais: os receptores canabinoides, os ligantes endógenos e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos ligantes. Os receptores canabinoides podem ser clássicos (CB1 e CB2) ou não-clássicos (TRPV1, GPR55 e PPARs); os ligantes canabinoides são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG)<sup>21</sup>. O ECS desempenha um papel central no sistema nervoso em desenvolvimento, enquanto que no sistema nervoso maduro ele modula a atividade e as funções da rede neuronal<sup>20</sup>, desempenhando um papel importante nas funções cognitivas e psicológicas, podendo ser alvo de diferentes compostos terapêuticos<sup>19</sup>. O sistema endocanabinoide é como um maestro que rege diferentes funções celulares e garante que o organismo seja regulado frente a cada mudança. Sendo assim, os receptores canabinoides estão por todo o corpo, inclusive na cavidade bucal.

### USO DA CANNABIS MEDICINAL NA ODONTOLOGIA

A cannabis medicinal na Odontologia tem relatos desde as origens das civilizações e descrição de uso em muitas culturas antigas, tendo sido utilizada para dor dentária, prevenção de lesões cariosas e redução da inflamação periodontal<sup>22</sup>. Após a descoberta do SEC, ficou evidente a presença de receptores canabinoides na cavidade oral, sendo um alvo potencialmente valioso no tratamento de patologias bucais<sup>23,40</sup>.

Estudos já identificaram a presença de receptores do tipo CB1, CB2 e TRPV em células epiteliais da língua, nas glândulas salivares maiores, na junção dentina-polpa e nas terminações nervosas da polpa, do ligamento periodontal e das células da mucosa oral<sup>24</sup>. Dessa forma, o campo de potenciais usos da cannabis na odontologia é vasto,

abrangendo desde a ansiedade dentária até dores orofaciais como neuralgia do trigêmeo, fibromialgia e síndrome da boca ardente<sup>25,26</sup>.

Já existem evidências científicas do uso dos fitocanabinoides (que são os canabinoides exógenos, vindos de plantas do gênero *Cannabis* ou produzidos de forma sintética) na Odontologia, baseados nas propriedades antimicrobianas, na capacidade de estímulo ósseo, em disfunções da articulação temporomandibular - tanto articulares quanto musculares, no bruxismo e na endodontia regenerativa<sup>26</sup>. Estudos com o CBD aplicado a diferentes áreas como controle de inflamação, profilaxia bucal, tratamento de ansiedade dental, manejo de dor pós-operatória, potencial osteogênico e miorelaxante, mostram que se trata de uma farmacologia alternativa e emergente sobre muitos medicamentos alopáticos utilizados em odontologia<sup>27</sup>.

### POSSIBILIDADES DE USO DOS CANABINOIDES NA ENDODONTIA

Os canabinoides têm propriedades que podem facilmente ser pensadas para o uso na endodontia. Dentre as características que ligam a planta às necessidades da especialidade, destacam-se a sua atuação na dor de origem odontogênica, suas propriedades no metabolismo ósseo, seu papel na proteção do complexo dentino-pulpar e sua ação antimicrobiana.

#### Dor odontogênica

A investigação do papel do sistema endocanabinoide na área da odontologia endodontia já acontecia em 2004, com o estudo da relevância dos receptores canabinoides na percepção de dor. O estudo envolvia testes em animais knockout (KO) para receptores CB2 e em animais do tipo selvagem e a posterior comparação de sinais de dor. Os pesquisadores perceberam uma diferença entre grupos selvagens e os grupos KO para CB2 no que tange a comportamentos característicos de dor - os animais que não tinham receptores CB2 eram mais suscetíveis à dor da exposição pulpar do que os selvagens<sup>28</sup>.

Uma revisão de literatura feita por Yu e Abbott em 2018 fala a respeito da liberação local de mediadores como a somatostatina e os canabinoides regulando a inflamação pulpar e o SEC inibindo a nocicepção, enfatizando que a presença de receptores canabinoides na polpa é 10 vezes maior em número que os receptores opióides<sup>29</sup>.

