

Efeitos da Canábis na Cavidade Oral

Dissertação: Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Pedro Manuel da Silva Rodrigues

Estudante do 5º Ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária
da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Estudante

Pedro Manuel da Silva Rodrigues

Estudante do 5º Ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária
da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP)

Número de estudante: 201202291

Contacto: pmsr1994@hotmail.com

Rua do Salgueiro, nº 10, Rio de Loba

3500-421 Viseu

Orientadora da Tese

Nome completo: Otília Adelina Pereira Lopes

Título Profissional: Médica Dentista, Especialista em Cirurgia Oral

Grau Académico: Professora auxiliar convidada
na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP)

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Otilia Adelina Pereira Lopes, por ter realçado a importância e a atualidade do tema desta revisão, e por me motivar regularmente com notícias relevantes de desenvolvimentos clínicos, mas também sociais e políticos, sobre a cannabis em Portugal. Principalmente, quero agradecer a imensa disponibilidade, paciência e dedicação. Estas qualidades refletem-se numa calma produtiva e curiosidade aumentada nos alunos que guia e ensina, e certamente fizeram a diferença neste trabalho. A Medicina Oral sempre foi das áreas que mais me interessaram no mundo da Medicina Dentária. Ter a oportunidade de realizar a minha Dissertação de Mestrado neste âmbito (por mais modesto que se venha a revelar o contributo), sob a orientação de uma profissional de referência no nosso país, é um privilégio.

Quero agradecer à minha família, que sempre me apoiou nos meus interesses académicos, valorizou os meus esforços e reconheceu o lado positivo nos pontos mais baixos; aos meus pais, por estimularem ambição, e por não raras vezes terem sacrificado interesses próprios para eu poder ter um dado dia, ou um dado ano, mais produtivo e otimista. Aos meus irmãos, que vezes sem conta tornaram o meu dia vastamente menos depressivo, agradeço o ouvido disponível, as loiças lavadas, e a paciência sempre renovada.

Grato aos amigos que fiz na FMDUP, desde os que já completaram a sua jornada ou estão noutras, aos que me acolheram nos últimos anos. Tive a sorte de encontrar pessoas talentosas, dedicadas, interessantes, hilariantes. Ao Miguel, Hugo, Rui, Mata, André; à Sílvia, Sandra, Marta, Catarina; aos que conheci mais de passagem: desejo a maior das sortes pessoal e profissional.

À Cat, que me transmitiu saúde mental desde que a conheci, estarei sempre grato pelo simples prazer de a ter ao meu lado. O estilo e astúcia que lhe observei, a devoção que me direcionou, fazem dela um força positiva no Universo. Por tantas situações em que provou ser uma ajuda gentil e ter um amor sem preço, devo-lhe imenso.

Agradeço igualmente a todos os colegas e profissionais que de uma forma ou de outra se cruzaram comigo neste percurso académico, e na elaboração desta tese.

Lista de abreviaturas

THC – delta-9-tetrahydrocannabinol

CBs – Canabinóides

CPO/ CPO-D – Índice de dentes cariados, perdidos e obturados

CCP – Cancro da cabeça e pescoço

NK – Natural killer

HPV – Vírus do Papiloma Humano

CCE – Carcinoma de células escamosas

MESH – Medical Subject Headings

CB1 e CB2 – Recetores canabinóides tipos 1 e 2, respetivamente

ECRs – Ensaios controlados randomizados

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

MBCs – Medicamentos à base de canábis

ERT – Epilepsia resistente ao tratamento

CBD – Canabidiol

UPCBP – Uso problemático de canabinóides de prescrição

TFS – Taxa de fluxo salivar

CPO-S – Índice de superfícies cariadas, perdidas e obturadas

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

CDC – *Centre for Disease Control*

AAP – *American Academy of Periodontology*

PS – Profundidade de sondagem

PIC – Perda de inserção clínica

FCR – [uso] Frequente de canábis recreativa

Índice

Agradecimentos	V
Lista de abreviaturas	VII
Índice	IX
Abstract	1
Resumo	3
Palavras-Chave	5
Introdução	7
Materiais e métodos	9
Discussão	11
Canabinóides e canábis medicinal	11
Xerostomia, cáries e hábitos alimentares	12
Gengiva e Periodonto	13
Lesões e doenças dos tecidos moles	14
Cancro oral	14
Pontos Fortes e Fracos	16
Conclusões	17
Referências	19

Abstract

Introduction: Nowadays, *Cannabis sativa* is used recreationally as a light sedative and mood stimulant, and clinically as an analgesic and antiemetic. Tetrahydrocannabinol is the most important of the present cannabinoids, and the responsible for the psychoactive effects.

Objective: Update on the available knowledge regarding the effects of recreational or medicinal cannabis use in the oral cavity.

Materials and methods: Pubmed database search, in January 2019, with the keywords “Oral Health Marijuana”. The chosen studies were only made in humans, written in English, Portuguese, French or Spanish, and with full text availability. Article screening was made by title, abstract, and only then by the text. As literature that was enriching, or deserving of scrutiny, arose, the respective articles were directly collected from Pubmed.

Discussion: Cannabinoids have shown clinical utility as analgesics, antiemetics, orexigenics, and particularly as antiepileptics, in cases resistant to conventional treatment. Chronic cannabis use is associated with poor oral health; xerostomia; greater number of decayed, missing and filled teeth; periodontal disease; and pre-malignant lesions. Because of the immunosuppression caused and the greater amount of inhaled polycyclic hydrocarbons, the use of cannabis may increase the risk of infections and certain cancers of the oral cavity. In many of these pathologies, the cause-effect relationship is unclear, due to confounding factors, and methodology failures. A preventive attitude is most advised.

Conclusions: Cannabinoids have shown clinical usefulness as analgesics, antiemetics, orexigenics and antiepileptics. Cannabis users appear to be at increased risk for xerostomia, cavities, gingivitis, periodontal disease, pre-malignant lesions and possibly infections and oral cancer. More clinical evidence of higher quality is required to establish the degree of causality and pathophysiological mechanisms of cannabis on these conditions.

