

CANABIDIOL E SUAS POSSÍVEIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Recebido em: 14/11/2024

Aceito em: 10/12/2024

DOI: 10.25110/arqsaude.v28i2.2024-11711



Monique Souza e Silva ¹
Raquel Teles de Menezes ²
Tuana Mendonça Faria Cintra ³
Thais Cristine Pereira ⁴
Maria Cristina Marcucci ⁵
Luciane Dias de Oliveira ⁶
Vanessa Marques Meccatti Domiciano ⁷

RESUMO: As propriedades terapêuticas da planta *Cannabis sativa* L. é de conhecimento popular desde os povos antigos e, devido a mudanças socioculturais, sua utilização para fins terapêuticos foi reduzida. Entretanto, nos últimos anos, a busca por pesquisas científicas sobre esses efeitos terapêuticos e o incentivo de seu uso tem crescido largamente em todo mundo. O objetivo desta revisão bibliográfica é apresentar a história da planta *Cannabis* como uso medicinal e evidenciar seus benefícios para a odontologia. Com base em artigos encontrados nas plataformas SciELO, Pubmed e Google acadêmico, foram reunidas informações a respeito da trajetória do uso da planta na medicina e como ela interage com o nosso organismo. Deste modo, as evidências demonstram muitos benefícios para odontologia, como tratamentos de mucosites orais, devido ao efeito antioxidante e anti-inflamatório dos derivados da planta, de doenças periodontais, também pelo potencial de combate a inflamação e pela capacidade antimicrobiana e dor orofacial, uma vez que são considerados analgésicos potentes. Em geral, esta coletânea sugere que as substâncias advindas da planta, como o canabidiol, possuem propriedades biológicas promissoras e o crescente interesse nas pesquisas sobre plantas medicinais e seus fitocompostos fomentam a divulgação e os estudos sobre as aplicações da *Cannabis sativa* L. em odontologia.

PALAVRAS-CHAVE: *Cannabis*; Odontologia; Preconceito; Usos terapêuticos.

¹ Graduada em Odontologia. Universidade Estadual Paulista (ICT-UNESP).

E-mail: monique.souza@unesp.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6106-217X>

² Doutoranda em Microbiologia. Universidade Estadual Paulista (ICT-UNESP).

E-mail: raquel.teles@unesp.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4250-5528>

³ Mestranda em Biomateriais. Universidade Estadual Paulista (ICT-UNESP).

E-mail: tuana.cintra@unesp.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4366-905X>

⁴ Doutora em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal. Universidade Estadual Paulista (ICT-UNESP).

E-mail: thais.pereira@unesp.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3340-1727>

⁵ Doutora em Ciências. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

E-mail: cristina.marcucci@unesp.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8065-5618>

⁶ Doutora em Biopatologia Bucal. Universidade Estadual Paulista (ICT-UNESP).

E-mail: luciane.oliveira@unesp.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-7768>

⁷ Doutora em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal. Universidade Estadual Paulista (ICT-UNESP).

E-mail: vanessa.meccatti@unesp.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3297-2288>

CANNABIDIOL AND ITS POSSIBLE THERAPEUTIC APPLICATIONS IN DENTISTRY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The therapeutic properties of the *Cannabis sativa* L. plant have been popular knowledge since ancient times and, due to socio-cultural changes, its use for therapeutic purposes has been reduced. However, in recent years, the search for scientific research into these therapeutic effects and the encouragement of their use has grown worldwide. The aim of this bibliographical review is to present the history of the medicinal *Cannabis* plant and highlight its benefits for dentistry. Based on articles found on the Scielo, Pubmed and Google Scholar platforms, information was gathered on the history of the plant's use in medicine and how it interacts with our bodies, with its anti-inflammatory, antimicrobial, healing and analgesic effects. In this way, the evidence shows many benefits for dentistry, such as treatments for oral mucositis, periodontal disease and orofacial pain. In general, this collection suggests that substances from the plant, such as cannabidiol, have promising biological properties and the growing interest in research into medicinal plants and their phytochemicals encourages the dissemination and study of the applications of *Cannabis sativa* L. in dentistry.

KEYWORDS: *Cannabis*; Dentistry; Prejudice; Therapeutic uses.

CANNABIDIOL Y SUS POSIBLES APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN ODONTOLOGÍA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: Las propiedades terapéuticas de la planta *Cannabis sativa* L. son conocidas desde la antigüedad y, debido a los cambios socioculturales, su uso con fines terapéuticos se ha reducido. Sin embargo, en los últimos años, la búsqueda de investigaciones científicas sobre estos efectos terapéuticos y el fomento de su uso ha crecido ampliamente en todo el mundo. El objetivo de esta revisión de la literatura es presentar la historia de la planta de *Cannabis* con usos medicinales y resaltar sus beneficios para la odontología. A partir de artículos encontrados en las plataformas SciELO, Pubmed y Google Scholar, se recopiló información sobre la trayectoria del uso de la planta en medicina y cómo interactúa con nuestro organismo. Así, la evidencia demuestra muchos beneficios para la odontología, como los tratamientos para la mucositis oral, por el efecto antioxidante y antiinflamatorio de los derivados vegetales, las enfermedades periodontales, también por el potencial para combatir la inflamación y la capacidad antimicrobiana y el dolor orofacial, ya que se consideran analgésicos potentes. En general, esta colección sugiere que sustancias provenientes de la planta, como el cannabidiol, tienen propiedades biológicas prometedoras y el creciente interés en la investigación sobre plantas medicinales y sus fitoquímicos incentiva la difusión y estudios sobre las aplicaciones del *Cannabis sativa* L. en odontología.

PALABRAS CLAVE: *Cannabis*; Odontología; Prejuicio; Usos terapéuticos.

1. INTRODUÇÃO

Diversas plantas, como *Spilanthes* spp., *Wrightia tinctoria* R. Br., *Cannabis sativa* L., *Ophiopogon radix*, *Salvia officinalis* L., *Syzygium Aromaticum* (L.) Merr. & L.M. Perry (cravo), *Allium sativum* L. (alho), possuem histórico de uso para tratamento de

muitas doenças na medicina tradicional asiática, africana e indiana por centenas de anos (LOWE *et al.*, 2021). Dentre as doenças tratadas com tais plantas estão: doenças orais e dentárias, como úlceras, abscessos periodontais, mucosites orais, dor de dente, infecções microbianas, halitose, dor de garganta e pulpite dentária (LOWE *et al.*, 2021; WOLDITSADIK, BEYI, 2018). Mais recentemente, as plantas da medicina tradicional chinesa têm sido utilizadas também para tratamentos de líquen plano oral, estomatite aftosa recorrente, leucoplasia oral e síndrome de Sjögren (LOWE *et al.*, 2021).