Outra vertente de estudos que relacionam canabinoides e dor é a respeito do uso como uma alternativa terapêutica aos medicamentos alopáticos, em casos de dor dentária aguda. A dor dentária é um problema prevalente e, muitas vezes, incapacitante; nestes casos, os pacientes que por algum motivo necessitam de uma alternativa aos anti-inflamatórios não esteroidais ou ao paracetamol são medicados com opióides sintéticos, que são a segunda linha de escolha. Para minimizar a crise dos opióides, os clínicos precisam de alternativas analgésicas a estes medicamentos<sup>30</sup>. Chrepa e colaboradores (2023) realizaram o primeiro teste clínico avaliando o efeito do CBD na dor dentária: um ensaio clínico randomizado com 61 participantes divididos em 3 grupos, onde um recebeu canabidiol (CBD) a 10mg/kg, outro recebeu CBD a 20mg/kg e o terceiro grupo recebeu placebo. Este estudo mostrou pela primeira vez que o CBD puro poderia fornecer mais de 70% de analgesia a pacientes com dor dentária aguda e aumentar a força de mordida durante o efeito analgésico, com efeitos colaterais mínimos<sup>30</sup>. Um trabalho de revisão sistemática avaliou 57 ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito de preparações com canabinoides para o alívio de dor;

observaram que grande parte da literatura tem alto risco de viés ou risco de viés não claro, concluindo que não há evidências clínicas que sugiram que o CBD seja eficaz contra dores<sup>31</sup>. Outra revisão sistemática feita por Votrubec e colaboradores (2022) apontou que, embora um estudo incluído tenha apontado efeitos positivos do CBD em relação à dor, não existem evidências suficientes para apoiar um benefício clínico tangível dos canabinoides naturais e sintéticos no tratamento da dor orofacial<sup>32</sup>.

Embora a cannabis mostre propriedades anti-inflamatórias, não está claro até que ponto os produtos originados dela podem substituir o tratamento tradicional da dor, ou se estes produtos funcionarão em conjunto com as terapias existentes para aumentar os efeitos analgésicos; pode-se considerar os óleos ricos em CBD como seguros, mas os efeitos secundários relatados e as interações medicamentosas não devem ser negligenciados antes da escolha terapêutica<sup>33</sup>. Grande parte da literatura científica a respeito do uso de canabinoides na dor converge na opinião de que são necessários estudos clínicos mais robustos para avaliar essa relação.

### Metabolismo ósseo

Estudo feito em dois grupos de animais, sendo um grupo KO para CB2, avaliou a inflamação e perda óssea após exposições pulpares nos primeiros molares. Observou-se diferenças na reabsorção óssea durante a formação da lesão periapical - onde os animais KO para CB2 apresentavam maior reabsorção que os animais selvagens. Estes resultados demonstram que o sistema endocanabinoide tem um papel regulatório nas alterações pulpares e periapicais<sup>34</sup>. O CBD tem a capacidade de potencializar a expressão do gene pró-colágeno-lisina 2-oxoglutarato 5-dioxigenase 1 (PLOD1) que leva a um efeito indireto de maturidade do colágeno, sugerindo um potencial de expressão de proteínas ósseas e uma ampliação da mineralização, contribuindo para a formação de um osso novo e melhora das propriedades biomecânicas deste osso<sup>35</sup>.

Em 2016 um teste in vivo utilizando um análogo sintético chamado HU-308 (que tem alta seletividade para o receptor CB2) causou redução da perda óssea alveolar e de mediadores inflamatórios na gengiva de ratos com periodontite induzida por lipopolissacarídeos; observaram que o principal efeito do HU-308 foi local, por conta da ativação dos receptores CB2, o que estimulou a diferenciação de osteoblastos e diminuiu a ação dos osteoclastos. Isso mostrou que a sinalização do CB2 produz bloqueio da perda óssea por ação direta nas células ósseas, ao mesmo tempo que inibe a expressão de citocinas pró-reabsorção<sup>36</sup>.