Resumo

Introdução: Atualmente, a *Cannabis sativa* é usada recreativamente como sedativo leve e estimulador do humor e clinicamente como analgésico e antiemético. O tetrahidrocanabinol é o mais importante dos canabinóides, e o responsável pelos efeitos psicoativos.

Objetivo: Atualização sobre o conhecimento disponível relativo aos efeitos do consumo recreativo ou medicinal da canábis na cavidade oral.

Materiais e métodos: Pesquisa na base de dados Pubmed, em Janeiro de 2019, com as palavras-chave “Oral Health Marijuana”. Foram escolhidos apenas estudos feitos em humanos, escritos em Inglês, Português, Francês ou Espanhol, e com disponibilidade do texto íntegro. *Screening* dos artigos feito por título, resumo, e só depois pelo desenvolvimento. Ao surgir bibliografia enriquecedora ou merecedora de escrutínio, recolheram-se os respetivos artigos da Pubmed diretamente.

Desenvolvimento: Os canabinóides têm revelado utilidade clínica como analgésicos, antieméticos, orexigénicos, e particularmente como antiepilépticos, em casos resistentes ao tratamento convencional. O uso crónico de canábis está associado a pobre saúde oral; xerostomia; maior número de dentes cariados, perdidos e obturados; doença periodontal; e lesões potencialmente malignas. Devido à imunossupressão causada e à maior quantidade de hidrocarbonetos policíclicos inalados, o uso de canábis poderá aumentar o risco de infeções e certos cancros da cavidade oral. Em muitas destas patologias, a relação causa-efeito não é clara, devido a fatores de confundimento, e falhas de metodologia. Uma atitude preventiva é a mais aconselhada.

Conclusões: Os canabinóides têm revelado utilidade clínica como analgésicos, antieméticos, orexigénicos e antiepilépticos. Os consumidores de canábis parecem ter maior risco de incidência de xerostomia, cáries, gengivite, doença periodontal, lesões potencialmente malignas e, possivelmente, infeções e cancro oral. É necessária mais evidência clínica, e de maior qualidade, para estabelecer o grau de causalidade e mecanismos fisiopatológicos da canábis nestas condições.

Palavras-Chave

Canábis – Cavidade oral – Canabinóides – Xerostomia – Cáries – Doença periodontal – Cancro

Introdução

Cannabis sativa é a espécie mais cultivada da canábida, uma planta cujo uso como psicotrópico, até 500 d.C., esteve confinado sobretudo à Índia. Desde então, e particularmente no século XX, houve um aumento no seu uso para fins recreativos e religiosos.(1, 2) É das drogas mais usadas em todo o mundo, com estimativas a apontarem para 147 milhões de consumidores (2,5% da população).(2)

A planta contém mais de 460 compostos conhecidos, 66 dos quais são canabinóides, um grupo único de substâncias que interage com o sistema endocanabinóide humano.(1, 3, 4) Destes, o THC (delta-9-tetrahidrocanabinol) é considerado o mais potente, e o principal responsável pelos efeitos psicoativos.(3-5) Com o aumento da popularidade, houve uma subida drástica na concentração de THC. O teor médio de THC da canábida confiscada no início dos anos 90 era de aproximadamente 3,7%. Até 2013, esse teor atingiu 9,6%.(5)

Existem três formas principais de canábida: marijuana (folhas e flores secas, geralmente 0,5-5% THC, podendo chegar a 9.6%), haxixe (resina, 2-20% THC) e óleo de haxixe (15-50% de THC, mas também reportado atingir média de 66,4%). Fumar marijuana é a maneira mais comum de consumo, pela facilidade de preparação e efeito rápido. É misturada com quantidades variáveis de tabaco, para ajudar à combustão, num cigarro enrolado à mão (“charro”).(1-5) Também é usada uma variedade de cachimbos e vaporizadores, sendo o mais comum um cachimbo de água (“bong”)(4, 5); a camada de água arrefece e remove um pouco do alcatrão e dos irritantes. O haxixe pode ser cozido e comido em alimentos, porque é solúvel em gorduras e álcool. Também pode ser misturado com tabaco e fumado, ou aquecido e os vapores inalados. O óleo de haxixe é espalhado na ponta ou no embrulho de papel de um cigarro e fumado.(4)

Atualmente existem vários medicamentos feitos a partir da planta. Ensaio controlados randomizados sobre terapêuticas com canabinóides (CBs) têm mostrado eficácia no controlo de sintomas de várias condições, como nos doentes oncológicos, com VIH ou na esclerose múltipla.(1, 5-7) Funcionam principalmente como antieméticos, antiepilépticos, estimulantes do apetite e analgésicos de dor crónica ou neuropática. Também se têm mostrado úteis no alívio do glaucoma e de certas doenças neurológicas, como a epilepsia, a enxaqueca e o transtorno bipolar.(1, 8) Contudo, os estudos clínicos existentes sobre a eficácia dos CBs incidem sobretudo num curto prazo.(7) A utilização da canábida com fins terapêuticos em Portugal está no seu início. O Infarmed publicou uma lista com sete indicações terapêuticas, com efeito a partir desde o dia 1 de Fevereiro de 2019, data em que a lei nº 33/2018, aprovada pelo Parlamento no dia 15 de Junho de 2018, entrou formalmente em vigor (a lei determina que o recurso aos medicamentos, preparados e substâncias à base de canábida só é autorizado “nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais com medicamentos não estão a produzir os efeitos esperados ou provoquem efeitos adversos relevantes”). A lista deve “ser revista periodicamente em função da evolução do conhecimento técnico científico”.

