

2022

AGOSTO-OUTUBRO

Ed. 39. Vol. 3. Págs. -202-215



JNT - FACIT BUSINESS AND TECHNOLOGY JOURNAL ISSN: 2526-4281 - QUALIS B1



**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTIMICROBIANA DOS
CANABINÓIDES E DA PRÓPOLIS SOBRE A PLACA
DENTÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**EVALUATION OF THE ANTIMICROBIAL ACTION OF
CANNABINOIDS AND PROPOLIS ON DENTAL PLATE:
A SYSTEMATIC REVIEW**

Gabriel Lopes RIOS

Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)

E-mail: lrgabriellopes@gmail.com

Elda Brito SILVA

Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)

E-mail: eldabrito12@hotmail.com

Adolfo da Silva MELO

Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)

E-mail: adolfo.sm@unitins.br

Myrella Lessio CASTRO

Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)

E-mail: myrellacastro@faculdefacit.edu.br

Aryssa Brenna Machado BARBOSA

Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)

E-mail: arysa.machado@faculdefacit.edu.br



**Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico**

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, os canabinóides extraídos da planta *Cannabis sativa*, conhecida popularmente como "maconha" e a própolis produzida pela abelha-europeia (*Apis mellifera*), têm sido estudados quanto as suas propriedades terapêuticas, buscando principalmente esclarecer os espectros de ação bacteriostático dessas substâncias e a viabilidade para reduzir o conteúdo bacteriano da placa dentária, que é composta por uma diversidade de microrganismos, sendo responsável pelo desenvolvimento da cárie dental e das doenças periodontais que são as principais patologias bucais. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca das atuais pesquisas sobre o uso de canabinóides e da própolis com o intuito de reduzir drasticamente o biofilme dentário, quando associado à higienização mecânica. **Métodos:** Para esta revisão de literatura foram selecionados artigos científicos a partir das bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo, BBO e da Lilacs, publicados no período de 2005 até março de 2022. A seleção dos descritores utilizados nesta pesquisa foi efetuada mediante a consulta ao DECs (descritores de assunto em ciências da saúde da BIREME). A pesquisa inicial foi realizada por meio de dois termos da língua inglesa, sendo eles o "cannabinoids" e a "propolis", que foram combinados ao operador lógico "AND" com os seguintes descritores: "oral hygiene, dentifrices, dental plaque, toothpastes e oral health". **Resultados:** Os principais achados mostram que os canabinóides e a própolis são eficazes como potenciais agentes antibacterianos contra as colônias bacterianas da placa dentária, quando comparados com os produtos de higiene bucal comerciais. **Conclusão:** Portanto, mais estudos aprofundados são requeridos com o propósito de compreender e testar a ação dos canabinóides em diferentes culturas de microrganismos presentes no biofilme dental.

Palavras-chave: Canabinóides. Própolis. Placa dental. Saúde bucal. Higiene bucal.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, cannabinoids extracted from the *Cannabis sativa* plant, popularly known as "marijuana" and the propolis produced by the European honeybee (*Apis mellifera*), have been studied for their therapeutic properties, mainly seeking to clarify the bacteriostatic action spectra. of these substances and the viability to reduce the

Gabriel Lopes RIOS; Elda Brito SILVA; Adolfo da Silva MELO; Myrella Lessio CASTRO; Aryssa Brenna Machado BARBOSA. AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTIMICROBIANA DOS CANABINÓIDES E DA PRÓPOLIS SOBRE A PLACA DENTÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA. JNT- Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. AGOSTO-OUTUBRO/2022. Ed. 39 Vol. 3. Págs. 202-215. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdefacit.edu.br.

bacterial content of dental plaque, which is composed of a diversity of microorganisms, being responsible for the development of dental caries and periodontal diseases that are the main oral pathologies. **Objective:** This study aimed to carry out a literature review on current research on the use of cannabinoids and propolis in order to drastically reduce dental biofilm, when associated with mechanical hygiene. **Methods:** For this literature review, scientific articles were selected from the electronic databases PubMed, Scielo, BBO and Lilacs, published from 2005 to March 2022. The selection of descriptors used in this research was carried out by consulting the DECs (BIREME subject descriptors in health sciences). The initial research was carried out using two English terms, "cannabinoids" and "propolis", which were combined with the logical operator "AND" with the following descriptors: "oral hygiene, dentifrices, dental plaque, toothpastes and oral health". **Results:** The main findings show that cannabinoids and propolis are effective as potential antibacterial agents against dental plaque bacterial colonies when compared to commercial oral care products. **Conclusion:** Therefore more in-depth studies are required in order to understand and test the action of cannabinoids on different cultures of microorganisms present in dental biofilm.

Keywords: Cannabinoids. Propolis. Dental plaque. Oral health. Oral hygiene.

INTRODUÇÃO

O biofilme dental consiste em uma comunidade microbiana complexa, e sua condição de homeostase com o hospedeiro ocorre quando existe um bom funcionamento dos mecanismos de defesa do hospedeiro inatos e adaptativos, alimentação saudável e uma correta higiene oral. No entanto, quando houver a produção de uma matriz de biofilme rica em polissacarídeo extracelular, a acidificação do meio e a manutenção de um ambiente de baixo pH na interface dente-biofilme, a proporção de microrganismos comensais será reduzida e os microrganismos patogênicos oportunistas se multiplicarão, de tal modo que o biofilme passa a ser considerado patológico e responsável pelo desenvolvimento da cárie dental e das doenças periodontais, que são as principais patologias bucais^{1,2}.

Desse modo, os pesquisadores buscam compreender a ampla gama de atividades biológicas dos produtos fitoterápicos que oferecem uma rica fonte de princípios ativos, a fim de desenvolver estratégias eficientes para atuar somente naqueles microrganismos

patogênicos, podendo ser alternativas ou adjuvantes na higienização bucal³, como é o caso dos canabinóides e da própolis.

A própolis é uma resina obtida pela mistura de exsudatos resinosos e substâncias de diversas partes das plantas, como gemas vegetativas, botões florais que são coletados pelas abelhas e somados as secreções produzidas por esse inseto⁴⁻⁶. Os efeitos terapêuticos deste produto incluem a atividade antimicrobiana, anestésica, cicatrizante, anti-inflamatória⁷⁻¹³, antiviral, anticarcinogênica, antioxidante¹⁴⁻²⁰. Os efeitos bacteriostáticos e bactericidas presentes na própolis têm sido atribuídos a grande quantidade de substâncias do tipo flavonoides²¹⁻²⁴, tornando-o um eficiente anticariogênico²⁵⁻³⁰. No entanto, a atividade antibacteriana pode ser influenciada em razão do período de coleta e da sazonalidade local³¹⁻³³.

A *Cannabis sativa* é uma planta conhecida popularmente como cânhamo, maconha, haxixe entre outros termos^{34,35}. O seu cultivo está registrado há mais de 8.000 anos a.C. na China, e possuía diversas utilidades principalmente em relação as suas fibras resistentes, mas com o passar do tempo, a planta passou a ser usada também na medicina chinesa, para tratamentos de diversos problemas, como dores reumáticas e intestinais³⁶. Atualmente estudos revelam que os canabinóides extraídos da cannabis possuem propriedades antimicrobianas, anticonvulsivante^{37,38}, anti-inflamatória, antialérgico³⁹, antiemético⁴⁰, analgésica, antifúngica⁴¹, efeito antiepilético⁴². Estudos in vitro relatam ainda, o potencial efeito antimicrobiano contra espécies bacterianas gram-positivas e gram-negativas^{43,44}.

À vista disso, o objetivo desta revisão sistemática da literatura é discorrer acerca das propriedades antimicrobianas dos canabinóides e da própolis para o controle eficaz da placa dentária, como forma de prevenção das patologias bucais, e relatar os resultados obtidos pelas pesquisas mais atuais sobre o tema.

MÉTODOS

Para esta revisão de literatura foram selecionados artigos científicos a partir das bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo, BBO e da Lilacs, publicados no período de 2005 até março de 2022. A seleção dos descritores utilizados nesta pesquisa foi efetuada mediante a consulta ao DECS (descritores de assunto em ciências da saúde da BIREME). A pesquisa inicial foi realizada por meio de dois termos na língua inglesa, sendo eles o *cannabinoids* e a *propolis*, que foram combinados ao operador lógico “AND” com os seguintes descritores: *oral hygiene, dentifrices, dental plaque, toothpastes* e *oral health*.

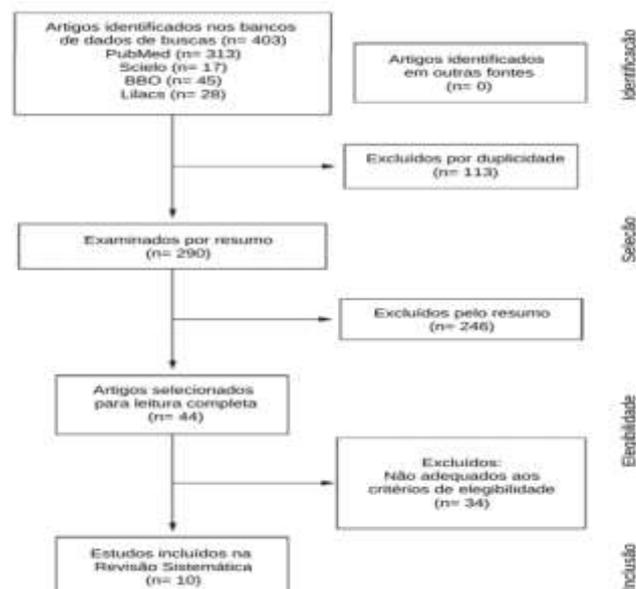
Como critérios de inclusão, foram levados em consideração os estudos que relacionavam diretamente a ação antimicrobiana da própolis ou dos canabinóides sobre a placa dentária, escritos em na língua portuguesa, espanhola ou inglesa. Foram excluídos trabalhos que não estejam disponíveis integralmente nas bases de dados pesquisadas e que não detalhem experimentos práticos realizados para testar as suas hipóteses, relatos de caso ou comunicações, artigos de revisão e artigos repetidos nas amostras.

Inicialmente foi realizada a leitura dos resumos das publicações encontradas, e conseqüentemente, os artigos selecionados a partir dos resumos e também daqueles com indisponibilidade da respectiva estrutura, foram lidos na íntegra e incluídos ou excluídos por dois estudantes do Curso de Odontologia, de forma independente. As decisões conflitantes e a seleção para inclusão foram avaliadas com a presença de uma terceira pessoa. Foram analisadas também as referências bibliográficas dos artigos selecionados para inclusão daquelas pertinentes ao estudo, seguindo a mesma metodologia.

Revisão da Literatura

Foram encontrados 403 artigos como resultado da seleção das publicações de acordo com as bases de dados investigadas, sendo apresentado em um fluxograma baseado no modelo PRISMA (figura 1). Em que é possível observar que a maior quantidade de artigos encontrados foi na plataforma PubMed (313), enquanto que os menores números foram oriundos da base de dados Scielo (17).

Figura 1. Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos.



Gabriel Lopes RIOS; Elda Brito SILVA; Adolfo da Silva MELO; Myrella Lessio CASTRO; Aryssa Brenna Machado BARBOSA. AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTIMICROBIANA DOS CANABINÓIDES E DA PRÓPOLIS SOBRE A PLACA DENTÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA. JNT- Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. AGOSTO-OUTUBRO/2022. Ed. 39 Vol. 3. Págs. 202-215. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdefacit.edu.br.

No total foram selecionadas 290 publicações que tiveram seus resumos lidos. Após esse processo, foram excluídos 246 estudos porque não apresentavam metodologias que tratavam da relação requerida pela revisão. Consequentemente, isso resultou em 44 artigos para a leitura das obras na íntegra.

Após a leitura dos artigos na íntegra, chegou-se, portanto, a um total de 10 artigos apropriados para essa revisão, no entanto não foi encontrada nenhuma obra relevante em listas de referências dos artigos identificados, pois não apresentaram correlação com o objetivo do presente trabalho. Na tabela 1 é descrito a classificação das publicações segundo o país da referência, delineamento do estudo, tamanho da amostra, grupo de estudo das substâncias analisadas e a conclusão das obras que foram adicionadas a essa revisão. Em que é possível observar que os artigos selecionados foram publicados no período compreendido entre 2007 e 2022, e que apenas duas obras tiveram o Brasil como país de origem. Em relação ao delineamento dos estudos, verificou-se que se trata de estudos *in vitro* com a quantidade de amostra bem reduzidas, na qual o maior número de amostra encontrado foi de 120 e o menor com 10.

Tabela 1: Classificação das publicações segundo autor, ano, país de origem, o delineamento do estudo, tamanho das amostras, grupos de substâncias estudadas e a conclusão da obra.

AUTOR/ ANO/ PAÍS	TIPO DE ESTUDO	GRUPO ESTUDADO	CONCLUSÃO DA PESQUISA
Duailibe SAC et al. (2007) ⁴⁵ , Brasil.	Análises semiquantitativa 41 amostras	Extrato de própolis (enxaguatório bucal).	O extrato da própolis por ter uma ação antimicrobiana contra o <i>S. Mutans</i> , pode ser usada também como uma escolha para a prevenção da cárie dentária.
Skaba D et al. (2013) ⁴⁶ , Polônia.	Estudo de análise quantitativa e qualitativa, 32 amostras.	Creme dental com EEP (Extrato Etanólico de própolis) 3% e creme dental sem EEP.	Produtos de higiene bucal contendo extrato de etanol brasileiro de própolis verde a 3%, mostram grande aplicabilidade na saúde bucal, tanto na remoção da placa bacteriana como na melhoria do periodonto marginal.
Hegde KS et al (2013) ⁴⁷ , Índia.	Estudo de análise semiquantitativa, 30 amostras.	Própolis a 5% (própolis de platina).	A própolis pode ser usada como uma alternativa para a prevenção da cárie por possuir atividade antimicrobiana.
Ercan N et al. (2015) ⁴⁸ , Turquia.	Estudo clínico randomizado, único-cego, cruzado, 10 amostras.	Goma contendo própolis comercialmente disponível (Bio BEE Propolis, BioHAYAT, Turquia) e	O enxaguatório bucal de própolis mostra-se mais eficaz no controle de placa bacteriana e na inflamação gengival que o chiclete de própolis.

		enxaguatório bucal de própolis preparado com extrato de própolis	
Piekarz T et al. (2017) ⁴⁹ , Polônia.	clínico randomizado Estudo cego, 51 amostras.	Pasta de dente com Melaleuca alternifolia óleo (óleo da árvore tea tree) e extrato etanólico da própolis polonesa EEP	O estudo mostra que o uso de cremes dentais contendo extrato de própolis e óleo de tea tree tem uma grande eficácia quando se trata de manter o equilíbrio da microbiota oral e a remoção de microrganismos que ocasionam tanto as doenças gengivais como também a carie dentária.
Psycheva S et al. (2019) ⁵⁰ , Bulgária.	Estudo de análise quantitativa e qualitativa, 70 amostras.	Pasta de dente com extrato hidroalcoólico de própolis búlgara a 20%	A pasta de dentes contendo própolis búlgara melhorou a saúde gengival dos adolescentes com gengivite moderada induzida por placa, devido a sua atividade antimicrobiana contra patógenos periodontais e cariogênicos.
Girão Júnior FJ et al. (2022) ⁵¹ , Brasil.	Desenho duplo cego, randomizado, controlado e cruzado, 96 amostras.	Própolis Vermelha Brasileira 1% (BRP) e dentífrico floreteado convencional	O BRP incorporado ao dentífrico não interferiu na cinética e na disponibilidade do íon fluoreto nas amostras de saliva, possibilitando sua integração com a fórmula farmacêutica e promovendo seus benefícios anti-inflamatórios e antimicrobianos sem comprometer a atividade anticárie da formulação.
Bapat S et al. (2021) ⁵² , Índia.	Ensaio clínico controlado randomizado paralelo, triplo-cego, 120 amostras.	Extrato de própolis etanólico quente, extrato de própolis etanólico a frio; clorexidina e água destilada.	A própolis mostrou-se tão eficiente quanto a clorexidina na redução da placa bacteriana, gengivite e patógenos da cárie dentária.
Stahl V et al. (2020) ⁵³ , Bélgica.	Estudo controlado randomizado, 60 amostras.	Canabidiol (CBD), canabicromeno (CBC) canabinol (CBN) e cannabigerol (CBG) Oral B, Colgate e Cannabite F (uma formulação de pasta de dente de romã e algas)	Canabinóides possuem substancialmente eficácia antibacteriana quando comparados com os produtos de higiene bucal comerciais.
Vasudevan K et al. (2020) ⁵⁴ , Bélgica.	Estudo controlado randomizado, 75 amostras.	Enxaguante bucal CBD-MW contendo canabidiol, CBG-MW com cannabigerol, colutório contendo álcool com óleos	Colutórios infundidos com canabinóides (CBD/CBG) mostram uma promissora atividade bactericida in vitro contra o conteúdo bacteriano aeróbio total cultivável na placa dentária, com eficiência equivalente ou melhor os

		essenciais (timol, eucaliptol e mentol) e bochechos sem álcool contendo flúor e nitrato de potássio enxaguatório bucal com clorexidina a 0,02%.	demais enxaguantes bucais.
--	--	---	----------------------------

Fonte: Os autores.

DISCURSÃO

Canabinóides

Estudos recentes demonstram que o extrato da Cannabis sativa possui efeito antimicrobiano contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e em fungos⁵⁵, atuando substancialmente contra os Staphylococcus aureus, que são bactérias resistentes a meticilina, que é um antibiótico betalactâmico que faz parte do grupo das penicilinas, mas de pequeno espectro. Destacando que os canabinóides atuam sublimemente contra infecções associadas ao biofilme, fornecendo assim, uma alternativa viável a terapêutica antibiótica convencional. E ainda, esses estudos apontam o potencial efeito na redução da atividade metabólica do biofilme, impedindo a sua formação, pois atuam diferindo as características de hidrofobicidade da superfície celular, a capacidade de propagação de colônias e a agregação celular. No entanto, esses compostos não destroem a célula bacteriana, mas alteram a superfície bacteriana que é crucial para o desenvolvimento do biofilme⁵⁶.

O tratamento bacteriano no controle do biofilme dental serve como um complemento, visto que as doenças periodontais se originam a partir infecções bacterianas nas regiões pericoronais. Para isso o mercado oferece diversos produtos químicos que auxiliam na manutenção da higiene bucal, como enxaguantes e dentifrícios. Para avaliar a ação antimicrobiana de alguns produtos comerciais e dos canabinóides, foi realizado um estudo comparando o canabigerol (CBG), ácido canabigerólico (CBGA), canabinol (CBN), canabicromeno (CBC), canabidiol (CBD) versus o oral B, Colgate, canabite F (dentifrício a base de romã e algas). Comprovando que os canabinóides são mais eficientes na inibição das colônias bacterianas da placa dentária em relação aos outros produtos. Dessa forma, os canabinóides são uma possibilidade mais segura aos antibióticos, a fim de diminuir a resistência medicamentosa⁵⁷.

Gabriel Lopes RIOS; Elda Brito SILVA; Adolfo da Silva MELO; Myrella Lessio CASTRO; Aryssa Brenna Machado BARBOSA. AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTIMICROBIANA DOS CANABINÓIDES E DA PRÓPOLIS SOBRE A PLACA DENTÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA. JNT- Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. AGOSTO-OUTUBRO/2022. Ed. 39 Vol. 3. Págs. 202-215. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdefacit.edu.br.

Até o momento, apenas um estudo que avaliou a ação antimicrobiana dos canabinóides quando comparados aos produtos difundidos comercialmente para o controle da placa dentária. No entanto, houve algumas limitações, pois os autores utilizaram uma metodologia simples e sem repetições, com apenas 60 amostras de pacientes com periodontite, gengivite e normais. Isso influencia novos estudos clínicos randomizados, com uma quantidade maior de amostras, usando somente pacientes com periodontites para comparar os dados, além de um intervalo de tempo maior para investigar os efeitos a longo prazo⁵⁷.

Própolis

Com base nos resultados desta revisão de literatura, é possível observar que a própolis é um antibacteriano alternativo para a higienização bucal, como forma de prevenção odontológica, pois esse produto atua diretamente no controle do biofilme dental, prevenindo assim as patologias bucais que dependem desse biofilme para se desenvolver.

O efeito antimicrobiano da própolis é atribuído as resinas e gomas que exsudam de brotos e botões de diversas espécies de vegetais, que são coletados pelas abelhas e potencializadas através de enzimas secretadas pelo organismo delas durante a produção da própolis. Dessa forma, essa substância natural é rica em aminoácidos, complexo B, E, vitamina A, minerais, etanol, óleos essenciais, pólen, grande número de enzimas e flavonoides que são ingredientes altamente ativos que justificam o potencial terapêutico e profilático da própolis⁵⁸.

Em razão das características físico-químicas e bioativas da própolis ser influenciada pela biodiversidade e pelas mudanças sazonais, a própolis búlgara possui uma ação antimicrobiana maior quando comparada a própolis brasileira, devido à alta taxa de flavonoides na sua composição. Sendo que esses componentes atribuem aos dentifrícios contendo própolis mais benéficos a saúde oral do que os dentifrícios comerciais. O mecanismo de ação antimicrobiana da própolis é obtido especificamente através da inibição da aderência bacteriana, prejudica a síntese de exopolissacarídeos, e ainda impede o metabolismo e crescimento de organismos acidogênicos e acidúricos⁵⁹⁻⁶¹.

O agente antimicrobiano mais difundido no controle químico do biofilme dental é o digluconato de clorexidina 0,12%, em razão da sua baixa toxicidade, amplo espectro de ação, e elevada substantividade⁶². Mas, uso por períodos prolongados dessa substância altera a microbiota natural e produz efeitos indesejáveis que o uso diário da própolis não

causa, como manchas nos dentes e na língua, sensação de queimação na mucosa bucal e perda do paladar⁶³.

Assim, é evidenciado que produtos de higiene bucal contendo extrato da própolis são alternativas viáveis e apresentam grande aplicabilidade na saúde bucal, pois mantem o equilíbrio da microbiota devido a sua atividade antimicrobiana contra patógenos periodontais e cariogênicos, e ainda, reduzem a infecção gengival melhorando a saúde dos tecidos moles pericoronais. Além de ser um produto de fácil aquisição e oferece um menor custo⁶⁴⁻⁶⁶.

CONCLUSÃO

Os canabinóides e a própolis são agentes antibacterianos altamente eficazes contra as colônias bacterianas da placa dentária. Atuando na prevenção do desenvolvimento das principais patologias bucais, sendo elas as doenças periodontais e cárie dental. Sendo assim, essas substâncias naturais são alternativas seguras aos produtos químicos de higiene bucal difundidos comercialmente. No entanto, são necessários mais estudos clínicos randomizados, contendo um número maior da amostra e metodologia mais rígida, a fim de compreender e comprovar a ação antimicrobiana dos canabinóides em diferentes condições e culturas de microrganismos presentes no biofilme dental.

REFERÊNCIAS¹

1. Rosan B, Lamont RJ. Dental plaque formation. *Microbes Infect.* 2000; 2(13): 1599-607.
2. Velsko, I.M., Fellows Yates, J.A., Aron, F. *et al.* Microbial differences between dental plaque and historic dental calculus are related to oral biofilm maturation stage. *Microbiome.* 2019; 7: 102.
3. Jeon JG, Rosalen PL, Falsetta ML, Koo H. Natural Products in Caries Research: Current (Limited) Knowledge, