

Efeito anti-inflamatório e analgésico do ácido canabidiólico como proposta para uso na odontologia: uma revisão sistemática.

Anti-inflammatory and analgesic effects of cannabidiolic acid as a proposal for use in dentistry: a systematic review.

Brenda Winona dos Santos¹, Idonilton da Conceição Fernandes¹, Bruna dos Santos Ferreira¹, Yasmin Dallarmi Miguel², Josiane de Fátima Gaspari Dias¹, Luciane Dalarmi¹, Deise Prehs Montrucchio¹, Marilis Dallarmi Miguel¹

¹ Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná

² Faculdade ILAPEO

Resumo:

Introdução: O ácido canabidiólico (CBDA), composto da *Cannabis sativa*, possui propriedades anti-inflamatórias e analgésicas promissoras. Seu uso em odontologia é proposto como alternativa aos anti-inflamatórios convencionais, devido à atuação seletiva na modulação da resposta inflamatória. **Objetivo:** Este artigo revisa sistematicamente os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos do CBDA e propõe sua aplicação odontológica, especialmente para controle da dor e inflamação em procedimentos invasivos. **Metodologia:** A revisão sistemática foi conduzida seguindo as ferramentas de reporte PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e as recomendações da Colaboração Cochrane (PROSPERO: CRD CRD42024588684), incluindo pesquisas nas bases PubMed, Web of Science e Embase. Foram analisados ensaios clínicos, estudos in vitro e in vivo que investigaram os efeitos anti-inflamatórios e adversos do CBDA. **Resultados e Discussão:** Foram incluídos oito estudos, que destacaram o CBDA como inibidor seletivo da enzima COX-2 e redutor de biomarcadores inflamatórios, como a prostaglandina E2. Em modelos pré-clínicos, o CBDA demonstrou efeitos anti-hiperalgésicos e redução de estresse inflamatório, sugerindo seu potencial para o manejo da dor e inflamação odontológica. Seu perfil de segurança superior indica uma opção promissora para pacientes com contraindicações a anti-inflamatórios tradicionais. **Conclusão:** O CBDA apresenta-se como uma alternativa eficaz e segura para o controle da dor e inflamação em contextos odontológicos, especialmente em casos de dor aguda e inflamação pós-operatória. Estudos clínicos adicionais são necessários para confirmar a eficácia e segurança em humanos, mas os resultados iniciais são encorajadores para seu uso na prática odontológica.

Palavras-chave: Canabinoides; Odontologia; Inflamação.

Abstract:

Introduction: Cannabidiolic acid (CBDA), a compound derived from *Cannabis sativa*, exhibits promising anti-inflammatory and analgesic properties. Its use in dentistry is proposed as an alternative to conventional anti-inflammatory agents due to its selective modulation of the inflammatory response. **Objective:** This article systematically reviews the anti-inflammatory and analgesic effects of CBDA and proposes its application in dentistry, particularly for the management of pain and inflammation during invasive procedures. **Methodology:** The systematic review was conducted following the PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) guidelines and the recommendations of Cochrane Collaboration (PROSPERO: CRD CRD42024588684), including searches in the PubMed, Web of Science, and Embase databases. Clinical trials, in vitro, and in vivo studies investigating the anti-inflammatory and adverse effects of CBDA were analyzed. **Results and Discussion:** Eight studies were included, highlighting CBDA as a selective inhibitor of the COX-2 enzyme and a reducer of inflammatory biomarkers, such as prostaglandin E2. In preclinical models, CBDA demonstrated anti-

hyperalgesic effects and a reduction in inflammatory stress, suggesting its potential for pain and inflammation management in dentistry. Its superior safety profile indicates a promising option for patients with contraindications to traditional anti-inflammatory drugs. Conclusion: CBDA presents itself as an effective and safe alternative for pain and inflammation management in dental contexts, particularly in cases of acute pain and postoperative inflammation. Further clinical studies are necessary to confirm its efficacy and safety in humans, but the initial results are encouraging for its use in dental practice.

Keywords: Cannabinoids; Dentistry; Inflammation.