Para reparos no tecido ósseo, é necessário que haja o recrutamento de células-tronco para o local de lesão e sua posterior diferenciação nas linhagens de células implicadas na regeneração óssea. Em 2019, pesquisadores criaram uma estrutura de base para o reparo ósseo composta de gelatina, nano-hidroxiapatita e microesferas de poli-acido láctico-coglicólico carregadas de canabidiol; eles testaram em ratos com defeitos ósseos radiais de um tamanho crítico. Os resultados apontaram migração das células-tronco mesenquimais para a lesão e sua diferenciação em osteoblastos, mostrando que o andaime regenerativo teve biocompatibilidade e osteoindução; além disso, a liberação local controlada de CBD otimizou o recrutamento de células-tronco e a reconstrução óssea<sup>37</sup>. Em 2020, Petrescu e sua equipe realizaram um teste in vitro com o objetivo de estabelecer um novo protocolo de diferenciação de células-tronco mesenquimais derivadas de tecidos dentários utilizando CBD e Vitamina D3 para otimizar a diferenciação osteogênica. Eles observaram que as células obtidas dos três

sítios de escolha para a coleta - foliculo dentário, papila apical e polpa - responderam de maneiras diferentes ao CBD e também à vitamina D3; células da papila apical responderam melhor ao CBD, enquanto células da polpa foram melhor influenciadas por vitamina D3. Concluíram que tanto CBD quanto vitamina D3 podem aumentar a diferenciação osteogênica deste tipo de células sob determinadas condições e doses<sup>38</sup>.

Como os estudos mostram, ainda são poucas as pesquisas direcionadas ao campo odontológico a respeito do sistema endocanabinoide e do uso de canabinoides exógenos no metabolismo ósseo; ainda assim, existem estudos que mostram propriedades de osteoindução envolvendo outros sítios do corpo humano, o que merece atenção da comunidade científica na investigação de suas propriedades para uso nas diferentes especialidades relacionadas à saúde bucal.

### Proteção do complexo dentino-pulpar

A exposição da polpa dentária e sua contaminação com bactérias do meio bucal pode levar à inflamação pulpar, odontalgia, necrose e, em dentes imaturos, à interrupção do processo de rizogênese; dessa forma, faz sentido aventar que materiais bioativos poderiam levar à manutenção da viabilidade pulpar<sup>39</sup>.

Em 2017 um estudo investigou a expressão e a funcionalidade de receptores do tipo CB1 em odontoblastos humanos, a partir de testes *in vitro* e chegou à conclusão de que existem receptores CB1 funcionais nestas células, que desempenham um papel importante na mediação da função fisiológica da polpa<sup>40</sup> - ou seja, a manutenção da viabilidade pulpar é influenciada pela ativação de receptores canabinoides do SEC. Outro estudo *in vitro* avaliou a biocompatibilidade do THC com células da polpa dentária humana e percebeu que o THC promoveu influência sobre a divisão mitótica de maneira bifásica dependente da concentração; e que também induziu diferenciação odonto e osteogênica via CB1 e CB2; a odonto e a osteogênese são processos importantes na regeneração pulpar e sugerindo que o THC deve ser investigado para uso como agente de proteção pulpar<sup>41</sup>.

Ainda em 2021 Qi e colaboradores avaliaram *in vitro* a hipótese de o CBD influenciar na odonto e osteogênese de células da polpa humana, chegando à conclusão de que o CBD teve influência bifásica sobre a viabilidade das CPDH, promovendo significativa migração celular, melhora da síntese de colágeno e de depósitos mineralizados, bem como provocou aumento da expressão de genes angiogênicos e odontogênicos<sup>42</sup>. No mesmo ano uma pesquisa *in vitro* foi desenvolvida para avaliar se as células tronco da papila apical expressavam os componentes do Sistema Endocanabinoide (SEC) e se os endocanabinoides regulavam sua proliferação e sua mineralização; os resultados mostraram que as células tronco da papila apical expressam os genes dos principais componentes do SEC e que os endocanabinoides podem afetar a viabilidade, a expressão gênica e a mineralização das células tronco da papila apical<sup>43</sup>. A expressão e a funcionalidade de receptores canabinoides em odontoblastos e em células da polpa dentária foram avaliadas em condições inflamatórias, mostrando que tanto CB1 quanto CB2 podem ter um papel importante no controle e na regulação da dor e da inflamação, pois a ligação de moléculas a esses receptores ativa diferentes vias de sinalização que controlam a entrada e a saída de íons nas células; além disso, em estados inflamatórios, há sobreexpressão destes receptores<sup>44</sup>. A influência do CBD na migração e diferenciação odonto e osteogênica das células tronco da polpa dental humana foi testada em condições normais e inflamatórias e percebeu-se que o CBD atenuou a produção de citocinas pró-inflamatórias estimuladas

pelo TNF-alfa em células tronco da polpa, informação que confirma a hipótese de uso do CBD nos tecidos dentinário e pulpar baseada na sua ação na regeneração óssea e sobre as células tronco da polpa; assim, o CBD é um possível agente terapêutico para tratar pulpíte e promover a regeneração da dentina/polpa em técnicas de terapia celular regeneradoras, dentro do campo da endodontia, embora ainda sejam necessárias investigações adicionais<sup>45</sup>. Com base nessas características, já existe um medicamento à base de canabinoides em processo de patente visando tratar e prevenir doenças da polpa dentária<sup>46</sup>. O produto que está em processo de patente atua sobre a inflamação e a infecção pulpar e também em defeitos ósseos; a invenção compreende composições inovadoras com base de canabinoides que tratam inflamação e dor nas seguintes situações: a) manutenção da viabilidade dos odontoblastos, por aplicação da invenção na parte de dentina coronária do dente; b) tratamento de pulpíte reversível, por aplicação na dentina coronal; c) tratamento de pulpíte irreversível, por aplicação intrapulpar da solução canabinoide; d) tratamento de necrose pulpar aguda ou crônica, por aplicação intrapulpar e nas adjacências do forame apical; e) tratamento e prevenção de periodontite apical, por aplicação intraóssea da invenção; f) tratamentos de defeitos ósseos e estímulo da osteoingração de implantes dentários, por injeção intraóssea no sítio de defeito ou no local do implante. Segundo a inventora, as composições foram desenvolvidas especificamente para as condições citadas acima, tendo elas diferentes razões THC:CBD e diferentes veículos e vias de administração adaptados para cada um dos objetivos de ação<sup>46</sup>.

#### Desinfecção do canal radicular

Historicamente foram atribuídas propriedades antimicrobianas aos canabinoides<sup>47,48</sup>. Extratos de folhas de cannabis, óleos essenciais, óleos de sementes, bem como os canabinoides, terpenos, alcalóides, flavonóides, taninos e fenóis, são conhecidos por sua capacidade antimicrobiana e podem contribuir para a atividade antimicrobiana de maneira complementar ou sinérgica<sup>49,50</sup>.

Gu e colaboradores (2019) avaliaram a influência de três fitocannabinoides - CBD, CBN e THC - sobre três importantes patógenos orais (*P. gingivalis*, *F. alocis* e *T. denticola*) e observaram que os três canabinoides apresentam uma atividade antimicrobiana seletiva contra componentes chave da microbiota bucal: altas doses tanto de CBD, quanto CBN, quanto THC suprimiram o crescimento de *P. gingivalis* e *F. alocis*, enquanto o *T. denticola* foi resistente a cada um dos fitocannabinoides testados<sup>51</sup>. Foi observada a possibilidade do canabidiol ter propriedades antimicrobianas e ser eficiente na redução da contagem de colônias de bactérias da placa dentária, o que poderia controlar doenças periodontais inflamatórias de origem bacteriana<sup>51,52</sup>. A maioria dos microrganismos que compõem os biofilmes dentários são bactérias gram-positivas e podem ser suscetíveis à ação do CBD, embora essa capacidade antibacteriana possa ser diferente de um indivíduo para outro devido à diversidade microbiana dos biofilmes bucais<sup>52</sup>.

