

Indicações atuais da *Cannabis* medicinal na odontologia: revisão narrativa

Samara Nascimento CAMPOS¹, Adriana Silva da Costa CRUZ²

Resumo

O presente trabalho aborda as principais alegações terapêuticas da Cannabis medicinal na Odontologia, com foco em pesquisas recentes sobre seu potencial no manejo de condições orofaciais. Por meio de uma revisão narrativa, foram analisados estudos dos últimos 10 anos, disponíveis em bases como PubMed, Cochrane e ProQuest. A busca utilizou descritores relacionados a bruxismo, dor orofacial e disfunções temporomandibulares (DTMs). Os fitocanabinóides, especialmente o canabidiol (CBD) e o tetraidrocanabinol (THC), demonstraram propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e ansiolíticas, revelando-se promissores no tratamento de dores crônicas, DTMs e periodontite. Contudo, embora haja evidências pré-clínicas e clínicas sugerindo benefícios, ainda existem controvérsias sobre a eficácia e segurança do uso terapêutico da Cannabis na prática odontológica. A literatura destaca limitações metodológicas em muitos dos estudos analisados e aponta a necessidade de ensaios clínicos controlados e robustos para validar as aplicações sugeridas. Conclui-se que, embora os resultados iniciais sejam encorajadores, a incorporação da Cannabis à Odontologia deve ser feita com cautela, mediante mais investigações que assegurem segurança, eficácia e uma abordagem terapêutica personalizada ao paciente.

Palavras-chave: Bruxismo. Canabinóides. Cannabis. Dor Facial.

1-Graduanda do Curso de Odontologia, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos Uniceplac. E-mail: samara.campos1912@gmail.com

2- Doutora em Odontologia com área de concentração em Farmacologia e Microbiologia pela Unb. Especialista em Dentística. Docente do Uniceplac. Brasília, DF. Brasil.

Como citar este artigo: CAMPOS, S. N.; CRUZ, A. S. C.. Indicações atuais da cannabis medicinal na odontologia: revisão narrativa. *Revista Odontológica do Planalto Central- ROPLAC*, Brasília, n. 11, v. 1, p. 24–39, jan.-jun. 2025.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros, que representem conflito de interesse, nos produtos e companhias citados nesse artigo.

Autor para Correspondência:

Endereço: Centro Universitário UNICEPLAC, curso de Odontologia. SIGA. Área especial para indústria n 2. Setor Leste. Gama – DF. CEP 72445-020.
Telefone: (61) 30353900
E-mail: adriana.cruz@uniceplac.edu.br

Categoria: Revisão de Literatura

Área: Farmacologia

Introdução

A Cannabis é uma planta originária da Ásia Central que está presente em regiões tropicais e foi muito empregada como fonte de

fibra para criação de tecidos e cordas. A fibra teve utilização com fins medicinais datados de 2000 a.C. quando há registros do seu uso no tratamento de várias condições de saúde, como por exemplo uso sedativo (Kalant 2001).

A Cannabis chegou ao Brasil com o povo africano por volta de 1550, sendo conhecida como “fumo da Angola”. Porém, existe outra suposição de que este composto já se encontrava no Brasil, sendo utilizado pelos indígenas para fins medicamentosos. O seu uso se dissipou ao longo dos anos, onde pesquisadores, médicos e intelectuais franceses viam a Cannabis como um fármaco indicado para muitas doenças (Carlini, 2006).

Sua utilização recreativa ficou conhecida por volta da metade do século XIX em clubes na França, como por exemplo “le club des hachichins”, frequentado por artistas e intelectuais da época. Escritores da época relatam que esse produto causaria efeitos no comportamento humano (Kalant, 2001). Na

atualidade a Cannabis continua sendo utilizada para fins recreativos de forma clandestina, porém este uso é altamente contestado e proibido na maioria dos países. No Brasil a legislação não autoriza o cultivo e nem o uso recreativo da planta, porém está autorizada a importação de produtos da Cannabis para o tratamento de algumas doenças, apesar da maioria destes produtos não possuírem registro na Agência de Vigilância Sanitária como medicamentos (Gomes, 2018).

Na Odontologia a terapia canabinoide vem sendo propagada como um método alternativo para o tratamento de doenças crônicas e agudas. Alguns estudos científicos têm mostrado efeitos terapêuticos no controle da dor orofacial através do uso dos canabinóides e esta alternativa vem ganhando grande destaque. Ainda há poucos estudos, mas as evidências apresentadas indicam que os canabinóides além de ajudar no controle da dor orofacial, melhoram a qualidade de vida dos pacientes (Tambeli et al., 2023). Produtos de Cannabis têm sido indicados para pacientes com síndrome de boca ardente, neuralgia do nervo trigêmeo, bruxismo e disfunção temporomandibular (Campos et al., 2023).

Portanto, no Brasil e também no resto do mundo há um crescimento tanto na aceitação quanto no uso de produtos derivados da Cannabis para tratar uma variedade de problemas de saúde. Porém, ainda não há consenso na literatura científica e o assunto ainda é alvo de muitas controvérsias. Portanto, o objetivo deste trabalho é investigar de que forma produtos de Cannabis vêm sendo comercializados para tratamentos de saúde no Brasil e quais as evidências presentes na literatura científica para uso destes produtos na Odontologia.

Metodologia

Foi realizada uma busca de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos nas bases de dados Pubmed, Cochrane, Proquest e

Biblioteca Virtual em Saúde. Foram utilizados os seguintes termos padronizados nos Descritores em Ciências da Saúde: bruxismo; Canabinóides; Cannabis; Dor facial; Odontologia. Os artigos incluídos foram revisões sistemáticas, revisões narrativas, ensaios clínicos e estudos observacionais.

Revisão de literatura

Será abordada a indicação do Cannabis medicinal na Odontologia, explorando as principais evidências científicas de propriedades terapêuticas para o paciente na Odontologia. Além disso, será discutida a composição da planta, sua estrutura química e as propriedades específicas que têm potencial para contribuir para o alívio de condições odontológicas, como bruxismo, doenças periodontais e dor orofacial. Serão apresentadas as evidências e estudos recentes sobre o uso do cannabis na Odontologia, destacando suas potenciais aplicações clínicas e os potenciais benefícios para os pacientes. Ao compreendermos melhor as propriedades e os efeitos terapêuticos dessa planta, podemos explorar seu potencial como uma opção complementar ou alternativa no tratamento de condições odontológicas.