A *Cannabis sativa* L. está presente historicamente nas farmacopeias médicas tradicionais asiáticas, africanas e indianas, relacionada com o tratamento de doenças e dores orais e dentárias desde 2.700 a.C. (LOWE *et al.*, 2021; ZUARDI, 2006). O uso da planta nesses sistemas médicos tradicionais, relacionado à cavidade oral, era para tratamento de dor de dente, tratamento e prevenção de cárie dentária e redução da inflamação da gengiva (LOWE *et al.*, 2021; ZUARDI, 2006).

Cannabis é um gênero de plantas, pertencente à família *Cannabaceae* e possui três principais espécies: *indica*, *ruderalis* e *sativa*. Esta planta é conhecida popularmente como “Cânhamo ou maconha”. A *C. sativa* mais encontrada em regiões tropicais é uma planta dioica com concentração de compostos canabinóides, responsáveis pelo efeito medicinal e os componentes psicoativos (MACEDO, 2011). Tal planta gera metabólitos secundários que possuem efeitos farmacológicos, como ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, anticancerígena e ansiolítica. Dentre esses metabólitos estão: canabinóides, terpenos e flavonoides. Os metabólitos secundários são compostos produzidos por plantas e microrganismos que estão relacionados com processos que dão vantagens aos mesmos. Desta forma, podem exercer um papel na sobrevivência, no aroma (terpenos), na pigmentação e no sabor (flavonoides) da planta. Além disso, podem trazer benefícios farmacológicos, como os já citados (LOWE *et al.*, 2021; KLAHN, 2020).

Com a evidenciação de receptores canabinóides presentes na cavidade bucal, o foco em pesquisas de composições farmacológicas à base de canabinóides para benefício da saúde oral e no tratamento de doenças cresceu notavelmente. Além disso, atualmente, há uma busca por métodos alternativos de prevenção e tratamentos de doenças orais. Dentre as razões para essa busca está a crescente resistência aos antimicrobianos sintéticos e os diversos efeitos colaterais que os medicamentos produzem. Segundo o mesmo autor, o canabidiol (CBD) é um composto derivado da *Cannabis sativa* L., o qual não possui atividade psicoativa e apresenta grande potencial terapêutico em diversas

condições fisiopatológicas. Os usos terapêuticos deste composto estão relacionados com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e analgésicas, incluindo outras aplicações, como na diferenciação celular do tecido ósseo, antiepilépticos, ansiolíticos, anticancerígenos e agente neuroprotetores. Além disso, há crescentes estudos relacionando o CBD ao alívio de estresse, relaxamento e melhora do sono (LOWE *et al.*, 2021). Já o THC, tetrahydrocannabinol, outro composto derivado da planta *Cannabis* também utilizado na produção de medicamentos, possui ação analgésica, efeitos relaxantes musculares, ação anti-inflamatória, pode causar perda de memória recente e reações psicoativas (RUSSO, GUY, 2005).

2. METODOLOGIA

Esta revisão de literatura do tipo narrativa foi baseada nos estudos de Napimoga *et al.* (2009); Cuba *et al.* (2017) e Honório *et al.* (2006), os quais abordam alguns dos possíveis usos da *Cannabis sativa* na odontologia. Para tal, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Google Acadêmico (Google Scholar), *National Library of Medicine* (PUBMED) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A busca pelos artigos científicos foi feita utilizando os seguintes termos em inglês e português: “*Cannabis*”, “*dentistry*”, “*prejudice*”, “*therapeutic uses*” e “*traditional medicine*”. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem o acesso integral, em inglês e português. Já como critérios de exclusão, foram eliminados os trabalhos que não abordassem o tema principal, que não permitissem o acesso completo ao artigo e os que estavam em outros idiomas, além dos selecionados. Chegou-se, portanto, a uma coletânea de 60 estudos. As informações sobre os resultados da busca e refinamento são apresentadas na Figura 1.

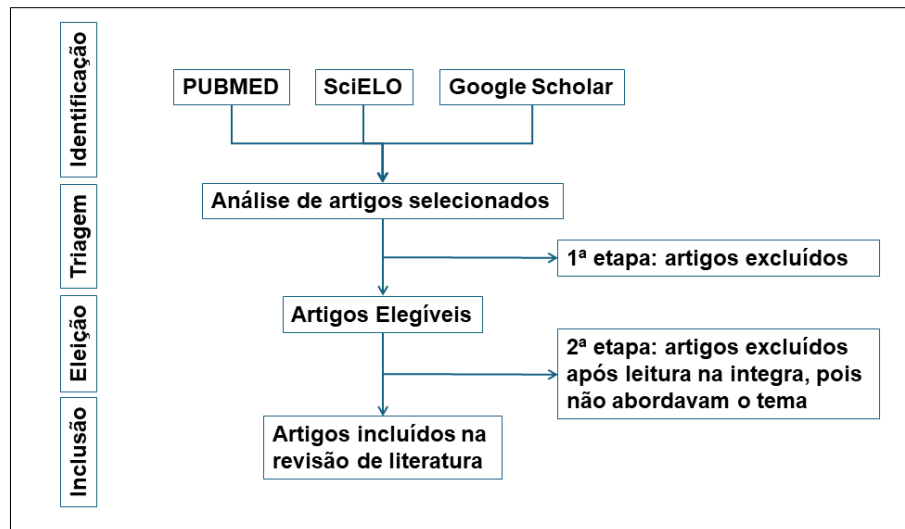


Figura 1: Etapas seguidas na presente revisão de literatura para eleger os estudos incluídos.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Histórico da *Cannabis medicinal*

O uso da *Cannabis* para fins médicos e farmacológicos faz parte da história de povos tradicionais asiáticos, africanos e indianos. Inclusive para o tratamento de doenças bucais e dentárias. Como por exemplo, para tratamento de dores de dente e até para prevenção de cárie e redução da inflamação gengival (LOWE *et al.*, 2021).

3.1.1 Primeiros relatos do uso medicinal

O primeiro relato de uso da *Cannabis sativa* para fins medicinais foi no período 2.737 a.C., pelo imperador chinês Shen Nung, cujo nome significa “O Cultivador Divino”. Tal imperador ficou conhecido por realizar inúmeras pesquisas com plantas medicinais sendo cobaia dos próprios experimentos. Suas descobertas transformadas em tradições e transmitidas ao longo do tempo foram compiladas na primeira farmacopeia do mundo, denominada Pen-ts’ao, publicada muitos anos após (ZUARDI, 2009). O imperador não só relatou as propriedades medicinais de *Cannabis* como também suas propriedades psicoativas, associando o uso em excesso com visões e contato com espíritos (LI, 1978). As indicações para o uso da planta incluíam: dores reumáticas, prisão de ventre, perturbações do sistema reprodutor feminino, malária e outras.

3.1.2 Vinda da planta para as Américas

A introdução da *Cannabis* nas Américas provavelmente ocorreu na América do Sul. No Brasil, no século XVI, as sementes da planta chegaram através dos povos africanos, principalmente da Angola, que já utilizam da planta na sua religião. Muitos sinônimos de *Cannabis* no Brasil (maconha, liamba, diamba, entre outros) têm origem no idioma angolano. O uso da planta se tornou comum entre os negros da zona rural do Nordeste para culto às divindades e tratamento de doenças. Há relatos de uso da planta, nesta região, para dores de dentes e cólicas menstruais (ZUARDI, 2009; PINHO, 1975).

3.1.3 Medicina Ocidental

A introdução da *Cannabis* na medicina ocidental se deu em meados do século XIX, através de estudos de Willian B. O'Shaughnessy, médico irlandês, e pelo livro de Jacques-Joseph Moreau, um psiquiatra francês (ZUARDI, 2009; RUSSO, 2013; CROCQ, 2020). O'Shaughnessy serviu com os britânicos na Índia por um longo período e nesta jornada teve seu primeiro contato com a planta. O interesse sobre a mesma cresceu e a partir de então, estudou sobre os métodos de preparação, avaliou a toxicidade em animais, e mais tarde, avaliou os efeitos terapêuticos sobre seus pacientes. Em 1839, publicou a obra: “Sobre as preparações do cânhamo indiano, ou gunjah”, no qual descreve diversas experiências usando a planta no tratamento de reumatismo, espasmos musculares de tétano e raiva (RUSSO, 2013; CROCQ, 2020). Moreau, em 1845 publicou o seu livro “*Du Hachisch et de l'Aliénation Mentale: Études Psychologiques*”, o qual possui as descrições mais completas dos efeitos agudos da planta. Nesse período, houve grande difusão do uso médico da planta por toda Europa até na América do Norte. Em 1860, houve a primeira conferência clínica sobre *Cannabis*, organizada pela Sociedade Médica do Estado de Ohio. Durante a segunda metade do século XIX, mais de cem artigos científicos foram publicados nos Estados Unidos e na Europa sobre as propriedades medicinais da planta *Cannabis sativa* (ZUARDI, 2009). No século XX, as indicações medicinais da planta foram resumidas na Enciclopédia Analítica de Medicina Prática de Sajous (1924) (ZUARDI, 2009; ALDRICH, 1997).

3.2 Proibição da planta

3.2.1 Início do combate ao uso da planta no Brasil

A proibição da planta, não só no Brasil, como em todo mundo, sofreu influência de ideais políticos e alguns autores também descrevem ideais preconceituosos. Como já citado, a origem do uso da *Cannabis* no Brasil está associada à era colonial escravagista. Os escravos africanos utilizavam da planta em sua cultura e a trouxeram para o território brasileiro, a qual se difundiu entre os povos indígenas, trabalhadores livres, camponeses e se tornou parte da cultura nacional. No período colonial das plantações de cana de açúcar, a *Cannabis* era muito utilizada como forma de socialização, sendo comum o uso em confraternizações, além do uso em cultos religiosos africanos. Não demorou muito para que tal contexto incomodasse a elite brasileira da época, que passou a condenar o uso da planta como pretexto de marginalizar ainda mais a população pobre (CARNEIRO, 2019).

A necessidade da elite em reprimir a população escrava advinha do medo que possuíam dela. Este fato ficou evidenciado com a vinda da coroa portuguesa ao Brasil. Segundo registros históricos, a possibilidade de viver em uma região a qual a população era majoritariamente composta por escravos, assustava os europeus. A partir desses acontecimentos, foi instituído em 1809 a Guarda Real de Polícia, denominada “polícia dos costumes”. Dentre as atuações, estavam à repressão de festas da cultura, de músicas afro-brasileiras e, evidentemente, da *Cannabis* (BARROS, PERES, 2011).

Em 1830, poucos anos após a Proclamação da Independência (1822), ocorreu um grande marco na história da planta *Cannabis* no Brasil. No município do Rio de Janeiro, foi proibido o uso de pito de pango (como era conhecida a planta na região). Ainda que em viés municipal, esta é considerada uma das primeiras leis que se tem conhecimento, sobre a criminalização do uso da *Cannabis* (CARNEIRO, 2019; BARROS, PERES, 2011).

3.2.2 Combate às drogas no mundo e no Brasil

No início do século XX, em âmbito mundial, surgiu um forte movimento antidrogas conduzido pela Liga das Nações (atualmente ONU – Organização das Nações Unidas), devido ao crescente e abusivo uso do Ópio. Desta forma, realizou-se a Convenção Internacional do Ópio de 1912, em Haia, a qual recomendava aos estados participantes que examinassem a possibilidade de criminalização da posse de ópio,

morfina, cocaína e seus derivados. O presidente do Brasil, Wenceslau Brás, publicou em 1915 o decreto nº 11.481, que promulgava a adesão do país à convenção. Tal medida foi o pontapé para iniciar o combate às drogas no Brasil e assim, dificultar ou até mesmo impossibilitar o uso da *Cannabis* medicinal (BARROS, PERES, 2011). Ademais, é de extrema importância ressaltar o forte papel estadunidense na proibição do plantio, comércio e uso da planta em boa parte do mundo. Em 1914, foi decretado a primeira lei no mundo dedicada a fiscalização do uso não médico das drogas de origem vegetal, a “Harrison Act”. O departamento de narcóticos estadunidense promulgou fortes campanhas contra o uso da planta *Cannabis*, usando a imprensa como meio de divulgação dos riscos do consumo da planta. Os esforços dos EUA contra a planta tinham base xenofóbica devido à expansão do uso da mesma pelos imigrantes mexicanos que habitavam o país. Os EUA influenciaram também outros países a proibirem e repudiarem a *Cannabis* (SAAD, 2010; FREITAS, 2018). Uma personalidade importante para o viés proibicionista no Brasil foi o psiquiatra Pedro Pernambuco Filho, conhecido por levar a imagem pejorativa da *Cannabis* e de seus usuários para outros países através da Liga das Nações. O psiquiatra durante a II convenção internacional do Ópio em 1924, em Genebra, apresentou seus pensamentos a respeito da planta, inclusive alegou que esta seria mais perigosa que o próprio ópio, contribuindo assim para a proibição da *Cannabis* em escala global (CARNEIRO, 2019; SAAD, 2010). A primeira norma legal a tratar do combate às drogas no Brasil foi o Decreto-Lei nº 891/1938, baseado nas disposições e recomendações da Convenção Internacional do Ópio (Haia, 1912), consolidou medidas de prevenção, tratamento e repressão às drogas em todo território nacional (BRASIL, 2006).

3.2.3 Atualmente no Brasil

A legislação vigente relacionada ao combate ao tráfico e uso de drogas no Brasil foi aprovada no dia 23 de agosto de 2006. A Lei Nº 11.343/06, conhecida como Lei de Drogas criou o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (SISNAD), que “prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas e define crimes” (BRASIL, 2006). De acordo com o parágrafo único: “consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União”. A função de determinar tais substâncias

cabe ao Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2006). A *Cannabis* está entre as substâncias proibidas pela lei, de acordo com o art. 2º que proíbe a plantação e colheita de vegetais dos quais são utilizados para produção de drogas. Já sobre o uso medicinal, o artigo em questão estabelece que a União pode autorizar a plantação desses vegetais “exclusivamente para fins medicinais ou científicos”, mediante fiscalização (BRASIL, 2006). Tal planta foi considerada no Brasil, pela medicina e pelo Estado, um vício de origem africana que tinha caráter ameaçador para saúde pública, e desta forma, deveria ser reprimida e proibida. Devido sua maior ocorrência ser nos estados do norte do país, se tornou um marcador identitário de estigmatização e segregação, sendo associado a práticas de “feitiçaria” e cultos religiosos afro-indígenas, como candomblé e umbanda. Diferentemente de seu uso medicinal difundido anteriormente, a *Cannabis* passou a ser associada ao desencadeamento da violência, relacionado aos seus efeitos, e assim, justificou-se a sua proibição (CARNEIRO, 2019).

3.3 Integração com o Organismo

Desde a sua primeira descrição na década de 1990, uma complexa rede de sinalização do organismo, o sistema endocanabinóide, tem sido cada vez mais associado a um papel importante na regulação de numerosos processos fisiológicos e cognitivos vitais, tais como, sensação de dor, humor, metabolismo e na mediação dos efeitos farmacológicos das substâncias advindas da *Cannabis* (MACDONALD, CHEN, 2020).

3.3.1 Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide (SEC) é formado por moléculas chamadas de canabinóides endógenos. A principal função desse sistema é manter o equilíbrio do organismo. Nesse sentido, os endocanabinóides e seus receptores estão localizados em todo o corpo, como por exemplo, em membranas de células nervosas, tecidos conjuntivos, órgãos e células do sistema imune. Este sistema é responsável por regular diversos processos fisiológicos como dor, apetite, inflamação, controle muscular, qualidade do sono, resposta ao estresse, humor, memória, metabolismo e entre outros (CROCQ, 2020; VANDOLAH, 2019). Desta forma, como o SEC desempenha um papel em diferentes processos fisiológicos e fisiopatológicos, ele se torna um alvo valioso no tratamento de muitas doenças e distúrbios como diferentes tipos de câncer, transtornos de humor e

ansiedade, distúrbios psiquiátricos, obesidade, transtornos de abuso, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (LOWE *et al.*, 2021; ZOU, KUMAR, 2018). No mesmo sentido, estudos sugerem que o Carcinoma de Células Escamosas de língua pode ser resultado de uma desregulação da sinalização do sistema endocanabinóide (LOWE *et al.*, 2021; ALHOUAYEK *et al.*, 2019). O vocábulo canabinóides relaciona-se com um grupo de moléculas atuantes nos receptores canabinóides. Tais moléculas são divididas em três grupos: os endocanabinóides, de origem natural do organismo humano e produzidos por estímulo fisiológico, como a anandamida; os sintéticos, produzidos em laboratório como o dronabinol; e os fitocanabinóides, de origem vegetal, presentes, por exemplo, na planta *Cannabis sativa*, sendo o CBD e o THC os mais notáveis (VANDOLAH *et al.*, 2019; RUSSO, HOHMANN, 2013). Até o momento, estudos identificaram dois receptores canabinóides no organismo humano, CB1 e CB2, denominados de acordo com a ordem de descoberta. O primeiro é o CB1, encontrado predominantemente em fibras nervosas e está relacionado com o controle da função motora, cognitiva e com analgesia. Já o segundo, são os receptores CB2 localizados no sistema imunológico e células hematopoiéticas, relacionados com a dor de origem inflamatória (HALL 2019; PALAZZO *et al.*, 2010). A diversa distribuição dos receptores CB em locais de processamento da dor proporciona um grande potencial de indução da analgesia em diferentes condições de dor (PALAZZO *et al.*, 2010). De acordo com ensaio pré-clínicos, a articulação do receptor CB1, por meio de fármacos, se apresenta favorável em diversas patologias, como: dor neuropática, doença de Alzheimer, ansiedade, esclerose múltipla, entre outras. Já a modulação do CB2 pode ser benéfica no combate a doenças autoimunes, doenças inflamatórias, fibrose hepática e renal, doenças neurodegenerativas e dependência de drogas (ZOU, KUMAR, 2018; HALL, 2019). Ainda que o organismo produza os canabinóides endógenos, como a anandamida e o 2-araquidonilglicerol, os fitocanabinóides, derivados de plantas, estão sendo pesquisados como forma de complementação devido ao potencial terapêutico e a sua capacidade de modulação do SEC (VANDOLAH *et al.*, 2019).