Apesar das aplicações médicas promissoras, o uso não medicinal da planta, particularmente se for crónico, pode ter efeitos adversos na saúde geral e mental.(1) De facto, o uso recreativo de canábida está associado a uma pobre saúde oral e a diversas complicações locais.(4, 9, 10) A relação causa-efeito muitas vezes não é clara, devido a fatores de confundimento: uso frequente de tabaco, álcool e outras drogas; pobre higiene oral; e visitas raras ao médico dentista. A xerostomia é uma complicação oral e contribui para várias doenças orais.(2, 4, 5) Adicionalmente, o THC é um estimulante do apetite, muitas vezes levando ao consumo de “snacks” cariogénicos.(2)

Em relação à cárie dentária, sabe-se que os consumidores regulares têm níveis mais elevados de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO), e índices maiores de placa bacteriana.(2, 4, 10)

Sobre o efeito do uso crónico da canábida na gengiva e no periodonto, ainda há falta de investigação robusta.(11) Porém, algumas consequências negativas já estão documentadas, como gengivite “vermelho-flamejante”, hiperplasia e leucoplasia gengivais e perda óssea alveolar.(1, 11).

Sobre a relação causal com outras patologias, a evidência clínica é discutível. Fumar canábis está associado a inflamação crónica da mucosa oral com hiperqueratose (por vezes chamada de "estomatite canábica")(4) e lesões potencialmente malignas, como leucoplasias e eritroplasias.(2, 4, 12) O leucoedema é mais comum nos consumidores, mas não é claro o grau de influência que outros fatores irritantes, como o próprio fumo, possam ter.(2, 4) Um efeito sinérgico entre o tabaco e a canábis pode aumentar o risco de cancro da cabeça e pescoço (CCP).(4) O THC afeta diretamente o sistema imunitário, nomeadamente com imunossupressão de macrófagos, células NK, linfócitos B e T. Isto diminui a resistência do hospedeiro a infeções bacterianas e virais.(1, 4, 10) Estes efeitos imunossupressores, especialmente em associação com o vírus do papiloma humano (HPV) em fumadores, poderão contribuir para um risco aumentado de cancro, nomeadamente de carcinoma de células escamosas (CCE).(4, 10, 13) De referir que um "charro" pode conter até o dobro da quantidade de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos de um cigarro de tabaco, e o consumo usual sem filtro leva a uma concentração mais alta de fumo inalado.(10) No entanto, a relação entre o uso de canábis e o cancro oral ainda não é clara, visto que outros estudos não encontraram associação entre o uso de canábis em si e cancros da cabeça e pescoço.(10, 14)

Os resultados aqui apresentados devem ser interpretados no contexto de literatura médica associando o consumo de canábis a acidentes e lesões físicas, bronquite, eventos cardiovasculares agudos, bem como, possivelmente, doenças infecciosas, complicações psicossociais e de saúde mental.(9, 15)

Esta revisão tem como objetivo fornecer uma atualização sobre o conhecimento disponível na literatura relativo aos efeitos do consumo recreativo ou medicinal da canábis na cavidade oral. O uso da canábis na população portuguesa aumentou em 2012-2017. A descriminalização do seu uso em Portugal ocorreu em 2001, mas em Junho de 2018 o Parlamento aprovou a canábis de uso medicinal; em Janeiro de 2019 foi feita a proposta de legalização total do uso recreativo e cultivo pessoal. Aparte as implicações políticas, é dever da comunidade de investigadores e profissionais de saúde gerar o melhor conhecimento sobre o tema, o qual já tinha importância para a saúde pública, e poderá vir a ter mais.

Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados eletrônica Pubmed, em Janeiro de 2019. As palavras-chave pesquisadas foram “Oral Health Marijuana”. Não foram usados termos MESH.

Os filtros seguintes foram escolhidos:

- Estudos feitos em humanos
- Artigos escritos em Inglês, Português, Francês ou Espanhol
- Disponibilidade do texto íntegro do artigo

A ausência de filtro de data deveu-se à relativa escassez de literatura sobre o tema, implicando uma necessidade de aproveitamento do potencial informativo de todos os artigos encontrados, independentemente da idade.

Pesquisas com outros termos foram feitas, as quais:

- Ou surtiam visivelmente menos resultados, e muito semelhantes: “Oral Medicine Cannabis”; “Dental medicine marijuana”;
- Ou surtiam resultados menos relevantes: “Oral effects THC”.

Consequentemente, e uma vez que não se pretendia o nível de uma revisão sistemática, os termos usados na pesquisa original pareceram ser bastante abrangentes e suficientemente precisos, gerando um número robusto de artigos.

Os títulos que não cumpriam os critérios de elegibilidade foram excluídos. Posteriormente, os resumos sofreram o mesmo tratamento. Os restantes artigos foram analisados e julgados pelos seus textos íntegros. Os estudos finais incluídos na bibliografia da presente revisão foram os que melhor ajudavam a cumprir os objetivos da mesma. Todas as referências relevantes foram guardadas num gestor de referências bibliográficas (Endnote, versão X9).

Pontualmente surgiu, nos artigos recolhidos, bibliografia que merecia ser escrutinada, ou que prometia mais informações importantes. Esses artigos foram recolhidos da Pubmed diretamente, lidos e integrados na bibliografia desta revisão como referências secundárias.

Discussão

Canabinóides e canábis medicinal

Os canabinóides (CBs) naturais ou sintéticos ligam-se aos recetores CB1 ou CB2 do sistema endocanabinoide humano, imitando a atividade de compostos endógenos.(2) Ensaios controlados randomizados (ECRs) sobre terapêuticas com CBs têm mostrado eficácia no controlo de sintomas de várias condições, como nos doentes oncológicos, com VIH ou na esclerose múltipla.(1, 5-7) Funcionam principalmente como antieméticos, antiepilépticos, estimulantes do apetite e analgésicos de dor crónica ou neuropática. Também se têm mostrado úteis no alívio do glaucoma e de certas doenças neurológicas, como a epilepsia, a enxaqueca e o transtorno bipolar.(1, 8) Nos pacientes com neuropatia sensorial associada ao VIH, a canábis fumada parece ser bem tolerada e alivia eficazmente a dor neuropática crónica. Os resultados são comparáveis aos medicamentos orais usados para o mesmo efeito.(6)

Uma revisão sistemática de Aviram et al.(16), sobre a eficácia de medicamentos à base de canábis (MBCs) na gestão da dor, avaliou os resultados de 43 ECRs (um total de 2.437 pacientes), dos quais 24 (1.334 pacientes) foram incluídos numa meta-análise. Foi encontrada maior redução da dor crónica, especialmente por inalação, em comparação com o placebo, embora com evidência limitada. Além disso, apesar de alguns destes ECRs terem mostrado uma melhoria clinicamente significativa, com diminuição da pontuação de dor, a maioria dos estudos não mostrou efeito. Concluem, na sua análise primária, que os resultados foram favoráveis aos MBCs em relação ao placebo, mas também que a significância clínica desses achados é incerta. Os efeitos adversos mais pronunciados foram relacionados com os sistemas nervoso central e gastrointestinal (e neste, mais frequentes quando os MBCs foram administrados via oral /oromucosa do que pela inalação).