1. Introdução

Os canabinoides, principais compostos bioativos da *Cannabis sativa*, incluem o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), sendo amplamente conhecidos por suas propriedades terapêuticas. No entanto, mais de 105 canabinoides foram identificados na planta, e muitos ainda carecem de estudos mais aprofundados. Esses compostos interagem com o sistema endocanabinoide, composto pelos receptores CB1 e CB2, os quais desempenham um papel crucial na regulação de processos fisiológicos, como a resposta imunológica e a inflamação (NAGARKATTI *et al.*, 2009; KLEIN, 2005). Entre esses canabinoides, o CBD tem sido destaque devido aos seus potentes efeitos anti-inflamatórios, modulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e inibindo a migração de células imunológicas para os locais de inflamação (NAGARKATTI *et al.*, 2009).

Recentemente, o ácido canabidiólico (CBDA), a forma ácida do CBD, também tem atraído a atenção por suas propriedades anti-inflamatórias emergentes. O CBDA interage com os receptores 5-HT1A (serotonina), o que contribui para a modulação do humor e da inflamação (ROCK, LIMEBEER e PARKER, 2020; BOLOGNINI *et al.*, 2013). Além disso, o CBDA atua nos receptores CB2, modulando a resposta imunológica e reduzindo a migração de células inflamatórias para os tecidos afetados (BURSTEIN, 2015). Estudos indicam que sua atuação pode ser sinérgica com outros canabinoides, o que reforça seu potencial terapêutico em condições inflamatórias crônicas e agudas, como a artrite reumatoide e doenças gastrointestinais (RUHAAK *et al.*, 2011; TAKEDA *et al.*, 2020).

Na odontologia, o manejo da inflamação é um aspecto crucial, principalmente em condições como periodontite, pulpites e em procedimentos cirúrgicos. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno e o naproxeno, são amplamente utilizados para esse fim, pois inibem as enzimas ciclooxygenases (COX-1 e COX-2), reduzindo a síntese de prostaglandinas, que são mediadores da inflamação (HARGREAVES e COHEN, 2018; MCCARTHY *et al.*, 2020). No entanto, seu uso prolongado pode estar associado a efeitos adversos, como complicações gastrointestinais e renais (SAAD *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2019), o que destaca a necessidade de alternativas mais seguras.

Neste contexto, o CBDA surge como uma opção promissora na prática odontológica. Suas propriedades anti-inflamatórias e o perfil de segurança superior, com menor risco de efeitos colaterais graves, tornam-no uma alternativa natural e menos invasiva ao uso de AINEs e corticosteroides (CUZALINA *et al.*,2022; FATHIMA *et al.*,2021). Pacientes com condições inflamatórias crônicas, como a periodontite, e aqueles que apresentam contraindicações ao uso de medicamentos tradicionais, poderiam se beneficiar dos efeitos terapêuticos do CBDA, que ainda demanda mais estudos clínicos para a determinação das doses ideais e do perfil de segurança a longo prazo (KATCHAN, DAVID e SHOENFELD, 2016).

Este artigo tem como objetivo revisar sistematicamente os efeitos anti-inflamatórios do CBDA e propor sua aplicação na odontologia, comparando suas vantagens com os anti-inflamatórios convencionais, como os AINEs e os corticosteroides.

2. Materiais e Métodos

2.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações de Joanna Briggs e Cochrane Colaboração e o reporte dos dados segue os modelos PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) atualizado. O protocolo está disponível em PROSPERO CRD42024588684. Dois autores conduziram de forma independente os processos de seleção dos estudos e extração de dados, e um terceiro autor resolveu quaisquer discrepâncias. Para desenvolver o processo foram utilizados os programas Endnote X7, acelerador SR – duplicator e Rayyan.

2.2 Estratégia de busca e seleção de estudos

Realizamos uma busca sistemática nas plataformas eletrônicas PubMed, Web of Science e Embase (10 e 11/2024) utilizando termos indexados e não indexados relacionados a 'anti-inflamatórios', 'cannabis medicinal', 'ácido canabidiólico', 'estudos *in vitro*' e 'estudos *in vivo*'. Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos e nos registros da plataforma Clinical Trials.gov. Utilizamos o acrônimo PICOS (População – humanos ou animais com inflamação, Intervenção - uso de ácido canabidiólico para tratar inflamação, Comparador - placebo, outros tratamentos ou sem comparador, Desfechos - efeitos adversos, efeitos anti-inflamatórios e Tipo do estudo – estudos *in vitro*, *in vivo* ou clínicos).