3.3.2 Efeito “entourage”

O THC, tetrahydrocannabinol, é um dos principais ativos responsáveis pelos efeitos psicotrópicos da *Cannabis*, o que limita o seu uso terapêutico. Entretanto, de acordo com estudos, a associação do CBD, canabidiol, com THC age de forma sinérgica trazendo

potencialização dos benefícios das duas substâncias e redução de efeitos adversos, como a ação psicoativa do THC. Tal mecanismo é denominado efeito “entourage” e é capaz de alcançar resultados farmacológicos almejados com menor dose e menos efeitos adversos apresentando, inclusive, menor toxicidade se comparado a fármacos tradicionais, como exemplo, um anti-inflamatório inibidor da COX (RUSSO, GUY, 2006; BRIQUES *et al.*, 2023; BLASCO-BENITO *et al.*, 2018).

3.4 Uso da planta na odontologia

A planta *Cannabis* pode apresentar muitos benefícios para diversas áreas da odontologia. Devido ao seu potencial analgésico e anti-inflamatório, na periodontia, pode ser utilizada para modular e suprimir as respostas inflamatórias da gengiva (PEREIRA, TEIXEIRA, 2023). Do mesmo modo, os derivados da planta podem ser utilizados nos tratamentos de dor orofacial, sendo sua eficácia comparada à de opioides clássicos além de também poder auxiliar no processo cicatricial de mucosites, por exemplo. Neste capítulo, serão abordadas as possibilidades de uso dos derivados da planta *Cannabis* (como CBD e THC) na odontologia e mais especificamente sobre as aplicações na terapia periodontal, no tratamento de mucosites e dor orofacial.

3.4.1 Terapia periodontal

A Periodontite é uma patologia inflamatória crônica de origem infecciosa, com alta incidência em diversas populações mundiais, sendo considerada um dos 19 principais problemas em saúde bucal. Essa doença se manifesta como uma intensa inflamação no tecido periodontal, por meio de substâncias pró-inflamatórias do sistema imune que agem em resposta a um estímulo, denominado biofilme dentário. A consequência dessa resposta é destruição do tecido periodontal (BLASCO-BENITO *et al.*, 2018; NAPIMOGA *et al.*, 2009). No geral, o foco do tratamento da doença periodontal está relacionado com a redução da carga microbiana existente na cavidade bucal, principalmente nos biofilmes dentários. Entretanto, há também a possibilidade de modular a resposta inflamatória do organismo hospedeiro, por meio das propriedades anti-inflamatórias dos canabinóides. Os indivíduos que sofrem de periodontite grave possuem grandes níveis de mediadores pró-inflamatórios, e o tratamento periodontal com *Cannabis* pode reduzir esses marcadores inflamatórios sistêmicos (LOWE *et al.*, 2021; PEREIRA, TEIXEIRA, 2023). Um estudo *in vivo*, buscou compreender a resposta do tecido periodontal inflamado frente

ao tratamento com CBD. A periodontite foi induzida em ratos pela colocação de uma ligadura no tecido. O intuito foi analisar os possíveis efeitos da CBD no processo inflamatório. A análise foi realizada em três grupos, sendo eles: o grupo controle, grupo de ratos com a ligadura e tratados com veículo e o grupo de ratos com a ligadura e tratados com CBD. Além disso, a análise foi pautada em três efeitos: perda óssea em furca; expressão das moléculas RANK/RANKL (fatores relacionados com a diferenciação dos osteoclastos) e migração de neutrófilos (NAPIMOGA *et al.*, 2009). Os resultados dos testes evidenciaram que o CBD inibiu significativamente o volume de perda óssea na periodontite induzida. Além disso, os níveis de expressão dos fatores RANK/RANKL foram maiores no grupo com ligadura e tratados com veículo, do que nos grupos de controle e com ligadura e tratados com CBD. Também se observou a interferência do CBD na migração de neutrófilos, inibindo-a e desta forma, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (NAPIMOGA *et al.*, 2009). Outro estudo, este *in vitro*, analisou a possibilidade do uso de canabinóides para redução da carga microbiana oral. Para isso, o autor coletou amostras de saliva de pacientes selecionados para o estudo, semeou e levou as placas para incubação. Em cada placa foi adicionado um tipo de composto. Foram utilizados canabinóides e dentifrícios não diluídos, sendo eles das marcas: Oral B, Colgate, ácido canabigerólico e Cannabite F (formulação de pasta com romã e algas). Como resultado da pesquisa, obteve-se que a contagem de colônias nos tratamentos com canabinóides foi significativamente inferior à registrada com qualquer dentifrício testado (STAHL, VASUDEVAN, 2020). Devido à origem infecciosa da doença periodontal, seu tratamento consiste na remoção dos agentes microbianos e na modulação da resposta inflamatória. Como demonstram os estudos apresentados, o CBD possui grande potencial de redução da carga microbiana e do processo inflamatório (NAPIMOGA *et al.*, 2009; STAHL, VASUDEVAN, 2020).

3.4.2 Tratamento da Mucosite oral

A mucosite oral é uma patologia de origem inflamatória que se apresenta em forma de ulcerações em membranas mucosas que revestem o trato gastrointestinal. Esta condição está muito associada como efeito colateral dos tratamentos antineoplásicos, a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT), sendo capaz de comprometer o prognóstico e a qualidade de vida do paciente, devido à dor causada e a dificuldade de alimentação (CUBA *et al.*, 2017). De acordo com estudos, a QT e a RT geram como resíduo, espécies

reativas de oxigênio (radicais livres) que causam um estresse oxidativo nas células. Tal quadro estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias que serão responsáveis pelo dano tecidual (CUBA *et al.*, 2017; GUERRA, 2018).

Ainda que as evidências sejam escassas, as propriedades antioxidantes do CBD, consideradas potentes, indicam que ele pode ser utilizado para modular o estresse oxidativo relacionado à mucosite oral. Além das suas conhecidas propriedades anti-inflamatórias que também podem auxiliar no tratamento. Estudos nesse sentido têm crescido e precisam ser incentivados (LOWE *et al.*, 2021, CUBA *et al.*, 2017).

Em um estudo *in vivo* com 90 ratos, foi induzida mucosite oral para compreender os benefícios que o CBD, canabidiol, poderia trazer para o tratamento de mucosite oral. Após 7 dias, os grupos tratados com CBD mostraram redução das lesões, enquanto o grupo controle apresentou piora. Nos grupos tratados, houve também redução dos marcadores de estresse oxidativo, sugerindo propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do CBD, ao contrário dos controles, onde esses marcadores permaneceram elevados. Logo, os resultados deste estudo demonstram a possibilidade do uso do CBD como uma alternativa de tratamento, uma vez que o canabidiol reduziu o processo inflamatório, a gravidade das lesões e o estresse oxidativo, favorecendo assim a reparação tecidual da MO induzida (GUERRA, 2018).