Cannabis sativa

Cannabis sativa é uma planta antiga e amplamente conhecida. Há diversas suposições a respeito da origem da Cannabis sativa, sugerindo que ela tenha se originado em regiões temperadas da Ásia, precisamente da região sul do Cáspio, Sibéria, China ou Himalaia. Porém, determinar a área original de distribuição da planta é difícil devido às modificações causadas pela ação humana e pelo transporte dos últimos anos (Fordjour et al., 2023).

A *Cannabis* pertence ao gênero das Cannabaceae, tal gênero possui três espécies, *C. ruderalis*, *C. indica* e *C. sativa*. Após o cruzamento dessas espécies, houve uma diluição entre elas, resultando na aceitação da *Cannabis sativa* como a espécie mais utilizada (Schilling, 2020). Essa planta é empregada para diferentes finalidades, como aplicações medicinais, alimentação, produção de cordas e fabricação de papel (Stasilowicz-krzemien, et al., 2024).

A planta *C. sativa* possui muitas moléculas bioativas, dentre elas canabinóides, terpenos, flavonóides, que compartilham propriedades farmacológicas e têm potencial para serem utilizadas como anti-inflamatórios, antioxidantes, analgésicos, drogas neuroprotetoras dentre outras possíveis utilizações. O THC é um elemento com propriedades psicoativas enquanto o CBD não apresenta essas mesmas características (Bonini et al., 2020). O tetrahydrocannabinol (THC) juntamente com o canabidiol (CBD) são os elementos considerados mais importantes e os mais estudados até o momento (Al-khazalek et al., 2024). O primeiro fitocanabinoide a ser isolado foi o canabinol (CBN). Outros canabinóides menos estudados são o canabigerol (CBG), a canabicromeno (CBC) e a canabidivarina (CBDV). (Alves et al., 2020).

A *Cannabis* era consumida para fins medicinais em diversas partes do mundo, porém houve uma queda no consumo no início do século XX por diversos fatores. Um deles seria a introdução dos primeiros analgésicos e anti-inflamatórios, como a aspirina por exemplo (Pisanti, 2018). Estes novos medicamentos possuíam características não psicoativas e dosagens pré-estabelecidas, sendo considerados mais seguros. Apesar de um artigo do final do século XIX ter publicado que não havia casos de envenenamento documentados com o uso da cannabis, surgem as primeiras preocupações a respeito do uso recreativo da

substância (Pisanti, 2018). A Convenção Internacional do Ópio em 1925 foi assinada por vários países para realizar o controle da venda e do uso de diversas drogas, incluindo os produtos derivados da *Cannabis*, que foram considerados produtos tóxicos e proibidos na maior parte do mundo (Pisanti, 2018).

O sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinóide (SEC) é caracterizado por ser uma rede de receptores largamente distribuída em vários tecidos do corpo humano. O SEC está envolvido em processos fisiológicos regulares, como homeostase interna, regulação endócrina, neurogênese, neuroproteção, entre outros (Tudorancea et al., 2022). O SEC é composto por endocanabinóides como a anandamida (AEA) e 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), e dois principais receptores canabinóides: o CB1 presente principalmente no sistema nervoso central, e também nos órgãos digestivos, e o CB2, que está associado à modulação do sistema imunológico e dos processos inflamatórios (Pagano et al., 2022). Uma particularidade a respeito do SEC é a sinalização retrógrada, isto é, a sinalização tem seu início nos neurônios pós-sinápticos e age nos neurônios pré-sinápticos regulando a liberação de neurotransmissores pelo neurônio pré-sináptico. (Crocq et al., 2020).

O SEC tem um papel fundamental na comunicação entre os neurônios, influenciando funções cerebrais complexas que afetam a cognição, emoções e até mesmo condições psiquiátricas. Por isso, é visto como um alvo promissor para tratamentos que utilizam canabinóides exógenos, oferecendo potencial para ajudar no tratamento de várias condições de saúde (Crocq et al., 2020).

Os endocanabinóides são moléculas lipídicas que atuam sobre os receptores canabinóides, influenciando condições neuropsicológicas, como depressão, e doenças

neurodegenerativas, incluindo Alzheimer e Parkinson (Ren et al., 2020). Esses compostos são metabolizados por enzimas como amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e monoglicerol lipase (MAGL), que podem ser moduladas para melhorar seu efeito terapêutico. O sistema endocanabinoide (ECS) é fundamental na regulação de funções como comportamento e emoção, e tem sido cada vez mais estudado, especialmente em doenças mentais, com foco em tratamentos anticonvulsivantes, anti inflamatórios e analgésicos (Ren et al 2020). Mesmo que o mecanismo de ação dos endocanabinoides seja bastante específico, é importante considerar as interações metabólicas entre o sistema endocanabinoide e os mediadores inflamatórios ao analisar o impacto de medicamentos à base de canabinoides. (Mlost; Bryk; Starowicz, 2020).

Os canabinóides modulam o sistema endocanabinoide de maneira complexa, influenciando a liberação da dor em diferentes níveis do sistema nervoso, incluindo periférico, espinhal e supraespinhal (Soraya; Oswaldo, 2023). Seus mecanismos analgésicos envolvem a inibição da liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos nas terminações nervosas, a modulação da atividade neuronal e a ativação de vias inibitórias, além de reduzir a inflamação. A interação com os receptores opioides e serotoninérgicos pode potencializar os efeitos analgésicos, enquanto os receptores CB1 nas terminações sensoriais ajudam a regular a transmissão da dor (Soraya; Oswaldo, 2023).

Pesquisas recentes indicam que o Sistema Endocanabinoide (SEC) pode desempenhar um papel significativo na etiologia de distúrbios como a dor orofacial crônica (DOC). Embora ainda sejam necessários mais estudos, há uma expectativa de que os canabinóides possam ser usados como uma opção terapêutica eficaz para tratar esses distúrbios. Isso poderia fazer parte de uma

abordagem mais personalizada para tratar pacientes com condições crônicas, como a DOC. Esses avanços indicam que o SEC pode ser uma ferramenta no manejo da dor (Heilicz et al., 2022).

Produtos medicinais da Cannabis

Compostos presentes na planta Cannabis sativa apresentam moléculas de importância terapêutica por conta da sua modulação do sistema endocanabinóide presente nos mamíferos (Silver, 2019). Há mais de 160 fitocanabinóides presentes na planta, sendo que os mais utilizados atualmente são o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC), cujos benefícios terapêuticos têm sido amplamente divulgados (Welling et al., 2022). Essas substâncias podem variar sua proporção na planta de acordo com a região onde ela é cultivada. Assim, em temperaturas elevadas, costuma ocorrer uma alta proporção de delta-9-THC e relativamente pouco CBD, enquanto em climas temperados, a proporção será inversa (Brucki et al., 2021).