2.3 Critério de eleição

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados ou não, estudos *in vitro* ou *in vivo* para avaliação do ácido canabidiólico para o tratamento anti-inflamatório. Durante a fase de triagem (revisão do título e do resumo), os artigos foram excluídos se considerados irrelevantes para os objetivos do estudo. Na fase de elegibilidade (leitura do texto completo) foram excluídos os artigos direcionados à análise de outros canabinoides. Artigos em idiomas diferentes de inglês, alemão, francês, espanhol e português também foram excluídos.

2.4 Extração de dados

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada no Microsoft 365 - Excel e incluiu informações de metadados (autores, ano de publicação, DOI, país ou região), características do estudo, resultados para tratamento de inflamação e efeitos analgésicos.

2.5 Síntese de dados e avaliação de qualidade metodológica

Estudos *in vitro* e *in vivo*: A síntese narrativa é planejada com base nos dados extraídos e na relação entre as conclusões de cada artigo.

Medida de efeito: A síntese narrativa está planejada para os estudos *in vitro* e *in vivo*. Portanto, medidas de efeito não serão utilizadas.

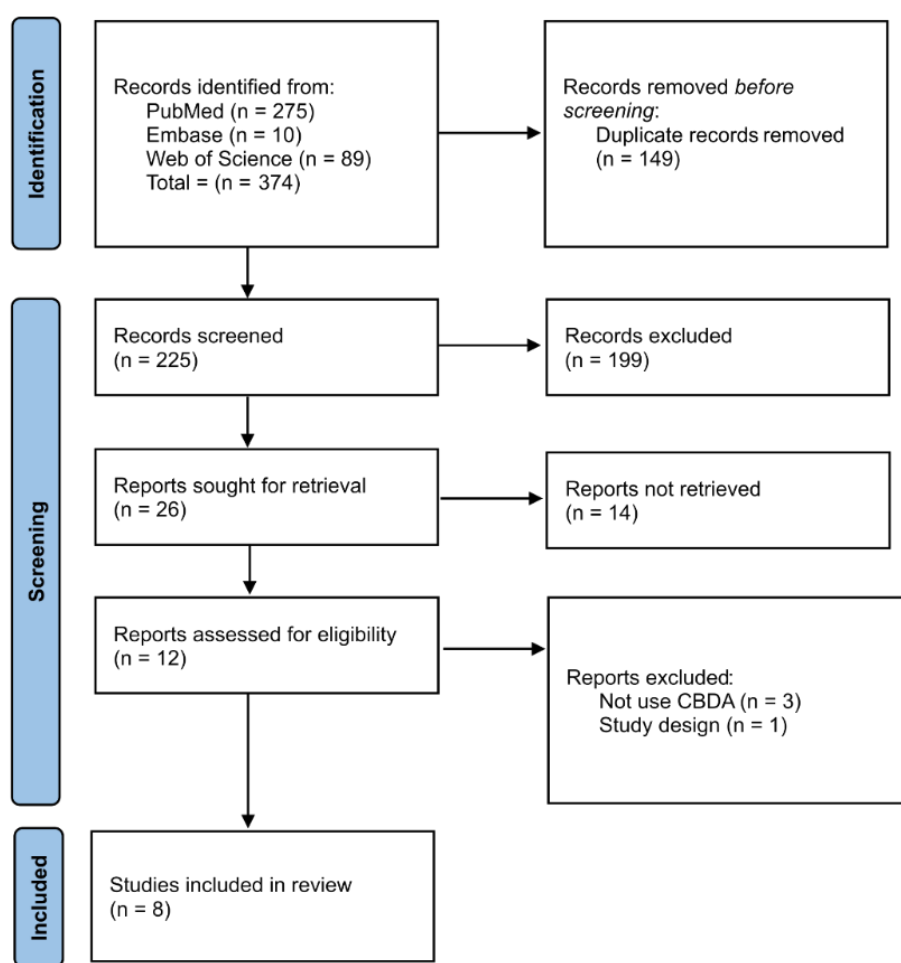
Os resultados individuais dos estudos foram resumidos conforme selecionados pelos autores, incluindo o tipo de estudo, desfecho do uso de ácido canabidiólico e principais resultados e efeitos anti-inflamatórios. O resultado será apresentado em forma de tabela para melhor visualização e comparação de resultados.

A presente revisão sistemática foi realizada sem a aplicação de uma ferramenta formal de análise de risco de viés. A ausência da análise formal de risco de viés nos estudos incluídos foi uma escolha metodológica pautada na natureza exploratória desta revisão e na grande heterogeneidade dos métodos aplicados nas investigações sobre o CBDA. Como os estudos abordam desde modelos *in vitro* até ensaios pré-clínicos com animais, aplicar uma ferramenta única de avaliação de viés poderia resultar em uma avaliação imprecisa ou limitada. Reconhecemos que a ausência dessa análise formal representa uma limitação para a robustez dos achados, e recomendamos que futuras revisões considerem métodos de avaliação mais abrangentes, caso os estudos incluídos apresentem maior uniformidade metodológica.

3. Resultados e Discussão

Foram selecionados 8 artigos para inclusão nesta revisão, foram incluídos artigos dos anos de 2008 até 2022 mesmo sem realizar corte temporal durante a busca nas bases de dados. Os estudos foram realizados em vários países como, Canadá, China, Israel, EUA, Itália, Japão, Espanha e Turquia que possuem liberação total ou parcial para o uso de produtos à base de cannabis medicinal (Tabela 1) (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.



Fonte: Adaptado de PRISMA, os autores, 2024.

Os efeitos terapêuticos do ácido canabidiólico (CBDA) e do canabidiol (CBD) em condições inflamatórias e de dor neuropática foram explorados nos estudos incluídos nessa revisão, revelando potenciais aplicações clínicas para o manejo da dor e inflamação, que podemos estender a contextos odontológicos (Tabela 1).

Tabela 1 – Informações importantes dos artigos incluídos na revisão

Ano	Autores	País	Tipo de Estudo	Objetivo do Estudo	Principais Resultados	Efeitos Anti-inflamatórios
2020	Zhu <i>et al.</i> , 2020.	Canadá e Israel	Experimental pré-clínico com modelo animal	Avaliar os efeitos anti-hiperalgésicos do CBDA-ME em dor neuropática e investigar diferenças sexuais	Em ratos machos, o CBDA-ME reduziu a hiperalgesia mecânica em um efeito dose-dependente; em fêmeas, não houve efeito anti-hiperalgésico	CBDA-ME mostrou potencial anti-inflamatório em modelos de dor inflamatória induzida por carragenina em roedores, possivelmente mediado pelo receptor TRPV1
2020	Alegre-Zurano <i>et al.</i> , 2020.	Espanha	Experimental pré-clínico com modelo animal	Avaliar os efeitos do CBDA em comportamentos relacionados a dor, ansiedade e memória em camundongos, e observar marcadores de neuroinflamação	O tratamento agudo de CBDA mostrou efeitos antinociceptivos leves, enquanto o tratamento repetido reduziu comportamento de desespero em camundongos expostos a estresse.	Observou-se aumento do IL-6 (pró-inflamatório) e redução do PPAR- γ (anti-inflamatório), sugerindo resposta pró-inflamatória com tratamento prolongado
2008	Takeda <i>et al.</i> , 2008.	Japão	Estudo in vitro	Investigar a ação do CBDA como inibidor seletivo da COX-2 comparado a outros compostos canabinoides e a fármacos anti-inflamatórios comuns	O CBDA mostrou-se inibidor seletivo de COX-2, com um índice de seletividade 9 vezes maior que o da COX-1, diferentemente de outros canabinoides que não são seletivos	Demonstrou que o CBDA inibe seletivamente a COX-2, com potencial para uso anti-inflamatório, pois evita efeitos adversos relacionados à inibição da COX-1, como os gastrointestinais
2020	Vigli <i>et al.</i> , 2020.	Itália	Experimental pré-clínico em modelo animal	Avaliar o efeito do CBDA sobre a sensibilidade à dor térmica e o fenótipo da síndrome de Rett em camundongos	O tratamento com CBDA reduziu a hiperalgesia térmica em camundongos Rett e selvagens, mas não melhorou déficits motores ou comportamentais	Sugere que a redução da sensibilidade à dor possa envolver a inibição da COX-2 e a ativação do TRPV1
2018	Rock <i>et al.</i> , 2018.	Canadá	Experimental em modelo animal	Avaliar os efeitos anti-hiperalgésicos e anti-inflamatórios do ácido canabidiólico (CBDA) e do THC em modelo de dor inflamatória em roedores.	A administração oral de doses de CBDA e THC em combinação reduziu hiperalgesia e inflamação, sugerindo um efeito sinérgico.	CBDA e THC reduziram edema e hiperalgesia em doses específicas; o efeito anti-hiperalgésico do CBDA foi mediado pelo receptor TRPV1.
2011	Ruhaak <i>et al.</i> , 2011.	Suécia e Países Baixos	Experimental in vitro	Avaliar os efeitos inibitórios sobre a atividade das enzimas COX-1 e COX-2	O CBDA inibiu apenas a COX-1, contradizendo estudos anteriores.	Inibição de COX-1 pelo CBDA.
2021	Di Giacomo <i>et al.</i> , 2021.	Itália e Turquia	Experimental in vitro e ex vivo	Avaliar o perfil metabólico e os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios em fibroblastos, queratinócitos e pele isolada de camundongos.	Modulação da produção de IL-6 e redução da atividade de enzimas relacionadas ao metabolismo de L-dopa e triptofano.	Redução da produção de prostaglandina E2 e da relação quinurenina/triptofano, além de efeitos antioxidantes.