3.4.3 Tratamento da Dor orofacial

A definição mais atual de dor, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP – do inglês *International Association for the Study of Pain*), é “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão” (SRINIVASA *et al.*, 2020). Uma vez que o processo de dor envolve múltiplos fatores, o tratamento deve abordar a origem e as características físicas da doença; em quais condições os sintomas se manifestam e os aspectos biopsicossociais dos pacientes, como características comportamentais, saúde emocional, condições de trabalho, entre outros (TESSEROLI, TEIXEIRA, 2009). A dor pode ser dividida em dois tipos principais: aguda e crônica. A dor aguda se apresenta como um sintoma da doença ou da lesão, possui caráter fisiológico e geralmente possui breve duração. Já a dor crônica, possui uma tendência incapacitante, se apresentando como a patologia em si.

O conceito de dor orofacial é muito amplo, o qual envolve os tecidos moles e mineralizados da cavidade oral, da face e do pescoço e pode possuir diversas origens como doenças autoimunes, dores odontogênicas, traumas, cefaleias, infecções e câncer [50]. Este conceito é comumente utilizado para descrever síndromes em que a dor é a principal evidência. Como por exemplo, no caso da disfunção temporomandibular (DTM), uma desordem que pode envolver a articulação temporomandibular (ATM) e os músculos da mastigação, tendo como os principais sinais e sintomas a dor, ruídos articulares e limitação de movimento (DALEWSKI *et al.*, 2019).

No geral, o tratamento convencional da dor orofacial é por meio de fármacos analgésicos e em casos de dores crônicas e dores de origem neuropática, os opioides são os mais utilizados. Os opioides são bem conhecidos pelos seus diversos efeitos colaterais como: constipação, dependência, depressão respiratória, endocrinopatias e distúrbios do sono (RITTER *et al.*, 2023). Entretanto, tratamentos alternativos que associam os opioides com canabinóides podem gerar uma potencialização da ação analgésica dos fármacos e promover a redução da incidência ou da gravidade dos efeitos adversos. Além de se tornar necessária uma menor dose medicamentosa para se alcançar o efeito analgésico esperado (RUSSO, HOHMANN, 2013).

Segundo estudos, a potência analgésica de alguns compostos canabinóides se assemelha ao da morfina, um medicamento da classe dos opioides que possui ótima ação analgésica. Inclusive, alguns canabinóides podem ser 200 vezes mais potentes que a morfina. De acordo com Honório *et al.* (2006), observa-se uma vantagem na utilização da *Cannabis* medicinal, uma vez que seus efeitos adversos são mais leves e possuem a capacidade de potencializar a ação analgésica dos opioides (RUSSO, HOHMANN, 2006).

O tratamento com fitocannabinóides, produtos derivados da *Cannabis*, podem possuir apresentação de fórmulas com a concentração de ativos, como óleos e suplementos dietéticos, ou enriquecidas com CBD, como bálsamos, óleos, sprays e entre outros. Tais produtos são comercializados para diferentes finalidades, como alívio da dor, tratamento para distúrbios do sono e redução de estresse (VANDOLAH *et al.*, 2019). Um dos medicamentos com compostos da planta *Cannabis* existente no mercado internacional é o Nabiximols, nome comercial Sativex®, produzido pelo laboratório GW Pharmaceuticals, sendo ele utilizado para o controle da dor e tratamento de esclerose múltipla (DARKOVSKA-SERAFIMOVSKA *et al.*, 2018).

O efeito analgésico dos canabinóides pode ser explicado pela distribuição dos receptores CB1, uma vez que estes são encontrados em neurônios que participam do processamento de estímulos dolorosos em diferentes órgãos do corpo. A ativação destes receptores reduz a propagação dos sinais da dor oriundos das terminações nervosas periféricas, impedindo que a informação chegue aos circuitos centrais, envolvidos na produção de sensação dolorosa (MALCHER-LOPES, RIBEIRO, 2007). Desta forma, pode se dizer que a *Cannabis* e seus derivados possuem a capacidade de bloquear ou inibir a transmissão de impulsos nervosos, o que leva ao controle da dor (VANDOLAH *et al.*, 2019).

3.5 Efeitos adversos

Todo fármaco, desde os sintéticos aos fitoterápicos, possuem algum tipo de efeito adverso. No entanto, necessita-se de mais pesquisas a respeito dos efeitos adversos relacionados ao uso medicinal da planta *Cannabis sativa*. Dentre os efeitos já observados em alguns tratamentos, podem ser citados: sonolência, tonturas, xerostomia e/ou hipossalivação, náusea, fadiga e alguns mais graves como problemas cardiovasculares, distúrbios psiquiátricos, infertilidade, dependência física e vício, sendo esses mais associados ao uso prolongado e aos altos níveis de THC. Antes de iniciar um tratamento, é de extrema importância realizar anamnese, identificando possíveis vulnerabilidades do paciente e atuar com bom senso para balancear os benefícios e riscos da terapia escolhida. Além disso, o monitoramento minucioso deve ser constante (GARCIA, BARBOSA NETO, 2023).

4. DISCUSSÃO

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado no presente estudo, atualmente sabe-se que os principais derivados da planta *Cannabis* relacionados com o uso medicinal são o CBD (canabidiol), o qual não tem efeito psicoativo, atua no sistema nervoso central, auxilia no tratamento de doenças mentais ou neurodegenerativas como esquizofrenia, doença de Parkinson, epilepsia ou ansiedade e o THC (tetrahydrocanabidiol), o mais relacionado com efeitos psicotrópicos, mas que também possui benefícios terapêuticos como analgesia, ação ansiolítica e anticonvulsivante (FERREIRA *et al.*, 2022). Já segundo o estudo de Lowe (2021), o CBD também está associado à diferenciação celular do tecido ósseo (LOWE *et al.*, 2021).