O THC é conhecido por ser um canabinóide psicoativo que é identificado com propriedades que causam dependência e alucinações, e é apresentado como agente analgésico, antiemético e antiespasmódico. Já o CBD não é psicoativo, e vem sendo estudado para tratar condições médicas específicas como epilepsia (Xie et al., 2023). O THC reduz a atividade dos linfócitos T ao se conectar a receptores específicos presentes no sistema imunológico (Eisenstein; Meisseler, 2015). Já o CBD afeta o funcionamento dessas células de forma distinta, já que, ao invés de se conectar diretamente a esses receptores, ele controla os efeitos do THC e interage com canais iônicos da família TRP. Isso é importante pois os linfócitos T e alguns neurônios sensoriais expressam um receptor conhecido como TRPV1, que está ligado à sensação de dor. (Linher-Melville et al., 2020).

Os avanços nas pesquisas sobre os

canabinóides medicinais têm despertado interesse na comunidade científica devido ao seu potencial no tratamento de diversas condições de saúde. Dentre eles, o canabidiol (CBD) se destaca por apresentar resultados promissores no alívio de sintomas como dores crônicas, distúrbios do sono e espasmos musculares. Além disso, há promessas de que esses compostos podem desempenhar um papel relevante em importar, fabricar e vender esses produtos no Brasil, é necessário que solicitem à Anvisa a distúrbios psiquiátricos e comportamentais, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e a esquizofrenia. No entanto, ainda é essencial a realização de estudos mais robustos e de longo prazo para determinar a segurança e a eficácia de outros canabinóides em diferentes contextos clínicos (Bilbao e Spanagel, 2022).

Esses efeitos imunomoduladores são particularmente relevantes quando se considera o papel potencial dos canabinóides em novas terapias, como demonstrado em modelos de cultura celular in vivo, o CBD e o $\Delta 9$ -THC mostraram atividade antiviral através da inibição da tradução do SARS-CoV-2. No entanto, deve-se mencionar que em altas doses, esses compostos são citotóxicos para as células hospedeiras, o que, juntamente com as

propriedades psicoativas do $\Delta 9$ -THC, é uma das razões pelas quais seu uso na medicina é limitado. (Pagano *et al.*, 2022).

No Brasil, atualmente, como em outros países, há um impasse por parte dos órgãos reguladores em responder às solicitações da população por produtos terapêuticos à base de Cannabis, mantendo a racionalidade com base em evidências disponíveis de eficácia e segurança para atender as necessidades terapêuticas de maneira lógica e adequada (Brasil, 2024). De forma excepcional e temporária, a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 327 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), publicada em 11/12/2019, estabeleceu a categoria de 'produtos de Cannabis', que engloba os produtos industriais para uso médico feitos com substâncias ativas extraídas da planta *C. sativa*. Para que empresas possam obter Autorização Sanitária (AS), conforme as exigências previstas na norma (Brasil, 2024). A figura 1 mostra o número crescente da importação de produtos à base de Cannabis no Brasil e a figura 2 mostra as principais alegações de efeitos terapêuticos dos produtos de Cannabis correlacionadas às melhores evidências científicas disponíveis atualmente.

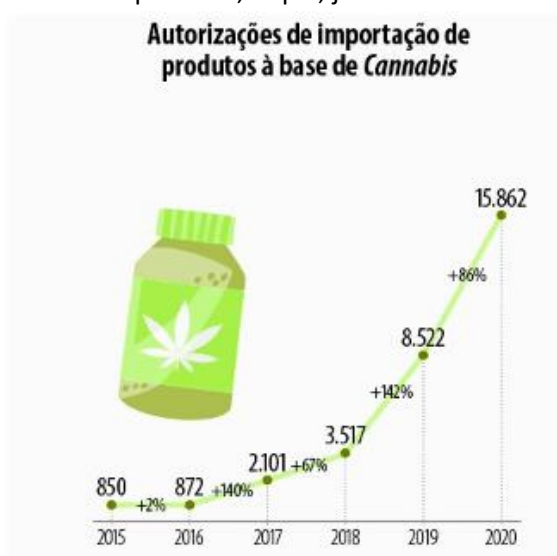


Fig. 1 - Gráfico mostrando a importação de medicamentos à base de canabidiol (Senado, 2020).

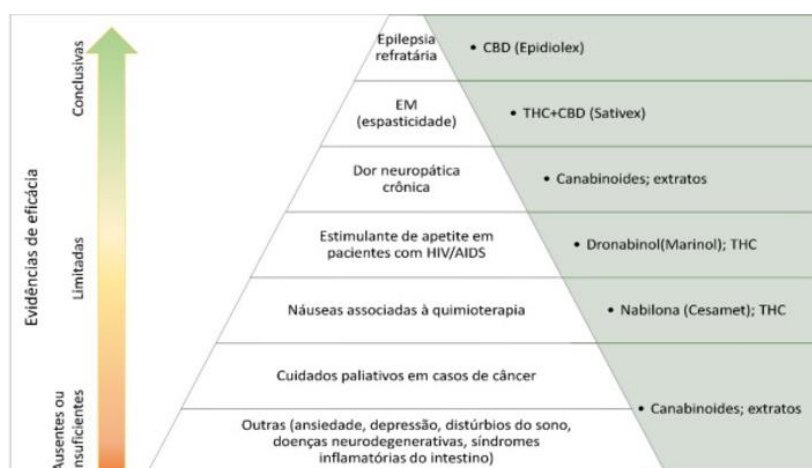


Fig. 2 - Principais alegações terapêuticas de *C. sativa* e seus derivados relatados em literatura (ANVISA, 2022).

Usos da Cannabis na Odontologia

É de conhecimento geral que diversas patologias, como dores orofaciais, levam pacientes a procurarem profissionais de saúde de forma recorrente, apresentando quadros de dor aguda ou crônica. A Cannabis possui propriedades que permitem uma maior concentração nos locais de sinalização da dor no sistema nervoso central, tendo potencial para utilização em situações de dor recorrente. Esse produto surge como uma opção terapêutica viável para o alívio da dor, especialmente em pacientes que sofrem com quadros dolorosos persistentes e quando já foram esgotadas outras possibilidades terapêuticas (Grossman; Tan; Gadiwalla, 2022).

Entretanto, é importante considerar que a eficácia dos produtos derivados de cannabis ainda é tema de debate na literatura científica. A revisão sistemática da Cochrane publicada em 2018 não encontrou estudos com boa qualidade metodológica e concluiu que produtos derivados de Cannabis não apresentaram resultados significativamente diferentes do placebo na redução de dores crônicas (Mücke *et al.*, 2018).

No que se refere às disfunções temporomandibulares (DTMs), estas são

definidas como um conjunto de condições que afetam a musculatura mastigatória, a articulação temporomandibular e outras estruturas relacionadas (Kapos *et al.*, 2020). A dor associada à DTM pode ser classificada como aguda ou crônica, e frequentemente se observa nos pacientes limitações nos movimentos da mandíbula. Além disso, a dor pode irradiar para a região da cabeça e pescoço, manifestando sintomas como zumbido e dores de ouvido. A evolução do tratamento e a incidência das DTMs podem ser influenciadas por fatores comportamentais e psicológicos, assim como outras condições orais que podem gerar dor (Mena *et al.*, 2020).

Assim como na periodontite, uma doença inflamatória que afeta os tecidos de suporte dos dentes, é crucial adotar estratégias de tratamento eficazes. As abordagens mais utilizadas incluem a remoção mecânica da placa bacteriana, combinada ao uso de medicamentos anti-inflamatórios, antibacterianos e outros compostos terapêuticos. Essas táticas visam controlar a inflamação e prevenir o agravamento da condição (Vyas *et al.*, 2021). Atualmente, estão sendo pesquisadas novas terapias para tratar a periodontite. Um grupo de substâncias em destaque são os fitocanabinoides não psicotrópicos, como o canabidiol (CBD), que

demonstraram ter efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e ansiolíticos (Jirasek *et al.*, 2024).

O benefício dos enxaguantes bucais com infusão de canabinóides contra bactérias da placa dentária vem sendo alvo de pesquisas (Vasudevan; Stahl, 2020). Um estudo recente demonstrou que o CBD tem um efeito significativo na inibição da formação de estruturas membranosas em bactérias gram-negativas. Além disso, o CBD aumenta a eficácia bactericida dos tanto em bactérias gram-positi antibióticos vas quanto gram-negativas, potencializando sua ação terapêutica (Kosgodage *et al.*, 2019).

Sobre sintomas por tratamentos para câncer de cabeça e pescoço, existe evidência limitada de que um análogo sintético do THC (nabilona), administrado por duas semanas, não superou o placebo na diminuição da dor relacionada à quimioterapia ou radioquimioterapia em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço e câncer de pulmão de células grandes (Winfried Hauser *et al.*, 2023). O uso de cannabis em pacientes com câncer tem mostrado eficácia terapêutica em situações específicas, como no controle de náuseas e vômitos relacionados ao tratamento. No entanto, os benefícios observados ainda são limitados, e faltam evidências científicas suficientes para apoiar seu uso em outros sintomas, como fadiga e perda de apetite. (Braun *et al.*, 2024).

Um estudo clínico randomizado avaliou o efeito do canabidiol (CBD) em pacientes com disfunções temporomandibulares (DTM). Durante 14 dias, 60 participantes receberam tratamento tópico com CBD ou placebo. O CBD reduziu significativamente a atividade eletromiográfica dos músculos masseteres e a intensidade da dor em 70,2% em comparação ao placebo. Esses resultados indicam que o CBD, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivas, pode ser uma alternativa

promissora no manejo da dor relacionada às DTMs. Contudo, mais estudos são necessários para definir doses e protocolos adequados (Nitecka-Buchta *et al.*, 2019).

A aplicação intraoral de formulações contendo CBD em pacientes com DTM tem se mostrado um método eficaz para reduzir a dor, a tensão muscular e a atividade de bruxismo em indivíduos com bruxismo do sono e DTM muscular. Em particular, uma concentração de 10% de CBD apresentou resultados superiores em comparação com uma concentração de 5%. No entanto, é recomendável explorar concentrações alternativas de CBD para determinar a dosagem mais eficaz (Walczynska-dragon *et al.*, 2024).

Discussão

No Brasil a Cannabis medicinal tem tido uso crescente. Na Odontologia, começam a surgir algumas evidências científicas sobre suas propriedades terapêuticas para os pacientes odontológicos. Em diversos territórios ao redor do mundo, ela foi utilizada empiricamente no passado (Santos, 2016). O emprego para tratar diversos problemas de saúde, como dores crônicas e inflamações, era comum entre os egípcios. Entre o final do século 19 e o início do século 20, a planta também foi bastante utilizada na área médica (Santos, 2016). Nos tempos atuais, houve uma retomada de interesse no uso médico da planta como relata a autora Pratt (2019), compelido por pesquisas sobre sua eficácia no alívio de dores crônicas, náuseas e outros sintomas relacionados a condições graves, como esclerose múltipla, câncer, mal de Parkinson e Alzheimer, entre outras. Porém, a revisão de escopo realizada por Pratt e colaboradores conclui que os artigos mostram resultados inconsistentes e controversos que não apoiam uma indicação consistente de produtos à base de Cannabis para nenhum dos problemas de saúde citados (Pratt *et al.*, 2019).

A interação entre a cannabis e o sistema nervoso central acontece principalmente por meio do sistema endocanabinoide, que participa da regulação de funções importantes, como a transmissão de sinais nervosos e o equilíbrio metabólico. Os receptores CB1 e CB2, presentes em várias partes do corpo, têm um papel fundamental na modulação das vias nociceptivas e na manutenção do funcionamento celular. Dessa forma, o sistema endocanabinóide destaca a relevância dos compostos da cannabis em processos fisiológicos e na sua possível aplicação em terapias. (Araújo, 2023).

As aplicações da Cannabis medicinal ainda precisam de conclusões definitivas, pois os estudos apresentados são poucos, principalmente escassez de ensaios clínicos randomizados para justificar seu uso, trazendo preocupações dentro da comunidade da saúde. Um aspecto importante são os efeitos relaxantes e alucinógenos do Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC). Por outro lado, o outro fito elemento da planta que vem sendo também muito estudado, o canabidiol (CBD), parece ser mais seguro e também possui propriedades terapêuticas que justificam seu uso (Cooper, 2021). Os medicamentos à base de derivados da cannabis podem enriquecer o arsenal de tratamento medicamentoso para dores crônicas e condições inflamatórias, embora isto esteja muito aberto ao debate no momento. O CBD, ao contrário do THC, não é considerado uma droga de abuso e várias indústrias estão envolvidas na produção de CBD como ingrediente farmacêutico ativo com o mais alto padrão de qualidade (Bruni, 2018).