2022	Kleinhenz <i>et al.</i> ,2022.	EUA	Experimental pré-clínico em modelo animal	Avaliar os efeitos de uma dieta com cannabis rica em CBDA sobre o comportamento e biomarcadores de estresse e inflamação	Redução nos níveis de cortisol e prostaglandina E2	Redução de biomarcadores de estresse e inflamação, como cortisol e prostaglandina E2
------	-----------------------------------	-----	---	---	---	--

Fonte: Os autores, 2024.

No estudo de Zhu *et al.* (2020), os efeitos analgésicos e anti-hiperalgésicos do CBDA foram avaliados em um modelo animal de dor neuropática. O CBDA-ME (éster metílico do CBDA) reduziu significativamente a sensibilidade à dor mecânica nos animais, mas não mostrou o mesmo efeito sobre a dor térmica. O estudo também revelou diferenças entre os sexos, com eficácia limitada em animais fêmeas, sugerindo uma possível especificidade do efeito analgésico do CBDA (ZHU *et al.*,2020).

Esses achados são promissores para o controle da dor localizada em procedimentos odontológicos, como extrações e cirurgias, especialmente para pacientes com hipersensibilidade à dor, demonstrando potencial para melhorar o conforto e a recuperação. De forma semelhante, Rock *et al.* (2018) demonstraram que o CBDA, administrado previamente à indução da inflamação, apresentou efeitos anti-hiperalgésicos e anti-inflamatórios em animais, modulados pelo receptor TRPV1, conhecido por regular a dor e a resposta inflamatória. Essa modulação indica potencial para uso em tratamentos que envolvem dor intensa, como em casos de procedimentos invasivos como extrações de muitos dentes, implantes ou cirurgias complexas (ROCK *et al.*,2018).

No estudo de Alegre-Zurano *et al.* (2020), o CBDA foi administrado em camundongos para avaliar a dor, ansiedade e inflamação. Os resultados mostraram que o tratamento repetido com CBDA ofereceu leve efeito antinociceptivo e reduziu o comportamento de desespero. Contudo, houve aumento do marcador pró-inflamatório IL-6, apontando uma resposta inflamatória ao uso prolongado. Em um contexto odontológico, esse resultado sugere que o CBDA pode ser mais indicado para tratamentos de curto prazo, como alívio da dor aguda e ansiedade pré-operatória, mas pode não ser ideal para uso contínuo (ALEGRE-ZURANO *et al.*,2020).