Para combater os efeitos psicoativos e potencializar a capacidade benéfica da planta, em sua pesquisa, Blasco-Benito *et al.* (2018) abordam o “efeito entourage”, o qual está relacionado com a sinergia entre compostos da planta *Cannabis*, o CBD e o THC. Tal ação reduz os efeitos colaterais e a dose mínima necessária para o tratamento. De acordo com o estudo de Russo *et al.* (2006) o CBD antagoniza alguns efeitos indesejáveis do THC, incluindo intoxicação, sedação, taquicardia, ao mesmo tempo que potencializa a analgesia e as propriedades anticancerígenas (LOWE *et al.*, 2021).

Esta revisão de literatura buscou apresentar estudos recentes e confiáveis sobre o sistema Endocanabinóide. Em seu trabalho, o autor Hall (2019) abordou a interação dos fitocanabinóides da planta *Cannabis* com o organismo através deste sistema que regula diversos processos fisiológicos (HALL, 2019). Tal relação se dá através dos receptores CB1, localizado principalmente no SNC, e o CB2, expressos em células hematopoiéticas e no sistema imunológico. Segundo Crocq (2020), novos estudos encontraram CB2 também no SNC, entretanto, necessita-se de pesquisas para melhor identificação (CROCQ, 2020). Em acordo com o citado, o estudo de Palazzo *et al.* (2012) relaciona a distribuição dos receptores (CB1/CB2) pelos locais do neuroeixo da dor com o potencial analgésico dos derivados da planta *Cannabis*, podendo ser utilizados em tratamentos de diferentes tipos de dor (PALAZZO *et al.*, 2010).

Em relação aos efeitos colaterais dos fármacos a base da *Cannabis* não foram encontrados estudos na literatura consultada que pudesse oferecer conclusões com relação a segurança clínica, evidenciando assim uma grande lacuna que necessita de pesquisas científicas mais aprofundadas. De acordo com Hall (2019), foram realizados diferentes ensaios com medicamentos com fitocanabinóides no tratamento de dor neuropática, e em todos eles não foram observados efeitos adversos graves. No geral, os mais comuns foram a sonolência, tonturas, boca seca, náusea e fadiga. Já os autores Garcia *et al.* (2023) relataram efeitos mais graves como problemas cardiovasculares, distúrbios psiquiátricos, infertilidade, dependência física e vício (GARCIA, BARBOSA, 2023). O estudo de Martins *et al.* (2022) relaciona os resultados negativos dos fármacos com o uso de forma inadequada e indiscriminada.

As possibilidades de uso na odontologia são diversas e as citadas neste trabalho foram: utilização no tratamento de doença periodontal, devido a sua eficácia anti-inflamatória e potencial antimicrobiano; no combate as dores orofaciais, uma vez que seu poder antinociceptivo é comparado ao dos opioides, como a morfina e na terapia de lesões

de mucosite pela sua ação cicatrizante. Além desses efeitos, um estudo polonês apontou o canabidiol como possibilidade de tratamento para distúrbios temporomandibulares (DTM) possuindo influência na redução da atividade do músculo masseter, devido ao seu potencial relaxante, e na diminuição das sensações dolorosas (NITECKA-BUCHTA *et al.*, 2019).

Diante do exposto, nota-se o grande potencial de utilização da planta *Cannabis sativa* L. na medicina em geral, e, de forma mais específica na odontologia. No entanto, ainda são necessárias pesquisas aprofundadas para se compreender melhor a forma de atuação e os possíveis efeitos derivados do uso de medicamentos à base desta planta.

5. CONCLUSÃO

Este trabalho possibilitou a compreensão da importância de estudos científicos sobre as propriedades terapêuticas da planta *Cannabis sativa* L., além de apresentar impacto e relevância cultural, visto que fortalece e traz à luz da ciência uma prática dos povos antigos. A construção de um sólido embasamento científico é fundamental para contrapor o preconceito de origem histórica. Com a finalidade de apresentar as aplicações terapêuticas na odontologia, pode-se concluir que o uso de substâncias advindas da planta com propriedades farmacológicas (como o CBD) são promissoras para o tratamento de mucosites orais, dor orofacial e de doença periodontal. Tais achados são de grande importância para o avanço de terapias alternativas eficazes e que apresentem menos efeitos colaterais, bem como fomentam a divulgação e os estudos sobre as aplicações da *Cannabis sativa* L. em odontologia.

REFERÊNCIAS

ALDRICH, M. História da *Cannabis* terapêutica. *Cannabis* na prática médica: um panorama jurídico, histórico e farmacológico do uso terapêutico da maconha. In: Jefferson C do N, Londres: **McFarland & Company, editors**. 1997, p. 35 55.

ALHOUAYEK, M. *et al.* Altered mRNA Expression of Genes Involved in Endocannabinoid Signalling in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. **Cancer Invest**. 2019;37(8):327–38. doi: 10.1080/07357907.2019.1638394.

BARROS, A.; PERES, M. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas. **Periferia**. 2011 Dec 26;3(2).

BLASCO-BENITO, S. *et al.* Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. **Biochem Pharmacol.** 2018;157:285–93. doi: 10.1016/j.bcp.2018.06.025.

BRASIL. Lei No 11343 de 23 de Agosto de 2006. Institui o sistema nacional de políticas públicas sobre drogas – SISNAD. Brasília: Diário Oficial da União - Seção 1; p.2; 2006.

BRIQUES, W. *et al.* Practical aspects of the use of medicinal *Cannabis* in chronic pain. **Brazil Jornal of Pain.** vol.6, nSuppl. 2, p.114-119, 2023. doi: 10.5935/2595-0118.20230056-pt.

CUBA, L. F. *et al.* Cannabidiol: an alternative therapeutic agent for oral mucositis. **J Clin Pharm Ther.** 2017;42(3):245–50. doi: 10.1111/jcpt.12504.

CARNEIRO, H. Proibição da Maconha: racismo e violência no Brasil. **Cahiers Des Amériques Latines.** 2019;(92):135–52. doi: 10.4000/cal.10049.

CROCQ, M. A. History of *Cannabis* and the endocannabinoid system. **Dialogues Clin Neurosci.** 2020;22(3):223–8. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/MCROCQ.

DARKOVSKA-SERAFIMOVSKA, M. *et al.* Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. **J Pain Res.** 2018; Volume 11:837–42. doi: 10.2147/JPR.S160556.

DALEWSKI, B. *et al.* Comparison of early effectiveness of three different intervention methods in patients with chronic orofacial pain: A randomized, controlled clinical trial. **Pain Res Manag.** 2019. doi: 10.1155/2019/7954291.