Artigo de revisão de literatura traz a possibilidade do uso de produtos de cannabis para tratar pacientes com câncer de cabeça e pescoço, porém, todos os artigos encontrados se referem a estudos *in vitro* (Cherkasova *et al.*, 2022). Dessa forma, os estudos existentes sobre o uso de canabinóides nessa área são essenciais. Revisão sistemática de uso de canabinóides no tratamento da dor orofacial mostrou que, teoricamente os canabinóides CBD e THC podem

apresentar um amplo espectro de ações antinociceptivas e anti-inflamatórias, porém apenas um estudo mostrou efeito positivo e portanto os dados ainda são insuficientes para recomendar o uso (Votrubec *et al.*, 2022). Na mesma linha o autor Giossi (2022) alega que o tratamento com canabinóides em pacientes com dor primária crônica teve benefícios limitados no alívio da dor, com evidências limitadas e de qualidade baixa, concluindo que é urgente a necessidade de ensaios clínicos randomizados bem desenvolvidos, e, principalmente, com acompanhamento de longo prazo.

A autora Soliman *et al.*, (2020) alega que os endocanabinoides desempenham um papel crucial na gestão dos distúrbios do sono relacionados à dor crônica, atuando como analgésicos naturais. Eles estão presentes em células nociceptivas e foram identificados em diversos componentes dos sistemas endocanabinoides, incluindo neurônios excitatórios e inibitórios, células gliais e nervosas periféricas no sistema nervoso central. A importância desses sistemas na regulação do sono e da dor é evidenciada pelas respostas observadas a essas condições. Da mesma maneira, a autora Woodhams (2017) acredita que, os canabinóides apresentam vários mecanismos conhecidos que potencializam o efeito analgésico. Eles regulam a produção de mediadores químicos associados à nocicepção, estimulam a atividade neuronal, ativam canais específicos para a regulação da dor e reduzem a sinalização de inflamação no sistema nervoso. Esses mecanismos demonstraram eficácia no manejo de condições dolorosas e inflamatórias.

Diferentemente de outras classes de medicamentos, não há relatos consistentes de que a cannabis medicinal cause efeitos adversos graves. Contudo, interações medicamentosas devem ser consideradas em tratamentos combinados. Altas doses de CBD, por exemplo, podem elevar os níveis de N-desmetilclobazam, um metabólito do clobazam com propriedades sedativas, exigindo ajustes na dosagem desse

fármaco. Tais interações destacam a necessidade de monitoramento clínico rigoroso em terapias envolvendo cannabis medicinal, garantindo segurança e eficácia no manejo farmacológico (Strand *et al.*, 2023). Já o autor Fazlollahi (2023) afirma que entre os consumidores de CBD, há relatos frequentes de efeitos adversos, como diarreia, insônia e redução do apetite. Essas ocorrências ressaltam a necessidade de estudos aprofundados que investiguem as propriedades terapêuticas do CBD, avaliando sua eficácia e segurança. É essencial analisar as interações entre o CBD e diferentes doses de outros tratamentos antiepiléticos, buscando desenvolver estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes para pacientes com epilepsia refratária. Esses esforços são fundamentais para o avanço na aplicação clínica do CBD.

A análise do sistema endocanabinóide e dos efeitos fisiológicos da cannabis no periodonto indicam que ela pode ter propriedades antibacterianas e imunomoduladoras, potencializando a reparação e regeneração dos tecidos periodontais (Rendon *et al.*, 2023). Os dados disponíveis indicam que agentes relacionados ao sistema endocanabinoide têm mostrado potencial no tratamento de periodontite, com propriedades antibacterianas e imunomoduladoras. No entanto, é necessário mais embasamento científico para confirmar a eficácia desses tratamentos em situações clínicas, pois há estudos que foram realizados *in vitro* ou em cultura de células, o que justifica a continuidade das pesquisas na área com ensaios clínicos em seres humanos para obter conclusões mais precisas sobre sua aplicabilidade em doenças periodontais (Rendón *et al.*, 2023). Para Shurtleff (2023) pesquisas em Odontologia apontam que o canabidiol (CBD) apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, antimicrobianas, bioativas e de estímulo à osteogênese, características que o tornam um potencial candidato para uso em áreas como periodontia e cirurgia bucal. Contudo, a aplicação clínica do CBD na saúde bucal ainda é limitada

devido à escassez de estudos clínicos que respaldem sua eficácia. Assim, identifica-se uma oportunidade significativa para o avanço científico e tecnológico nessa área, buscando explorar os benefícios terapêuticos do CBD de forma segura e eficiente.

Jirasek (2023) ressalta que, com base em dados pré-clínicos e em um estudo com placebo, sugere-se que o CBD apresenta propriedades anti-inflamatórias e a capacidade de eliminar bactérias prejudiciais à saúde bucal. Esses resultados são promissores e indicam a necessidade de um estudo mais aprofundado sobre as aplicações não psicoterapêuticas da cannabis na odontologia.. Entretanto, a autora García-Gutiérrez (2023) realça que a evidência científica atual é insuficiente para validar de forma definitiva o uso de derivados da cannabis no tratamento da doença periodontal. Apesar de estudos pré-clínicos sugerirem propriedades terapêuticas promissoras, como efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos, ainda são necessários ensaios clínicos robustos para confirmar a eficácia e segurança deste tratamento em humanos.

A aplicação tópica de CBD a 0,1% foi eficaz na redução do tamanho e na aceleração da cicatrização de úlceras, sem apresentar efeitos colaterais locais ou sistêmicos (Umpreecha *et al.*, 2023). Além disso, o CBD mostrou propriedades anti-inflamatórias e contribuiu para a redução da dor. Assim, pode ser uma alternativa para pacientes com úlceras aftosas recorrentes, especialmente aqueles que preferem evitar o uso de esteroides, salvo em casos de contraindicações específicas. (Umpreecha *et al.*, 2023). O uso de produtos com CBD aplicados topicamente se mostrou eficaz para aliviar a dor, a tensão muscular e a atividade do bruxismo em pessoas com bruxismo do sono e distúrbios na articulação temporomandibular (DTM) (Walczynska-dragon, *et al.*, 2024). Em contradição, Pina-Escudero (2021) defende em relato de caso que os efeitos prolongados do CBD no tratamento do bruxismo, observados em pacientes, necessitam de

validação por meio de estudos clínicos controlados com placebo para garantir sua eficácia e segurança. Embora apresente um potencial terapêutico, o uso do CBD ainda é respaldado por poucos estudos, o que pode limitar sua aplicação clínica. Essa lacuna na literatura representa um desafio, considerando o impacto significativo que o bruxismo pode ter na saúde e na qualidade de vida do paciente e de sua família.

A terapia com cannabidiol tem mostrado eficácia no alívio dos sintomas dolorosos da neuralgia do trigêmeo. Relato de caso demonstrou que o uso de canabinóides pode ser considerado como uma opção terapêutica promissora para essa condição.(Genovese *et al.*, 2021). Contudo, Sainsbury (2021) afirma em revisão sistemática que os estudos que investigam o uso de THC/CBD e THC no tratamento de neuropatia crônica tiveram qualidade moderada a baixa. Por isso, destaca-se a necessidade de mais pesquisas que avaliem a eficácia do CBD isoladamente, já que apenas um estudo conseguiu demonstrar os efeitos dessas intervenções baseadas em cannabis em comparação com o placebo.

Em síntese, segundo Kunasarapun (2021) as recomendações sugerem restringir o uso de medicamentos à base de cannabis a casos comprovados e situações onde os tratamentos convencionais não são eficazes. Apesar de seu potencial, não há evidências claras de propriedades analgésicas para os canabinóides. Estudos futuros são necessários para avaliar sua eficácia clínica na redução da perda dentária em condições como problemas pulpares, periodontais e outros distúrbios associados, como enxaquecas. Em contradição McDonough (2014) declara que frequentemente, a dor crônica não neuropática não é controlada adequadamente por analgésicos convencionais. Considerando as propriedades analgésicas dos canabinóides e sua atuação nos processos fisiopatológicos responsáveis por esse tipo de dor, eles se

apresentam como uma alternativa terapêutica promissora.

O autor Finn (2021) aponta que estudos pré-clínicos sugerem que o CBD pode reduzir a toxicidade dos opioides, aliviar sintomas como náuseas, inflamação e comportamentos negativos, além de mitigar a resposta ao estresse. No entanto, para uma avaliação precisa de seus efeitos terapêuticos, sejam como terapia complementar ou isolada, são necessários mais estudos sobre os mecanismos subjacentes e ensaios clínicos. A autora Soliman (2020) destaca que os canabinóides têm potencial para modular a dor, com resultados promissores em modelos animais. Porém, as diferenças entre esses modelos e os cenários clínicos exigem modelos mais robustos, bem como avaliações clínicas mais relevantes e fundamentadas em estudos pré-clínicos de alta qualidade.

Os autores Mun et al., (2020) discorrem que, o grande conjunto de evidências pré-clínicas que apoiam a ideia de que os canabinóides funcionam como analgésico estudos clínicos comprovam sua eficácia em vários distúrbios. Porém do ponto de vista da autora Vulfsons e seus colegas (2020) entende que, diante da atual incerteza e da falta de evidências, é essencial adotar uma abordagem cautelosa quanto ao uso da cannabis na prática clínica. A plena incorporação da cannabis como medicamento ainda está distante; é crucial que as formulações de cannabis sejam padronizadas, garantindo a clareza e a uniformidade do conteúdo das moléculas ativas, assim como sua disponibilidade no organismo.

De acordo com a revisão sistemática de Abdallah et al. (2020), não há evidências significativas que comprovem benefícios ao associar canabinóides aos analgésicos sintéticos. O autor observa que o uso desses compostos no período perioperatório é restrito, pois pode haver aumento da pressão arterial após cirurgias e episódios de

hipertensão quando combinados com analgésicos tradicionais (Abdallah et al., 2020). Por essa razão, os pesquisadores não recomendam o uso prolongado de cannabis para o alívio da dor no pós-operatório. Na mesma linha de pensamento, Barakji e colaboradores conduziram outra revisão sistemática e afirmaram que os canabinóides não mostraram eficácia no tratamento da dor associada ao câncer ou dor intensa. Além disso, os efeitos colaterais observados foram superiores aos potenciais benefícios dos canabinóides no controle dessas condições dolorosas (Barakji et al., 2023).

Conclusão

Alguns estudos sugerem que certos compostos encontrados na Cannabis, como o canabidiol (CBD), podem ter propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e até antibacterianas. No entanto, a investigação sobre o uso de produtos de Cannabis em Odontologia ainda está numa fase inicial e muitas questões permanecem sem resposta

tanto em relação à eficácia quanto à segurança. Alguns estudos sugeriram que o CBD pode ajudar a reduzir a dor e a inflamação associadas a problemas dentários, como gengivite, periodontite e dor pós-cirúrgica. Além disso, o CBD pode ter propriedades ansiolíticas, o que pode ajudar pacientes odontológicos ansiosos a se sentirem mais calmos durante o tratamento. No entanto, é importante salientar que a legislação relativa à prescrição de produtos da Cannabis no Brasil permite a importação, fabricação e comercialização desses produtos com solicitação de uma Autorização Sanitária (AS) que não equipara esses produtos a medicamentos. Além disso, apesar da crescente euforia pelo uso de produtos da Cannabis, os estudos científicos ainda são insuficientes. A continuidade da pesquisa é fundamental para entender melhor o uso da Cannabis medicinal na Odontologia nos aspectos de eficácia e segurança. Portanto, as evidências gerais ainda são de baixa qualidade e não permitem colocar os canabinóides como primeira opção terapêutica em tratamentos odontológicos

Abstract

The present work addresses the main current therapeutic claims of medicinal Cannabis in Dentistry, emphasizing recent research on its therapeutic potential in the management of orofacial conditions. Through a narrative review, studies published in the last 10 years were analyzed, sourced from databases such as PubMed, Cochrane, and Proquest. Descriptors related to bruxism, facial pain, and temporomandibular disorders were used in the search. It was observed that phytocannabinoids, such as cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC), exhibit anti-inflammatory, analgesic, and anxiolytic properties, showing promise in the treatment of chronic pain, temporomandibular dysfunctions, and periodontitis. Despite preclinical and clinical evidence suggesting benefits, there are still controversies regarding the efficacy and safety of therapeutic Cannabis use in Dentistry. The literature highlights methodological limitations in existing studies, as well as the need for robust clinical trials to validate the proposed applications. It is concluded that, although initial results are promising, the integration of Cannabis into dental practice requires further investigation to ensure its efficacy and safety, enabling a more precise and personalized therapeutic approach.

Descriptors: Bruxism. Cannabinoids. Cannabis. Facial Pain.

Referências Bibliográficas

1. ABDALLAH, et al. Analgesic efficacy of

- cannabinoids for acute pain management after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, v. 45, n. 7, p. 509–519, 28 maio 2020.
2. AL-KHAZALEH, Ahmad K. et al. O Arsenal Neuroterapêutico na Cannabis sativa: Insights sobre a Atividade Anti-Neuroinflamatória e Neuroprotetora e Potenciais Efeitos de Entourage. *Moléculas*, v. 29, n. 2, p. 410, 2024.
 3. ALVES, et al. Cannabis sativa: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*, v. 157, p. 104822, jul. 2020.
 4. ARAÚJO, et al. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. *BrJP*, 10 jul. 2023.
 5. BARAKJI, et al. Cannabinoids versus placebo for pain: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PLOS ONE*, v. 18, n. 1, p. e0267420, 30 jan. 2023.
 6. BILBAO, A.; SPANAGEL, R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine*, v. 20, n. 1, 19 ago. 2022.
 7. BONINI, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 227, p. 300–315, dez. 2018.
 8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Relatório de análise de impacto regulatório sobre produtos de Cannabis para fins medicinais. Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais. Brasília: ANVISA, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/air/analises-de-impacto-regulatorio/2024/arquivos-relatorios-de-air-2024/relatorio-de-air-produtos-cannabis-medicinal-08082024.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2024.
 9. BRAUN, et al. Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 13 mar. 2024.
 10. BRUCKI, S. M. D. et al. Cannabinoids in Neurology - Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 79, n. 4, p. 354–369, abr. 2021.
 11. BRUNI, et al. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules*, v. 23, n. 10, p. 2478, 27 set. 2018.
 12. CAMPOS, E. S. et al. Cannabis sativa sp. como adjuvante no manejo de dores orofaciais: Revisão narrativa. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 6, p. e21812642381–e21812642381, 5 jul. 2023.
 13. CAMPOS, E. S. et al. Cannabis sativa sp. como adjuvante no manejo de dores orofaciais: Revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e21812642381–e21812642381, 5 jul. 2023.
 14. CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 55, n. 4, p. 314–317, 2006.
 15. CHERKASOVA et al. Use of Cannabis and Cannabinoids for Treatment of Cancer. **Cancers**, v. 14, n. 20, p. 5142, 20 out. 2022.
 16. COOPER, Z. D. et al. Challenges for Clinical Cannabis and Cannabinoid Research in the United States. **JNCI Monographs**, v. 2021, n. 58, p. 114–122, 27 nov. 2021.
 17. CROCC, M.-A. History of Cannabis and the Endocannabinoid System. **Cannabinoids**, v. 22, n. 3, p. 223–228, set. 2020.
 18. DESAI et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Exercise on the Endocannabinoid System. **Cannabis and Cannabinoid Research**, 3 dez. 2021.
 19. EISENSTEIN; MEISSLER. Effects of Cannabinoids on T-cell Function and Resistance to Infection. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 10, n. 2, p. 204–216, 16 abr.

- 2015.
20. FAZLOLLAHI et al. Adverse Events of Cannabidiol Use in Patients With Epilepsy. **JAMA network open**, v. 6, n. 4, p. e239126–e239126, 3 abr. 2023.
21. FINN et al. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain. **Pain**, v. Publish Ahead of Print, 15 mar. 2021.
22. FORDJOUR, E. et al. Cannabis: a multifaceted plant with endless potentials. **Frontiers in pharmacology**, v. 14, 15 jun. 2023.
23. GARCÍA-GUTIÉRREZ, L. et al. Effects and clinical application of cannabinoids for the treatment of periodontal disease: a systematic review. **Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia/Revista de la Facultad de Odontología Universidad de Antioquia**, v. 36, n. 1, 1 jan. 2024.
24. GENOVESE et al. Molecular and Biochemical Mechanism of Cannabidiol in the Management of the Inflammatory and Oxidative Processes Associated with Endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5427, 12 maio 2022.
25. GIOSSI, R. et al. Systematic Review and Meta-analysis Seem to Indicate that Cannabinoids for Chronic Primary Pain Treatment Have Limited Benefit. **Pain and Therapy**, v. 11, n. 4, p. 1341–1358, 21 set. 2022.
26. GOMES, M. M. C. M. Impactos socioeconômicos da legalização da cannabis sativa para fins recreativos à luz da análise econômica do Direito. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/51443>.
27. GROSSMAN et al. Cannabis and orofacial pain: a systematic review. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 60, n. 5, p. e677–e690, jun. 2022.
Cannabis medicinal: realidade à espera de regulamentação. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2021/07/cannabis-medicinal-realidade-a-espera-de-regulamentacao>.
28. HEILICZER, S. et al. Salivary Endocannabinoid Profiles in Chronic Orofacial Pain and Headache Disorders: An Observational Study Using a Novel Tool for Diagnosis and Management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 13017, 27 out. 2022.
29. JIRASEK et al. Phytocannabinoids and gingival inflammation: Preclinical findings and a placebo-controlled double-blind randomized clinical trial with cannabidiol. **Journal of Periodontal Research**, 5 fev. 2024.
30. KAPOV, F. P. et al. Temporomandibular disorders: a Review of Current Concepts in aetiology, diagnosis, and Management. **Oral Surgery**, v. 13, n. 4, 25 jan. 2020.
31. KALANT, H. Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status. **Pain Research and Management**, v. 6, n. 2, p. 80–91, 2001.
32. KUNASARAPUN, P. Cannabinoids and Orofacial Pain Management: A Review. **International Journal of Dentistry and Oral Science**, p. 5123–5132, 24 nov. 2021.
33. KONERMANN et al. In vivo and In vitro Identification of Endocannabinoid Signaling in Periodontal Tissues and Their Potential Role in Local Pathophysiology. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 37, n. 8, p. 1511–1520, 1 nov. 2017.
34. KÖGUEL et al. Constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas: una revisión sistemática. **Adicciones**, v. 30, n. 2, p. 140–151, 15 abr. 2018.
35. KOSGODAGE, U. S. et al. Cannabidiol Is a Novel Modulator of Bacterial Membrane Vesicles. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, 10 set. 2019.
36. LINHER-MELVILLE et al. Evaluation of the preclinical analgesic efficacy of naturally derived, orally administered oil forms of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD),

- and their 1:1 combination. **PLOS ONE**, v. 15, n. 6, p. e0234176, 4 jun. 2020.
37. MCDONOUGH. **Revista High Times**, ed. The Official High Times Cannabis Cookbook: More Than 50 Irresistible Recipes That Will Get You High. [S.l.]: Chronicle Books. p. 17. ISBN 978-1-4521-0133-0.
 38. MELZER et al. Evolution, genetics and biochemistry of plant cannabinoid synthesis: a challenge for biotechnology in the years ahead. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 75, p. 102684, jun. 2022.
 39. MENA et al. Efficacy of topical interventions for temporomandibular disorders compared to placebo or control therapy: a systematic review with meta-analysis. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, v. 20, n. 6, p. 337, 2020.
 40. MLOST; BRYK; STAROWICZ. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8870, 1 jan. 2020.
 41. MÜCKE M, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD012182. DOI: 10.1002/14651858.CD012182.pub2. Accessed 30 August 2024.
 42. MUN et al. Cannabinoid effects on responses to quantitative sensory testing among individuals with and without clinical pain: a systematic review. **PAIN**, v. 161, n. 2, p. 244–260, 1 fev. 2020.
 43. NAIM-FEIL, E. et al. The characterization of key physiological traits of medicinal cannabis (*Cannabis sativa* L.) as a tool for precision breeding. **BMC Plant Biology**, v. 21, n. 1, 26 jun. 2021.
 44. NITECKA-BUCHTA et al. Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 11, p. 1886, 6 nov. 2019.
 45. PAGANO et al. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3344, 19 mar. 2022.
 46. PIÑA-ESCUADERO et al. Cannabidiol in the management of bruxism in behavioral variant of frontotemporal degeneration. **Neurocase**, v. 27, n. 2, p. 209–211, 4 mar. 2021.
 47. PISANTI; BIFULCO. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 6, p. 8342–8351, 11 nov. 2018.
 48. PRATT, M. et al. Benefits and harms of medical cannabis: A scoping review of systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 8, n. 1, p. 1–35, dez. 2019.
 49. REN et al. Potential application of endocannabinoid system agents in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases - focusing on FAAH/MAGL inhibitors. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 41, n. 10, p. 1263–1271, 2020.
 50. RENDÓN, Y. et al. Cannabinoids in Periodontology: Where Are We Now? **Antibiotics**, v. 12, n. 12, p. 1687, 1 dez. 2023.
 51. SAINSBURY et al. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, v. 21, n. 6, p. 479, 2021.
 52. SANTOS, D. Cursos de pós-graduação especialização em saúde mental. Uso medicinal da Cannabis sativa e sua representação social. Especialização em saúde mental e atenção básica. **Repositório Bahiana**, 2016. Disponível em: <http://www.repositorio.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/333/1/USO%20MEDICINAL%20DA%20CANNABIS%20SATIVA%20E%20SUA%20REPRESENTA%C3%87%C3%83O%20SOCIAL.pdf>

53. SCHILLING; MELZER; MCCABE. Cannabis sativa. **Current Biology**, v. 30, n. 1, p. R8–R9, jan. 2020.
54. SHURTLEFF, D. Mindfulness-Based Practices for the Treatment of Cannabis Use Disorder. **Cannabis Use Disorders**, p. 237–243, 25 nov. 2018.
55. SILVER, R. J. The Endocannabinoid System of Animals. **Animals**, v. 9, n. 9, p. 686, 16 set. 2019.
56. SOLIMAN et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. **Pain**, v. Publish Ahead of Print, 15 mar. 2020.
57. SORAYA; OSWALDO. Cannabis versus neuromodulators in chronic pain. **BrJP**, v. 6, n. Supl.2, 1 jan. 2023.
58. STAROWICZ; FINN. **Chapter Thirteen - Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054358917300443?via%3Dihub>.
59. STASIŁOWICZ-KRZEMIEN, A. et al. The Antioxidant and Neuroprotective Potential of Leaves and Inflorescences Extracts of Selected Hemp Varieties Obtained with scCO₂. **Antioxidants**, v. 12, n. 10, p. 1827–1827, 4 out. 2023
60. STRAND, N. H. et al. Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. **Biomedicines**, v. 11, n. 6, p. 1621, 1 jun. 2023.
61. TAMBELI, C. H. et al. Abordagem integrativa do uso terapêutico da cannabis nas dores orofaciais. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 6, n. s1, 2023.
62. TANGANELI, J. P. C. et al. O sistema endocanabinoide e as dores orofaciais: atualidades e perspectivas. **BrJP**, v. 6, p. 131–138, 9 out. 2023.
63. TEIXEIRA, A.; DO NASCIMENTO, P.; FARDIM DALCIN, M. USO TERAPÊUTICO DA Cannabis sativa: UMA BREVE REVISÃO THE THERAPEUTIC USE OF Cannabis sativa: A brief review. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR**, v. 27, n. 2, p. 164–169, 2019.
64. TUDORANCEA et al. The Therapeutic Potential of the Endocannabinoid System in Age-Related Diseases. **Biomedicines**, v. 10, n. 10, p. 2492, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102492>.
65. UMPREECHA et al. Efficacy and safety of topical 0.1% cannabidiol for managing recurrent aphthous ulcers: a randomized controlled trial. **PubMed Central**, v. 23, n. 1, 20 fev. 2023.
66. URITS, I. et al. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 51, n. 1, p. 94–109, 12 jan. 2021.
67. VASUDEVAN, K.; STAHL, V. Cannabinoids infused mouthwash products are as effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in dental plaque samples. **Journal of Cannabis Research**, v. 2, n. 1, 23 jun. 2020.
68. VYAS, T. et al. Chemical plaque control - A brief review. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 10, n. 4, p. 1562, 2021.
69. VOTRUBEC et al. Cannabinoid therapeutics in orofacial pain management: a systematic review. **Australian Dental Journal**, 29 set. 2022.
70. VULFSONS, S.; MINERBI, A.; SAHAR, T. Cannabis and Pain Treatment—A Review of the Clinical Utility and a Practical Approach in Light of Uncertainty. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 11, n. 1, p. e0002, 30 jan. 2020.
71. WELLING, M. T. et al. Biosynthetic origins of unusual cannabimimetic phytocannabinoids in Cannabis sativa L: A review. **Phytochemistry**, v. 201, p. 113282, set. 2022.
72. WHITING PF, et al. Cannabinoids for

- Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. **Jama**. 2015;313(24):2456-73. Epub 2015/06/24.
73. WINFRIED HÄUSER et al. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2023, n. 6, 5 jun. 2023.
74. WOODHAMS et al. The cannabinoid system and pain. **Neuropharmacology**, v. 124, p. 105–120, set. 2017.
75. XIE, Z. et al. *Cannabis sativa*: origin and history, glandular trichome development, and cannabinoid biosynthesis. **Horticulture research**, v. 10, n. 9, 26 jul. 2023.]
76. ZHENG et al. Cannabinoid receptors and cancer: A review of recent developments. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 721202, 15 set. 2022.