Em um modelo distinto, Kleinhenz *et al.* (2022) avaliaram os efeitos da alimentação com cannabis industrial (cânhamo) rico em CBDA em gado. Os dados revelaram uma redução nos níveis de cortisol e prostaglandina E2, o que indica um menor nível de estresse e resposta inflamatória. Essa descoberta sugere que o CBDA pode ser útil para reduzir a inflamação e o estresse pós-operatório em procedimentos odontológicos, quando utilizado em curto prazo

(KLEINHENZ *et al.*,2022). Da mesma forma, o estudo de Di Giacomo *et al.* (2021) observou que extratos aquosos de cânhamo ricos em CBDA modulavam a produção de prostaglandina E2 em queratinócitos, indicando relevância em condições periodontais e sugerindo a utilidade do CBDA em tratamentos tópicos para inflamações locais na cavidade oral.

Takeda *et al.* (2008) demonstraram que o CBDA inibe seletivamente a enzima COX-2, sem afetar significativamente a COX-1, enzima associada a efeitos gastrointestinais indesejados com anti-inflamatórios convencionais. Essa seletividade do CBDA é vantajosa em tratamentos odontológicos, onde há necessidade de controlar a inflamação local sem efeitos adversos sistêmicos. Esses achados indicam que o CBDA pode ser um candidato para formulações tópicas no controle da dor e inflamação em gengivites e periodontites, proporcionando alívio específico com menores riscos de efeitos colaterais (TAKEDA *et al.*,2008).

Além da ausência da análise de viés, outras limitações importantes incluem a variabilidade metodológica entre os estudos selecionados. Esses estudos empregam diferentes modelos de indução de inflamação e dor, com variações nas doses e nas formas de administração do CBDA, o que pode dificultar a comparação direta dos resultados. Essa variabilidade reduz a generalização dos achados e exige que as conclusões sejam interpretadas com cautela.

3.1 Considerações para a Odontologia

O uso do CBDA como alternativa terapêutica em odontologia ganha relevância frente aos riscos associados ao uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides, frequentemente usados no manejo da dor e inflamação. Esses medicamentos podem causar efeitos gastrointestinais e renais adversos, enquanto o CBDA apresenta um perfil de segurança superior devido à sua seletividade para a COX-2, com menor impacto na COX-1. Com base nas evidências disponíveis, o CBDA mostra-se promissor em diversas aplicações odontológicas, especialmente como agente complementar em controle de dor aguda e inflamação pós-operatória devido a seletividade do CBDA para a COX-2 e a eficácia na redução de marcadores inflamatórios como prostaglandina E2 (KLEINHENZ *et al.*,2022; TAKEDA *et al.*,2008). A capacidade do CBDA de modular a produção de prostaglandina E2 em estudos *in vitro* com queratinócitos (DI GIACOMO *et al.*,2021) reforça ainda mais sua aplicabilidade no tratamento de inflamações localizadas em tecidos periodontais.

Em paciente para redução da ansiedade e desconforto pré-operatório os dados de Alegre-Zurano *et al.* (2020) indicam que o CBDA exerce efeitos leves de redução do comportamento

de desespero e ansiedade, o que é vantajoso para pacientes que experienciam ansiedade antes de procedimentos odontológicos dolorosos e desconfortáveis.

Além disso, tratamentos tópicos para inflamações orais devido a inibição seletiva da COX-2 pelo CBDA apoia o desenvolvimento de formulações tópicas para inflamações localizadas, como gengivites e periodontites, com a vantagem de não provocar efeitos gastrointestinais comuns em anti-inflamatórios convencionais (TAKEDA *et al.*, 2008).

No entanto, deve-se observar que o uso prolongado do CBDA pode desencadear uma resposta inflamatória adversa, como indicado pelo aumento do IL-6 relatado por Alegre-Zurano *et al.* (2020). Assim, o CBDA parece mais apropriado para uso de curta duração em contextos odontológicos, sendo necessário conduzir estudos clínicos para validar sua segurança e eficácia em humanos.

3.2 Limitações de uso do CBDA no Brasil

O uso do ácido canabidiólico (CBDA) enfrenta várias limitações no Brasil, sobretudo pela rigidez legislativa e o alto custo de importação. A legislação brasileira ainda restringe com veemência o uso medicinal de derivados de cannabis, permitindo o cultivo controlado apenas para empresas autorizadas pela ANVISA. Para os pacientes, essa restrição implica altos custos, já que o acesso ao CBDA depende exclusivamente da importação, tornando o tratamento inacessível para muitos. Além disso, o sistema de saúde pública (SUS) não incluiu formalmente de maneira federal, o uso de produtos à base de cannabis, o que impede o acesso gratuito. O estigma social também representa um obstáculo para a aceitação e o uso clínico da cannabis medicinal no Brasil. O preconceito em torno da planta dificulta a normalização dos seus benefícios terapêuticos e desestimula políticas mais inclusivas e de baixo custo. Essa resistência cultural afeta tanto os profissionais da saúde quanto a população em geral, que muitas vezes percebem a cannabis mais como uma droga recreativa do que um potencial tratamento medicinal. Assim, a desinformação e a falta de políticas públicas continuam a limitar o avanço de estudos clínicos e o uso seguro de derivados como o CBDA.

4. Conclusões

O CBDA surge como um composto promissor para o manejo da dor e inflamação em odontologia, especialmente por sua seletividade anti-inflamatória e capacidade de reduzir respostas inflamatórias agudas. Os estudos discutidos demonstram que o CBDA oferece efeitos anti-hiperalgésicos relevantes, modulando vias inflamatórias e reduzindo a produção de prostaglandina E2, um mediador chave na inflamação tecidual comum a condições

periodontais. Esse perfil farmacológico torna o CBDA uma alternativa segura aos anti-inflamatórios tradicionais, que frequentemente apresentam efeitos gastrointestinais devido à inibição da COX-1 (TAKEDA *et al.*, 2008; RUHAAK *et al.*, 2011). O CBDA pode ser utilizado para o manejo da dor aguda e inflamação pós-operatória em procedimentos odontológicos invasivos, como extrações e cirurgias periodontais (KLEINHENZ *et al.*, 2022). O CBDA também demonstra potencial como agente ansiolítico leve, auxiliando na redução do desconforto e ansiedade pré-operatória (ALEGRE-ZURANO *et al.*, 2020). Esse perfil torna o CBDA também uma opção interessante para formulações tópicas e géis, promovendo alívio localizado.

Embora os achados iniciais sejam promissores, a extrapolação para o uso odontológico requer cautela. Estudos clínicos são cruciais para avaliar sua eficácia e segurança em humanos, principalmente considerando o potencial para respostas inflamatórias adversas em casos de uso prolongado. O CBDA se destaca como uma ferramenta complementar viável para o controle da dor e inflamação na odontologia, oferecendo uma nova perspectiva de tratamentos seguros e eficazes no futuro.

5. Referências

ALEGRE-ZURANO, L.; ESPEJO-PORRAS, F.; GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S.; MEDINA VERA, D.; PÉREZ-ORTIZ, J. M.; MANZANARES, J. Cannabidiolic acid-mediated behaviour and brain neuroinflammation in mice: Possible therapeutic approach in the treatment of mental illness and chronic pain. **Neuropharmacology**, v. 174, p. 108125, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108125>.

ALEGRE-ZURANO, L.; MARTÍN-SÁNCHEZ, A.; VALVERDE, O. Behavioural and molecular effects of cannabidiolic acid in mice. **European Neuropsychopharmacology**, v. 30, p. 105-116, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.12.106>.

BARON, E. P.; LUCAS, P.; EADES, J.; HOGUE, O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. **The Journal of Headache and Pain**, v. 19, n. 1, p. 37, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0872-2>.

BOLOGNINI, D. *et al.* Cannabidiolic acid prevents vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT1A receptor activation. **British Journal of Pharmacology**, v. 168, n. 6, p. 1456-1470, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.12043>.

BURSTEIN, S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 7, p. 1377-1385, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>.

CUZALINA, L. A.; TAMIMI, F.; GOOTY, J. R. Use of corticosteroids in dental practice: Update on mechanisms of action, risks, and recommendations. **Journal of the American**

Dental Association, v. 153, n. 4, p. 357-365, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.12.002>.

DI GIACOMO, V. *et al.* Metabolomic profile, antioxidant, and anti-inflammatory effects of industrial hemp water extract in fibroblasts, keratinocytes, and isolated mouse skin specimens. **Antioxidants (Basel)**, v. 10, n. 1, p. 44, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10010044>.