Dados observados na literatura demonstram que os componentes da cannabis mostram propriedades antimicrobianas notáveis in vitro e devem ser pesquisadas in vivo contra bactérias clinicamente importantes, buscando novas ferramentas como potenciais substâncias antimicrobianas<sup>53</sup>. Os pesquisadores Veronica Stahl e Kumar Vasudevan realizaram um estudo in vitro a partir de amostras da placa dental de adultos, testando o potencial antimicrobiano de quatro diferentes canabinoides - canabidiol (CBD), canabicromeno (CBC), canabinol (CBN) e canabigerol (CBG) - em comparação com

formulações já comercializadas; os resultados mostraram que os canabinoides foram mais eficazes na redução do número de colônias de bactérias do biofilme oral quando comparados aos produtos sintéticos de higiene oral já estabelecidos, provando que os canabinoides tem potencial para serem usados com caráter antimicrobiano na saúde bucal<sup>53</sup>. Ainda em 2020, estes mesmos pesquisadores publicaram um estudo in vitro comparando enxaguantes bucais com canabigerol ou canabidiol ao padrão ouro que é a clorexidina 0,2%; observaram que os enxaguantes com canabinoides tiveram poder antimicrobiano comparável à clorexidina<sup>54</sup>.

Buscando a respeito do perfil microbiano de infecções radiculares, observa-se que as principais espécies envolvidas em infecções primárias são *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Actinomyces*, *Campylobacter*, *Propionibacterium*, *Porphyromonas* e *Peptostreptococcus*<sup>55</sup>. Já nas infecções secundárias e persistentes podem ser encontrados *Enterococcus* e fungos<sup>56</sup>, sendo o *Enterococcus* considerado o gênero mais resistente à ação de antimicrobianos utilizados na endodontia<sup>57</sup>. Um estudo in vitro conduzido por Seguro et al. (2019) investigou a eficácia do óleo essencial de *Cannabis sativa* em combinação com três diferentes veículos na eliminação de *Enterococcus faecalis*, uma bactéria comumente associada à falha endodôntica. Os resultados indicaram que o óleo essencial de cannabis apresentou atividade antimicrobiana significativa contra *E. faecalis*, sugerindo seu potencial como um agente adjuvante para a desinfecção do canal radicular<sup>58</sup>. Além disso, uma revisão sistemática realizada por Rossi et al. (2020) examinou o uso de canabinoides na odontologia e destacou seu potencial antimicrobiano como uma área promissora a ser investigada<sup>59</sup>. Dessa forma, as pesquisas futuras tem um campo vasto para testar a capacidade antimicrobiana de soluções de canabinoides, terpenos e fenóis vindos da maconha frente a cada uma das espécies bacterianas envolvidas nas infecções endodônticas.

## CONCLUSÃO

Diante da vasta gama de propriedades dos canabinoides e seu potencial de aplicação na endodontia, é evidente que há promissoras oportunidades de utilização dessas substâncias na prática clínica. Desde o manejo da dor odontogênica até a regeneração dos tecidos dentários, os estudos destacam a relevância dos canabinoides como agentes terapêuticos. Além disso, sua capacidade antimicrobiana oferece uma nova perspectiva para a desinfecção do canal radicular, abrindo caminho para pesquisas futuras e desenvolvimento de novas terapias. No entanto, é crucial ressaltar a necessidade de investigações clínicas mais robustas para validar essas descobertas e garantir a segurança e eficácia desses tratamentos na prática clínica endodôntica. Assim, embora haja um potencial promissor, ainda há um longo caminho a percorrer antes que os canabinoides possam ser amplamente incorporados como parte integrante do arsenal terapêutico endodôntico.

## REFERÊNCIAS

1. Di Marzo V, Piscitelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015 Aug;12(4):692-8.
2. Pertwee RG. Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:1-37.
3. Devane WA, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992 Dec 18;258(5090):1946-9.
4. Marzo VD, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015 Aug;12(4):692-698.

5. Saghir MA, Asatourian A, Sorenson HL, Sheibani N. The potential of cannabinoids as a novel therapy for the treatment of glioma. *Cancers (Basel)*. 2015 Sep 21;7(4):1833-50.
6. Fuss J, Steinberg N, Soriano E, Skeen LA, De La Peña JB. Emerging evidence for Cannabis' role in Opioid Use Disorder. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):179-89.
7. Li HL, Lin LF. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic Botany*. 1974;28(4):437-48.
8. O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (*Cannabis Indica*): Their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal*. 1839;421-61.
9. Ríos M, Fernández-Solari J. Cannabis sativa and its endocannabinoid modulatory system: a sophisticated interface of drug abuse and pain. *Pain Res Manag*. 2022;2022:7579783.
10. United Nations. *Single Convention on Narcotic Drugs*. Vienna, 1961.
11. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):153-60.
12. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*. 1964;86(8):1646-7.
13. Howlett AC, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev*. 1990 Jun;42(4):381-8.
14. Radwan MM, Chandra S, Gul S, ElSohly MA. Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(4):274-9.
15. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23(7):1377-85.
16. Mechoulam R, Gaoni Y. The absolute configuration of delta-1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron Letters*. 1965;12:1109-11.
17. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006;147(Suppl 1):S163-71.
18. Devane WA, Dysarz III FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology*. 1988 Nov;34(5):605-13.
19. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):223-8.
20. Zubrzycki M, Stasiulek M, Zubrzycka M. Opioid and Endocannabinoid System in Orofacial Pain. *Physiol Res*. 2019;68:705-15.
21. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020;6(3):233-41.
22. Lowe B. Exploring the endocannabinoid system: The emerging role of cannabis in dentistry. *AADR/CADR Annual Meeting and Exhibition*. 2021.
23. Kozono S, et al. The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol suppresses dentin hypersensitivity by stimulating autophagy in dental pulp cells. *SciSignal*. 2010 Nov 23;3(112):ra73.
24. Bellocchio L, et al. Cannabinoids in oral health. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(4):308-15.

25. Cooper DL, Stephan R, Maygar CW. Dental Anxiety Management by Full Spectrum CBD Formulations: Dual Dosing (AM/PM) Protocol in a Real-World Setting. *Clinics in Medicine*. 2021;3:1038.
26. Grossman S, Tan H, Gadiwalla Y. Cannabis and Orofacial Pain: A Systematic Review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022;60:e677-e690.
27. Umre U, et al. Cannabidiol, the Journey of Cannabis from a Social Stigma to a Miracle Drug in Dentistry. *European Journal of Medicinal Plants*. 2022;28-32.
28. Flake NM, Zweifel LS. Critical role for the cannabinoid CB2 receptor in the coping response to pain. *PLoS One*. 2012;7(9):e44799.
29. Yu CY, Abbott PV. Pulp microenvironment and mechanisms of pain arising from the dental pulp: From an endodontic perspective. *Aust Endod J*. 2018;44(2):82-98.
30. Chrepa V, Pitchika V, Brearley M. Randomized Clinical Trial of Cannabidiol for Acute Dental Pain. *J Dent Res*. 2023;102(3):229-234.
31. Fischer M, Ecsedy P, Helyes Z, Bánvölgyi Á. Are cannabinoids effective analgesics in chronic non-cancer pain? *Eur J Pain*. 2021;25(6):1189-1212.
32. Votrubec M, et al. The effectiveness of cannabinoids in orofacial pain—a systematic review. *J Cannabis Res*. 2022;4(1):1-12.
33. Abidi AH, Alghamdi SS, Derefinko K. A critical review of cannabis in medicine and dentistry: A look back and the path forward. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8:613–631.
34. Nikolaeva EP, Cox TC, Flake NM. Osseous Characteristics of Mice Lacking Cannabinoid Receptor 2 after Pulp Exposure. *J Endod*. 2015;41(6):853-857.
35. David C, et al. Cannabidiol in Dentistry: A Scoping Review. *Dent J*. 2022.
36. Ossola CA, et al. Anti-Inflammatory and Osteoprotective Effects of Cannabinoid-2 Receptor Agonist HU-308 in a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Periodontitis. *J Periodontol*. 2016;87(6):725–734.
37. Kamali A, et al. Cannabidiol-loaded microspheres incorporated into osteoconductive scaffold enhance mesenchymal stem cell recruitment and regeneration of critical-sized bone defects. *Mater Sci Eng C*. 2019;101:64–75.
38. Petrescu NB, et al. In vitro assessment of mesenchymal stem cells differentiation influenced by Cannabidiol and Vitamin D3. *Biomolecules*. 2020;10(1):52.
39. Da Silva TM, et al. Does Laser Improve The Clinical Success In Direct Pulp Capping? A Systematic Review And Meta-Analysis. *J Oral Health Dent Care*. 2017;1(4).
40. Que K, et al. Expression and function of cannabinoid receptor 1 in human odontoblast-like cells. *Int J Oral Sci*. 2017;9(2):90-96.
41. Qi X, et al. Evaluation of Cannabinoids on the Odonto/Osteogenesis in Human Dental Pulp Cells In Vitro. *J Endod*. 2021 Mar;47(3):444-450.
42. Qi X, et al. Investigation of in vitro odonto/osteogenic capacity of cannabidiol on human dental pulp cell. *J Dent*. 2021;109:103673.
43. Meneses CCB, et al. Endocannabinoids Regulate Stem Cells of the Apical Papilla via a Cannabinoid Receptor and TRPV1-Independent Mechanism. *J Endod*. 2021;47(10):1617–1624.
44. Navarro Saiz LM. Evaluación de la presencia y actividad de receptores cannabinoides en pulpa dental y odontoblastos humanos [dissertation]. Universidad Nacional de Colombia. 2022.