Quase um terço dos pacientes com epilepsia tem uma forma resistente ao tratamento (ERT), que está associada à morbilidade grave e ao aumento da mortalidade. Certos achados sugerem que o canabidiol (CBD) pode reduzir a frequência das convulsões e ter um perfil de segurança adequado para crianças e adultos jovens com ERT. São necessários mais ECRs para caracterizar o perfil de segurança e a verdadeira eficácia deste composto.(8)

O modo de administração de canábis medicinal - se a canábis é fumada, vaporizada ou consumida oralmente - pode ter implicações importantes para a sua eficácia terapêutica e riscos para a saúde.(17) O uso de um vaporizador foi associado a menos sintomas respiratórios, e pode servir como um método efetivo de redução de danos.(17) Outros estudos descobriram que pode haver alguns efeitos prejudiciais da vaporização da canábis, como uma produção significativa de amoníaco neurotóxico.(2)

Ao contrário da administração oral de CBs contendo THC, a canábis inalada envolve uma absorção muito mais rápida por via pulmonar, distribuição plasmática, e penetração do sistema nervoso central, logo, os efeitos terapêuticos iniciam-se mais cedo. De igual forma, é mais rápida a libertação de dopamina na via mesolímbica e da atividade psicoativa (gerando um efeito cerebral que recompensa e reforça o comportamento). Isto pode, ao longo do tempo, contribuir para o uso problemático repetido e consequente dependência. Teoriza-se então que as taxas de uso problemático de CB de prescrição (UPCBP), administrados oralmente, sejam inferiores às associadas à canábis inalada.(7)

Um estudo de Shiplo et al.(17) no Canadá fornece a avaliação mais abrangente até ao momento das formas de administração entre os consumidores de canábis medicinal, e das suas perceções. O uso de um vaporizador foi o modo de administração de canábis medicinal mais popular (53%), seguido por fumar um “charro” (47%). A maioria dos atuais consumidores de vaporizadores reportou usar um vaporizador portátil (67,2%), seguido por um vaporizador estacionário (41,7%) e um e-cigarro ou *vape-pen* (19,3%). Em geral, os modos alternativos eram ligeiramente mais populares do que os cigarros de canábis, não obstante a restrição no país do uso e venda de canábis medicinal apenas a ervas secas (as quais

são mais facilmente fumadas). A popularidade dos vaporizadores para o uso de canábis pode ter sido influenciada pelo recente aumento da consciencialização e uso de e-cigarros, que vaporizam a nicotina. O alívio dos sintomas foi classificado como a dimensão mais importante ao decidir qual o modo de administração, conquanto os entrevistados indicarem que cada modo de administração fornecia alívio semelhante dos sintomas. O custo foi citado como a segunda dimensão mais importante. Comer em alimentos e usar um vaporizador foram percebidos como mais dispendiosos, mas o custo associado à tecnologia de vaporização está em queda.(17)

Como os estudos clínicos existentes sobre a eficácia dos MBCs incidem sobretudo a curto prazo, o UPCBP não terá sido totalmente explorado na literatura, o que contribui para a relutância do médico em prescrever CBs. Apesar das taxas de comportamentos problemáticos de uso de CBs serem aparentemente baixas, o UPCBP deve ser regularmente avaliado ao longo da terapia, e particularmente entre pacientes com histórico de problemas psiquiátricos e de uso de substâncias.(7)

Xerostomia, cáries e hábitos alimentares

O abuso de substâncias ilícitas em geral foi demonstrado prejudicar a saúde oral, devido a maus hábitos de higiene, uma tendência ao consumo de doces, padrões alimentares irregulares, subnutrição e visitas raras ao médico dentista.(10) O uso de canábis inclui-se nesta descrição, estando associado a índices mais altos de cárie e de placa bacteriana (como em Darling et al. 1992, citado por Grafton 2016).(5, 10)

A xerostomia está relatada em consumidores frequentes de canábis: podem relatar boca seca entre 1 a 6 horas ou quase imediatamente após uso. Em comparação com a xerostomia sentida no tabagismo (18,6%), a canábis tem associada maior prevalência deste efeito nos seus consumidores (69,6%). Isto deve-se às suas propriedades parassimpatólicas. (11, 18) A boca seca é transitória, mas os participantes não determinam com precisão a duração.(1, 18, 19) Em relação a vertentes mais objetivas da saliva, foi observada uma redução da taxa de fluxo salivar (TFS) em 60% dos indivíduos de um grupo experimental de consumidores de várias substâncias ilícitas, mas apurar o efeito de cada droga (e.g. da canábis) na TFS não se revelou possível.(10) Um estudo de 1981 encontrou redução da capacidade tampicante da saliva (diminuição do pH salivar) em fumadores de canábis, mas a diminuição da TFS observada não foi estatisticamente significativa.(11, 20) É difícil conceber que a xerostomia sentida não seja acompanhada de pelo menos alguma hipossaliva, mas para quantificar este efeito são necessários mais estudos, preferencialmente experimentais, que usem sialometrias precisas.

É frequente que o consumidor de canábis tenha fome imediatamente após administração, consequência do impacto da canábis/THC na leptina, uma hormona importante na regulação do apetite. A combinação da diminuição da produção da saliva e do seu pH, com o aumento do apetite, pode deixar os dentes vulneráveis ao ataque de alimentos e bebidas potencialmente cariogénicos.(2)

Um estudo em 1973, de Silverstein et al.(21), investigou o índice CPO-D (dentes cariados, perdidos e obturados) de 77 sujeitos que tinham usado drogas recreativas. O índice CPO-D para os consumidores de canábis foi de 11,99, dos quais 22% equivaliam aos dentes cariados. Silverstein et al. também examinaram em 1978 (citado em Versteeg 2008)(1) o ambiente oral de um grupo de 206 indivíduos com consumo alto de canábis (82% dos indivíduos usaram canábis \geq 1000 dias). O grupo sem uso apresentou um número substancialmente menor de superfícies cariadas, perdidas ou obturadas (pontuações CPO-S), índices de placa bacteriana mais baixos e gengiva mais saudável. Concluiu-se que os consumidores de canábis tinham um pior estado de saúde oral, o que provavelmente refletia o seu estilo de vida e negligência da saúde em geral. Na mesma linha, Di Cugno et al.(20) descobriram, em 1981, um número 2,5 vezes maior de dentes cariados entre os consumidores de canábis que o dos controlos. Uma vez que estes estudos foram realizados há mais de 30 anos, é necessária investigação adicional contemporânea para analisar especificamente o valor de CPO-D/ CPO-S dos consumidores de canábis atualmente, ou replicar estes resultados, com adequada limitação do número de fatores de confundimento.

Mais recentemente, no estudo de 2009 de Schulz-Katterbach et al. (citado em Joshi et al. 2016)(2) sobre a dieta de 85 participantes, no qual o grupo de controlo era composto apenas por fumadores de tabaco e o grupo de teste usava canábis e tabaco, os consumidores de canábis escovavam os dentes com menos frequência do que o grupo controlo. Este último visitava o médico dentista com mais regularidade, enquanto apenas 21% do grupo de teste o fazia anualmente. Adicionalmente, 63% dos participantes que indicaram sentir fome após o consumo de canábis tinham ingerido alimentos e bebidas classificadas como doces. Isto levou à identificação frequente de lesões cariosas, particularmente em superfícies lisas: um número aproximadamente seis vezes maior do que no grupo de controlo.

A má saúde oral tem por si só um impacto substancial no quotidiano de indivíduos alcoólicos e/ou toxicodependentes, e os consumidores de canábis não serão a exceção. Desta forma, informar e educar os pacientes no que toca a uma nutrição saudável, técnicas de higiene oral, e benefícios do flúor pode auxiliar a sua reabilitação.(2, 10, 11)

Gengiva e Periodonto

O aumento gengival, bem como a gengivite vermelho-flamejante dolorosa e a perda óssea alveolar, têm sido observadas em consumidores frequentes de canábis.(1, 2, 18)

A literatura sobre a associação entre o uso de canábis e a periodontite é esparsa. Um estudo experimental em ratos (Nogueira-Filho et al. 2011, citado em Shariff 2017 (3)) e três estudos epidemiológicos (9, 22, 23) em adolescentes e jovens adultos sugeriram um papel prejudicial do uso de canábis na fisiopatologia da periodontite, semelhante à do tabagismo. Pensa-se que o efeito do tabaco na doença periodontal seja mediado pelo aumento da inflamação e vasoconstrição, o que pode ou não ser o caso da canábis(22); esta não está associada à inflamação sistémica, mas pode induzir vasoconstrição.(9)

Um estudo importante de Shariff et al., de 2017 (3) indicou uma associação entre o uso frequente de canábis recreativa e um mau estado periodontal. Este estudo, usando dados do NHANES 2011-2012 (National Health and Nutrition Examination Survey) dos Estados Unidos da América, foi nacionalmente representativo das idades 30 aos 59 anos. O desfecho primário – periodontite – foi definido usando a classificação CDC (*Centre for Disease Control*) / AAP (*American Academy of Periodontology*), bem como medidas contínuas de profundidade de sondagem (PS) e perda de inserção clínica (PIC). O fator de exposição – uso de canábis auto relatado – foi definido em “uso frequente de canábis recreativa (FCR)” e “uso não FCR”. Os grupos foram desenhados segundo as seguintes condições: indivíduos com uso de canábis ou haxixe \geq uma vez por mês nos últimos 12 meses foram categorizados como consumidores FCR, e aqueles cujo uso era nulo ou inferior a uma vez por mês no ano anterior foram categorizados como consumidores não-FCR. Dos 1.938 participantes, 26,8% eram consumidores FCR. A PIC média foi maior entre FCR do que entre consumidores não-FCR. A análise bivariada revelou uma associação positiva (prejudicial) entre o uso FCR e periodontite severa em toda a amostra. Curiosamente, numa análise restrita a participantes que nunca haviam usado tabaco, os consumidores FCR tinham uma probabilidade duas vezes maior de apresentar um estado periodontal inferior do que os consumidores não-FCR. Esta associação foi mantida nos modelos multivariáveis ajustados para dados demográficos (idade, sexo, raça/etnia, nível de rendimento), uso de álcool e tabaco, diabetes e historial de tratamento periodontal.

Um dos pontos fracos deste estudo foi o facto de não poder ser testada a validade da classificação da exposição. Isto porque, segundo os autores, foi o primeiro estudo que diferenciou os consumidores FCR de não-FCR, de forma semelhante à classificação do uso de tabaco em estudos epidemiológicos como não-fumador /ex-fumador Vs fumador. Outro é a sua natureza transversal, a qual exclui qualquer inferência sobre a relação causal entre o uso de canábis e a periodontite.(3) Os autores recomendam estudos mecanísticos, estudos longitudinais e ensaios interventivos para esclarecer estas questões.

Outros estudos encontraram associações semelhantes ao de Shariff et al.(9, 11, 22)

Parece haver falta de evidência clínica sobre o efeito direto do uso de canábis no periodonto, ou mesmo nos resultados do tratamento periodontal, mas será sempre prudente ter em conta os indícios aqui

descritos. Uma avaliação crítica destes é importante para informar o médico dentista e promover iniciativas apropriadas de saúde pública, incluindo orientações para consumidores de canábis.(3, 11)

Lesões e doenças dos tecidos moles

A canábis tem uma temperatura de combustão mais alta do que o tabaco e, portanto, pode-se esperar que o consumidor apresente maior risco de lesões térmicas no tecido mole oral. No entanto, os estudos disponíveis não afirmaram conclusivamente que lesões específicas foram identificadas como resultado do uso de canábis. Não obstante esta ambiguidade, a lesão térmica crónica pode causar hiperqueratose da mucosa oral (como em Schulz-Katterbach et al. 2009, citado em Joshi 2016).(2)

Num estudo de 1993, foi encontrada uma prevalência significativamente maior de leucoedema em fumadores de canábis e tabaco, quando comparados com não-fumadores (57,1% e 20,2%, respetivamente),(18) o que vai de encontro a outros dados.(1) Contudo, não é claro o grau de influência que outros fatores irritantes, como o próprio fumo, possam ter.(2, 4) O leucoedema, que tem sido descrito como uma variação do normal, é um espessamento acinzentado bilateral, difuso e translúcido, particularmente da mucosa oral.(1, 2, 18) A mucosa relaxada pode ter uma aparência dobrada ou enrugada; quando é esticada, o leucoedema desaparece parcialmente, o que ajuda a diferenciar esta lesão de condições similares e potencialmente malignas, como a leucoplasia.(1)

O efeito do fumo da canábis na candidíase oral também já foi estudado. Há um aumento na prevalência de *Candida albicans* em consumidores, quando comparados com os controlos de tabaco e não fumadores; o que não cursa obrigatoriamente com candidíase: não houve diferença aparente na prevalência da doença. O número crescente e densidade de *C. albicans* pode dever-se à presença de hidrocarbonetos que atuam como fonte de energia para certas espécies de *Candida*. Fatores adicionais, como o comprometimento da resposta imunitária, higiene deficiente de próteses dentárias e fatores nutricionais também devem ser considerados.(1, 24)

Por sua vez, o THC tem um efeito imunossupressor direto sobre a atividade de células imunitárias; incluem-se os macrófagos, células NK, linfócitos B e T. Deste facto resulta menor resistência do hospedeiro a infeções bacterianas e virais e os relatos de vários casos de papilomas orais ocorrendo em consumidores pesados de canábis. Por fim, destes relatos também constam três casos de manifestação oral de uvulite isolada secundária à irritação por inalação de canábis (1, 4, 10)

Cancro oral

Tem sido difícil associar ou relacionar diretamente o consumo de canábis com diversas lesões e condições potencialmente malignas e malignas.

De um lado do espectro, Zhang et al. (1999) encontraram, num estudo de casos-controlo, um aumento do risco de CCE da cabeça e pescoço entre os consumidores de canábis, com uma relação dependente da dose, mesmo após o ajuste para possíveis fatores de confundimento.(25) Em relação ao CCP, isto é coerente com os resultados de outros estudos.(1, 4, 14, 26) A associação entre o consumo de canábis e CCP parece ser mais forte entre os pacientes mais jovens (<50 anos de idade).(25) Os efeitos imunossupressores do THC, em associação com o HPV em fumadores, poderão contribuir para um risco aumentado de CCE.(4, 10, 13) Em 1990, Caplan et al. (citado em Joshi et al. 2016)(2), descreveram dois casos que apresentavam CCE da língua. Estes indivíduos fumavam canábis regularmente, mas não tinham historial de fumar tabaco ou beber álcool. Nos achados de outro estudo, a ocorrência de carcinoma nasofaríngeo indiferenciado foi maior entre os consumidores de canábis, em comparação com os consumidores de tabaco. (27) O fumo da canábis também já foi sugerido como possível causador de carcinoma da língua.(1)

Em relação a lesões potencialmente malignas, como leucoplasias e eritroplasias, há maior incidência associada ao uso de canábis, sobretudo crónico.(1, 2, 4, 12, 14, 26)

Existem vários fatores que explicam os potenciais mecanismos carcinogênicos da canábis. O primeiro será a inflamação crônica da mucosa oral com hiperqueratose, um estado por vezes chamado de "estomatite canábica".(4)

O tabaco e a canábis poderão ter um efeito sinérgico.(4) Um "charro" pode conter mais 50-100% (1.5 a 2 vezes superior) da quantidade de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos de um cigarro de tabaco.(2, 10) Esta classe de compostos orgânicos engloba uma série de substâncias cancerígenas, como os fenóis, as nitrosaminas e o cloreto de vinilo.(1, 2, 28) Um estudo em 1986 referia outros compostos deste grupo químico, como o benzeno, o benzopireno (especialmente abundante e definitivamente carcinogênico), o benzantraceno (concentração 50% maior na canábis que no tabaco), e os naftalenos (70% mais do que no tabaco); para além de outros compostos, como o amoníaco, ácido cianídrico e acroleína. As nitrosaminas eram encontradas em concentrações iguais nos dois tipos de fumo.(18, 29)

Para agravar, o consumo usual sem filtro leva a uma concentração mais alta de fumo inalado;(10, 30) a técnica de inalação mais rápida e profunda usada com a canábis pode levar a uma maior deposição de carcinogêneos nas vias aéreas superiores e na cavidade oral.(14) Aliás, no trato respiratório inferior, a quantidade de alcatrão retida tem-se mostrado mais elevada em fumadores de canábis, comparados aos fumadores de tabaco.(31)

De outro ponto de vista, a associação entre o consumo de canábis e o cancro oral ou está ausente ou se verifica ser muito difícil de provar.

Já em 1993 foi relatada uma maior associação do uso de canábis com problemas orais não malignos do que para o desenvolvimento de doenças potencialmente malignas.(18) Num grande estudo de casos-controlo de 2004 (n = 407 casos), os autores tentaram aferir se o uso de canábis estaria associado ao desenvolvimento de CCE oral em pacientes com idades entre os 18 e 65 anos. A análise não revelou associação do CCE com o uso de canábis.(26) Hashibe et al. também encontraram uma relação dependente da dose positiva (i.e. prejudicial) entre o uso de canábis e cancro oral e laríngeo. Contudo, essa relação deixou de ser observada após ajuste para fatores de confundimento, como o tabagismo.(31) Outros estudos também falharam na tentativa de encontrar esta associação, como os dois realizados por Llewellyn et al., que envolveram a análise de 53 casos num(32) e 116 casos no outro.(33)

Os estudos analisados na revisão sistemática de Carvalho et al. (2015) sugerem que, apesar da falta de associação entre risco e desfecho no modelo aí discutido, a avaliação histológica de tipos específicos ou locais de amostra apropriados pode surtir resultados diferentes.(14) Um ponto bastante negativo nesta revisão é o facto de que apenas os valores "fumador canábis pelo menos uma vez" foram adicionados na meta-análise, tendo em conta que uma classificação segundo a frequência de uso como a de Shariff et al. (estudo periodontal acima referido(3)) seria mais apropriada. Os dados para o CCP também foram inconclusivos no estudo de Versteeg et al. 2008.(1)

Por outro lado, chegou mesmo a ser encontrado um efeito protetor da canábis em consumidores moderados, com pronunciada redução de risco de CCE entre consumidores que iniciaram o consumo numa idade mais avançada.(34) No contexto do impacto da *C. sativa* no sistema imunitário, foi observada supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias e estimulação da produção de citocinas anti-inflamatórias, levando à redução da resposta imune do hospedeiro, assim como a supressão da imunidade antitumoral. Além disso, também foi demonstrado em linhagens de células epiteliais que a canábis tem efeitos antitumorais através da paragem do crescimento celular descontrolado, aumento da apoptose, e regulação negativa da angiogénese e da migração celular.(10, 13, 14) O tipo de associação entre *C. sativa* e cancros da orofaringe e da língua sugere efeitos biológicos pró e anti carcinogênicos.(13)

Pela literatura aqui analisada, a qual abrange várias décadas, é de notar a falta geral de consistência entre os resultados de vários estudos, o que resulta num fracasso em fornecer evidência replicável. Apesar de várias inferências feitas até ao momento, os dados epidemiológicos atuais são insuficientes para apoiar uma associação positiva ou negativa do uso de canábis e o desenvolvimento de cancro oral.(10, 14, 30) Há, portanto, uma clara necessidade de investigação sobre o mecanismo de ação dos canabinóides em tecidos específicos em modelos animais e humanos.(14, 34)

Concluindo, a incerteza em torno da possível ligação entre o uso de canábis e o cancro oral ainda permanece, mas uma possível associação não deve ser desprezada.

Pontos Fortes e Fracos

Há uma grande dificuldade que acompanha os estudos com consumidores de substâncias ilegais e tóxicas: várias metodologias diferentes são usadas conforme as realidades locais de cada estudo. Isto leva a resultados dissonantes em tópicos semelhantes. Fatores relevantes são a população alvo, o tamanho da amostra, a escolha dos controlos ou a não inclusão deles, a frequente falta ou ineficiência da quantificação do uso de substâncias e a baixa taxa de resposta (por receio de repercussões ou estigma). (10, 14) De facto, a maioria dos países onde os estudos aqui citados foram realizados proíbe o uso de canábis; logo, o consumo relatado pode ter sido subestimado. (14, 27, 30) Esta subnotificação seria presumivelmente similar entre casos e controlos, o que poderia diminuir a amostra e aumentar a probabilidade de erro do tipo II, ou falsos negativos. (35) Mais estudos devem ser realizados em locais onde a canábis é legalizada, de forma a minimizar este erro. (14, 31)

Incluir contabilização da frequência, duração, quantidade e via de administração em todas os participantes, e correlacionar estudos *in vitro* e *in vivo* com a dose biologicamente relevante da substância estudada, torna o processo de investigação mais complexo, extenso e dispendioso. Os estudos teriam de ser desenhados de forma bastante diferente, para gerar informação longitudinal e experimental de amostras representativas, ao invés dos dados maioritariamente epidemiológicos, observacionais e transversais discutidos ao longo deste trabalho. Em certas revisões abrangentes (como na meta-análise supracitada) (14), as variáveis como o tipo, método, quantidade e frequência de uso, idade de início, anos de uso e uso cumulativo são investigados pelos estudos revistos, mas não podem ser incluídos na meta-análise devido a diferenças nas metodologias.

Dados sobre a prevalência do uso de canábis por método de administração não parecem estar amplamente disponíveis. (1, 14, 31) Fatores de risco pessoais, incluindo a quantidade de placa, a higiene oral, a saúde sistémica e o nível socioeconómico, também dificultam a avaliação do efeito específico do uso de canábis. (11)

O estudo de Meier et al. 2016 (9) é exemplificativo do desafio que é desenlaçar o uso de canábis do uso do tabaco. Na Nova Zelândia, onde o estudo foi realizado, a canábis não é tipicamente misturada com tabaco, mas a maioria dos participantes que usavam canábis também fumavam cigarros. Embora tenha havido controlo para o uso do tabaco, qualquer imperfeição poderia influenciar os resultados e provocar associações espúrias entre o uso de canábis e problemas de saúde. Os autores reconhecem igualmente que os participantes adquiriram mais tabaco do que canábis, com a maioria dos consumidores de canábis a usar diariamente por menos de 5 anos. Se os padrões de uso de canábis mudarem, e mais consumidores começarem a usar canábis como o fazem com o tabaco (ou seja, múltiplos “charros” por dia), podem surgir problemas de saúde associados à canábis.

Outro fator relevante, também referido por este estudo, é o aumento da concentração de THC desde os anos 90 (5, 36), que foi quando se iniciou o consumo deste coorte Neozelandês. Se o THC for o principal mediador das consequências na saúde, o estudo pode ter subestimado a associação entre o uso de canábis e o desfecho. (9)

Conclusões

Dada a tendência mundial de descriminalização do uso de canábis recreativa e o conseqüente aumento do uso potencial entre adultos jovens, os profissionais em Medicina Dentária devem estar conscientes dos seus efeitos nefastos e reconhecer o consumo de canábis como potencial fator de risco para várias doenças da cavidade oral. De facto, de acordo com a literatura aqui revista, os consumidores de canábis parecem ter maior risco de incidência de xerostomia, cáries (devido a hábitos secundários), gengivite, doença periodontal, lesões potencialmente malignas e, possivelmente, infeções e cancro da cavidade oral.

É provável que o médico dentista encontre frequentemente utilizadores de canábis ao longo da sua carreira profissional. Como tal, deve estar atento às indicações clínicas do uso de canábis e fornecer tratamentos adequados, para além de saber informar o paciente sobre as conseqüências desse hábito para a saúde, de forma a ajudá-lo com a cessação e redução dos danos.

É imperativo que os prestadores de cuidados dentários tomem decisões clínicas com base em evidências científicas sobre os efeitos farmacológicos e psicológicos da canábis, e não no estigma social associado ao uso de substâncias ilícitas.

Atualmente surgem investimentos avultados em Portugal, de várias empresas, com vista à plantação de canábis e ao fabrico de medicamentos. À medida que mais países legalizam a canábis para fins medicinais, e com a comercialização de canabinóides em Portugal, é cada vez mais necessária investigação industrial e académica em saúde sobre a. Esta é uma forma de contribuir para um corpo de conhecimento mundial que chegue no futuro a conclusões mais nítidas sobre os riscos e benefícios do consumo humano desta planta.

Referências

1. Versteeg PA, Slot DE, van der Velden U, van der Weijden GA. Effect of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hyg*. 2008;6(4):315-20.
2. Joshi S, Ashley M. Cannabis: A joint problem for patients and the dental profession. *Br Dent J*. 2016;220(11):597-601.
3. Shariff JA, Ahluwalia KP, Papapanou PN. Relationship Between Frequent Recreational Cannabis (Marijuana and Hashish) Use and Periodontitis in Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012. *J Periodontol*. 2017;88(3):273-80.
4. Cho CM, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. *Aust Dent J*. 2005;50(2):70-4.
5. Grafton SE, Huang PN, Vieira AR. Dental treatment planning considerations for patients using cannabis: A case report. *J Am Dent Assoc*. 2016;147(5):354-61.
6. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68(7):515-21.
7. Ware MA, Martel MO, Jovey R, Lynch ME, Singer J. A prospective observational study of problematic oral cannabinoid use. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):409-17.
8. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270-8.
9. Meier MH, Caspi A, Cerda M, Hancox RJ, Harrington H, Houts R, et al. Associations Between Cannabis Use and Physical Health Problems in Early Midlife: A Longitudinal Comparison of Persistent Cannabis vs Tobacco Users. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(7):731-40.
10. Sordi MB, Massochin RC, Camargo AR, Lemos T, Munhoz EA. Oral health assessment for users of marijuana and cocaine/crack substances. *Braz Oral Res*. 2017;31:e102.
11. Momen-Heravi F, Kang P. Management of cannabis-induced periodontitis via resective surgical therapy: A clinical report. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(3):179-84.
12. Hashibe M, Ford DE, Zhang ZF. Marijuana smoking and head and neck cancer. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(S1):103s-7s.
13. Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz SM, et al. Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):160-71.
14. de Carvalho MF, Dourado MR, Fernandes IB, Araujo CT, Mesquita AT, Ramos-Jorge ML. Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral Biol*. 2015;60(12):1750-5.
15. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2219-27.
16. Aviram J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017;20(6):E755-e96.
17. Shiplo S, Asbridge M, Leatherdale ST, Hammond D. Medical cannabis use in Canada: vapourization and modes of delivery. *Harm Reduct J*. 2016;13(1):30.
18. Darling MR, Arendorf TM. Effects of cannabis smoking on oral soft tissues. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21(2):78-81.
19. Horowitz LG, Nersasian RR. A review of marijuana in relation to stress-response mechanisms in the dental patient. *J Am Dent Assoc*. 1978;96(6):983-6.
20. Di Cugno F, Percec CJ, Tocci AA. Salivary secretion and dental caries experience in drug addicts. *Arch Oral Biol*. 1981;26(5):363-7.
21. Silverstein SJ. Relation between social drug use-abuse and dental disease in California, U.S.A. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1973;1(3):89-93.
22. Thomson WM, Poulton R, Broadbent JM, Moffitt TE, Caspi A, Beck JD, et al. Cannabis smoking and periodontal disease among young adults. *JAMA*. 2008;299(5):525-31.
23. Jamieson LM, Gunthorpe W, Cairney SJ, Sayers SM, Roberts-Thomson KF, Slade GD. Substance use and periodontal disease among Australian Aboriginal young adults. *Addiction*. 2010;105(4):719-26.

24. Darling MR, Arendorf TM, Coldrey NA. Effect of cannabis use on oral candidal carriage. *J Oral Pathol Med.* 1990;19(7):319-21.
25. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(12):1071-8.
26. Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2004;64(11):4049-54.
27. Feng BJ, Khyatti M, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, et al. Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer.* 2009;101(7):1207-12.
28. Firth NA. Marijuana use and oral cancer: a review. *Oral Oncol.* 1997;33(6):398-401.
29. Donald PJ. Marijuana smoking--possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;94(4):517-21.
30. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(3):374-80.
31. Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol.* 2005;35(3):265-75.
32. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol.* 2004;40(3):304-13.
33. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol.* 2003;39(2):106-14.
34. Liang C, McClean MD, Marsit C, Christensen B, Peters E, Nelson HH, et al. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(8):759-68.
35. Moonesinghe R, Khoury MJ, Janssens AC. Most published research findings are false-but a little replication goes a long way. *PLoS Med.* 2007;4(2):e28.
36. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC. Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995-2014): Analysis of Current Data in the United States. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):613-9.