FERREIRA, W. P. *et al.* Uso da *Cannabis* para fins medicinais: benefícios e malefícios. **Revista Cereus.** 2022;14(1). doi: 10.18605/2175-7275/cereus.v14n1p219-233.

FREITAS, R. M. de. População em situação de rua e questão social no Rio de Janeiro: algumas mediações possíveis. **Dossiê Temático: "Violência de Estado e política social"**. 2018. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=625764793019>. doi: 10.19180/1809-2667.v22nEspecial2020p928-951.

GARCIA, J. B. S.; BARBOSA NETO, J. O. Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança. **Brazilian Journal of Pain.** 2023; doi: 10.5935/2595-0118.20230005-pt.

GUERRA, F. C. Efeito do canabidiol, um componente da *Cannabis sativa*, na mucosite oral induzida em camundongos sob quimioterapia com 5-fluorouracil: avaliação clínica, histológica, hematológica e bioquímica. 2018 Oct 19. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/8376>.

HALL, J. M. B. N. O papel do sistema endocanabinóide no controlo da dor neuropática. **Acta Farmaceutica Portuguesa**. 2019, vol. 8, n.2, pp.31-46.

HONÓRIO, K. M. *et al.* Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Quim Nova**. 2006;29(2):318–25. doi: 10.1590/S0100 40422006000200024.

HUI-LIN, L. Um relato arqueológico e histórico da *Cannabis* na China. **Economic Botany**. 1974;28(4):437–48.

KLAHN, P. Cannabinoids-promising antimicrobial drugs or intoxicants with benefits. **Antibiotics**. 2020;9(6):1–26. doi: 10.3390/antibiotics9060297.

LI, H. L. Hallucinogenic Plants in Chinese Herbals. **J Psychedelic Drugs**. 1978;10(1):17–26. doi: 10.1080/02791072.1978.10471863.

LOWE, H. *et al.* The current and potential application of medicinal *Cannabis* products in dentistry. **Dent J** (Basel). 2021;9(9). doi: 10.3390/DJ9090106.

MACDONALD, I. J.; CHEN, Y. H. The Endocannabinoid System Contributes to Electroacupuncture Analgesia. **Front Neurosci**. 2021;14. doi: 10.3389/fnins.2020.594219.

MACEDO, M. P. Investigação sobre a origem geográfica de amostras de *Cannabis sativa* (Linnaeus) por meio de fragmentos de insetos associados à droga prensada: um estudo exploratório. 2010. xii, 89 f., il. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal)-**Universidade de Brasília**, Brasília, 2011.

MALCHER-LOPES, R.; RIBEIRO, S. Maconha, cérebro e saúde. Rio De Janeiro: **Vieira & Lent**; 2007.

MARTINS, *et al.* A utilização medicinal da *Cannabis*. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 13, n. edespmulti, 2022.

MEDEIROS, F. C. *et al.* Uso medicinal da *Cannabis sativa* (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. **Brazilian Journal of Development**. 2020;6(6):41510-23. doi: 10.34117/bjdv6n6-623.

NAPIMOGA, M. H. *et al.* Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. **Int Immunopharmacol**. 2009;9(2):216–22. doi: 10.1016/j.intimp.2008.11.010.

NITECKA-BUCHTA, A. *et al.* Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. **J Clin Med**. 2019;8(11):1886. doi: 10.3390/jcm8111886.

OFFENBACHER, S. Periodontal Diseases: Pathogenesis. **Ann Periodontol.** 1996;1(1):821–78. doi: 10.1902/annals.1996.1.1.821.

PALAZZO, E. *et al.* The role of cannabinoid receptors in the descending modulation of pain. **Pharmaceuticals.** 2010;3(8):2661–73. doi: 10.3390/ph3082661.

PEREIRA, E. M.; TEIXEIRA, G. B. O uso terapêutico da *Cannabis* na odontologia. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação.** 2023;9(10):5201–15. doi: 10.51891/rease.v9i10.12091.

PINHO, A. R. Aspectos sociais e médicos do uso de *Cannabis* no Brasil. In: **Rubin V, editor.** *Cannabis and Culture*, De Gruyter Mouton; 1975, p. 293. doi: 10.1515/9783110812060.

RITTER, J. M. *et al.* Rang & Dale's Pharmacology E-Book. **Elsevier Health Sciences.** 10th ed. 2023.

RUSSO, E. GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for 29 combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Med Hypotheses.** 2006;66(2):234–46. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.026.

RUSSO, E. B. ***Cannabis and Cannabinoids.*** Routledge; 2013. doi: 10.4324/9780203479506.

RUSSO, E. B, HOHMANN, A. G. Role of Cannabinoids in Pain Management. *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*, **Springer New York**; 2013, p. 181–97. doi: 10.1007/978-1-4614-1560-2_18.

SAAD, L. Medicina Legal: o discurso médico e a criminalização da maconha. **Revista de História.** 2010, p. 59-70. Disponível em: http://www.revistahistoria.ufba.br/2010_2/a04.pdf.

SRINIVASA, N. R. *et al.* Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor : conceitos , desafios e compromissos. **Iasp.** 2020; 1–8.

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; doi: 10.7759/cureus.6809.

TESSEROLI, J. T.; TEIXEIRA, M. J. Dores Orofaciais: Diagnóstico e Tratamento. **Artmed Editora.** 1st ed. 2009.

VANDOLAH, H. J. *et al.* Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. **Mayo Clin Proc.** 2019;94(9):1840–51. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.003.

WOLDITSADIK, M.; BEYI, M. W. Ethnobotanical Investigation of Traditional Medicinal Plants in Dugda District. **Oromia Regio SM J Med Plant Stud.** 2018;2(1):1007.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **Int J Mol Sci.** 2018;19(3):833. doi: 10.3390/ijms19030833.

ZUARDI, A. W. History of *Cannabis* as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria.** 2006; 28(2):153-7. doi: 10.1590/S1516-44462006000200015.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Monique Souza e Silva: Conceitualização, redação e preparação do rascunho original.

Raquel Teles de Menezes: Escrita, revisão e edição.

Tuana Mendonça Faria Cintra: Escrita, revisão, edição e submissão.

Thais Cristine Pereira: Escrita, revisão e edição.

Maria Cristina Marcucci: Análise formal, revisão e supervisão.

Luciane Dias de Oliveira: Conceitualização, análise formal, revisão e supervisão.

Vanessa Marques Meccatti Domiciano: Análise formal, revisão, edição e supervisão.