45. Yu L, et al. Cannabidiol Rescues TNF- $\alpha$ -Inhibited Proliferation, Migration, and Osteogenic/Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Biomolecules*. 2023;13(1):118.
46. Stahl V. Cannabis and derivatives thereof for the treatment of pain and inflammation related with dental pulp and bone regeneration related to dental jaw bone defects. U.S. Patent n. 11,612,581, 28 Mar. 2023.
47. Appendino G, et al. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J Nat Prod*. 2008;71:1427–30.
48. Appendino G, Chianese G, Tagliatela-Scafati O. Cannabinoids: occurrence and medicinal chemistry. *Curr Med Chem*. 2011;18:1085–99.
49. Chandra H, et al. Antimicrobial resistance and the alternative resources with special emphasis on plant-based antimicrobials- a review. *Plants*. 2017;6(2):16.
50. Khan BA, Warner P, Wang H. Antibacterial properties of hemp and other natural fibre plants: a review. *Bio Res*. 2014;9(2):3642–3659.
51. Gu Z, et al. Marijuana-Derived Cannabinoids Trigger a CB2/PI3K Axis of Suppression of the Innate Response to Oral Pathogens. *Front Immunol*. 2019;10:2288.
52. Stahl V, Vasudevan K. Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental Plaque: A Preliminary Observation. *Cureus*. 2020;12:e6809.
53. Schofs L, Sparo MD, Sánchez Bruni SF. The antimicrobial effect behind *Cannabis sativa*. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9:e00761.
54. Vasudevan K, Stahl V. Cannabinoids infused mouthwash products are as effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in dental plaque samples. *J Cannabis Res*. 2020;2(1):20.
55. Siqueira Jr JF, et al. Princípios biológicos do tratamento endodôntico de dentes com polpa necrosada e lesão perirradicular. *RevBras Odontol*. 2012;69(1):8-14.
56. Lacerda MFLS, et al. Infecção secundária e persistente e sua relação com o fracasso do tratamento endodôntico. *RevBras Odontol*. 2016;73(3):212.
57. Rocha RS, Sousa OV, Vieira RHSF. Multidrug-resistant *Vibrio* associated with an estuary affected by shrimp farming in Northeastern Brazil. *Mar Pollut Bull*. 2016;105(1):337-340.
58. Seguro RA, et al. Efficacy of *Cannabis sativa* essential oil combined with different vehicles in eliminating *Enterococcus faecalis*—an in vitro study. *J Endod*. 2019;45(7):865-869.
59. Rossi F, et al. The Role of Cannabinoids in Dentistry: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6381.