FATHIMA, F.; MURTHY, S.; RAJAGOPAL, S.; NAIR, N. Corticosteroids in dentistry: A review. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, v. 21, n. 3, p. 185-192, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.3.185>.

HARGREAVES, K. M.; COHEN, S. *Pathways of the pulp*. 11th ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2018.

KATCHAN, V.; DAVID, P.; SHOENFELD, Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. **Autoimmunity Reviews**, v. 15, n. 6, p. 513-528, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.013>.

KLEIN, T. W. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 5, p. 400-411, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri1602>.

KLEINHENZ, M. D. *et al.* Industrial hemp feeding containing cannabidiolic acid (CBDA) alters plasma stress biomarkers in feedlot cattle. **Journal of Animal Science**, v. 100, n. 3, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jas/skab420>.

KLEINHENZ, M. D. *et al.* Short-term feeding of industrial hemp with a high cannabidiolic acid (CBDA) content increases lying behavior and reduces biomarkers of stress and inflammation in Holstein steers. **Scientific Reports**, v. 12, p. 3683, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07795-z>.

LEE, J. Y. *et al.* Gastroprotective effects of cannabinoids: The role of CB1 receptors in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 22, n. 5, p. 499-505, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0159>.

MCCARTHY, G. M. *et al.* Management of dental pain in primary care: A summary of the evidence. **Primary Dental Journal**, v. 9, n. 2, p. 52-58, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1308/205016820829404509>.

NAGARKATTI, P. *et al.* Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. **Future Medicinal Chemistry**, v. 1, n. 7, p. 1333-1349, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.4155/fmc.09.93>.

ROCK, E. M.; LIMEBEER, C. L.; PARKER, L. A. Anticipatory nausea in animal models: A review of the potential of cannabinoids and 5-HT₃ antagonists. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1190, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01190>.

ROCK, E. M.; LIMEBEER, C. L.; PARKER, L. A. Effect of cannabidiolic acid and Δ^9 -tetrahydrocannabinol on carrageenan-induced hyperalgesia and edema in a rodent model of inflammatory pain. **Psychopharmacology (Berlin)**, v. 235, n. 12, p. 3259-3271, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5050-3>.

RUHAAK, L. R. *et al.* Evaluation of cyclooxygenase (COX-1 and -2) inhibitory effects of cannabinoid acids found in *Cannabis sativa*. **Planta Medica**, v. 77, n. 3, p. 207-210, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250202>.

RUHAAK, L. R. *et al.* Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 5, p. 774-778, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/bpb.34.774>.

SAAD, K. R. *et al.* Anti-inflammatory drugs and their effects on renal function. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 3, p. 376-385, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0227>.

TAKEDA, S. *et al.* Cannabidiolic acid as a selective cyclooxygenase-2 inhibitory component in cannabis. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 9, p. 1917-1921, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/dmd.108.020909>.

TAKEDA, S. *et al.* Cannabidiolic acid, a precursor of cannabidiol, prevents the inflammation induced by lipopolysaccharide in human gingival fibroblasts. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 420, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00420>.

TAKEDA, S. *et al.* Chemical constituents of *Cannabis sativa* L.: Studies on the components of hemp plant. VI. Effect of cannabidiolic acid and cannabidiol on prostaglandin E2 production. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)**, v. 56, n. 8, p. 1181-1184, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/cpb.56.1181>.

VIGLI, D. *et al.* Chronic treatment with cannabidiolic acid (CBDA) reduces thermal pain sensitivity in a mouse model of Rett syndrome. **Journal of Neurochemistry**, v. 153, n. 6, p. 780-790, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.15000>.

ZHU, H. *et al.* Cannabidiolic acid methyl ester reduces mechanical pain hypersensitivity through TRPV1 activation in male rats with a neuropathic pain model. **Phytotherapy Research**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.6821>.

6-Agradecimentos:

Esta pesquisa foi apoiada pela Agência Brasileira CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) bolsa número 001.

7. Conflito de interesses:

Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico ou comercial.

8. Autor correspondente:

Brenda Winona dos Santos, Departamento de Saúde, Universidade Federal do Paraná. Avenida Major Lothário Meissner, 623, Curitiba – PR, Brasil, E-mail: brendawinona@ufpr.br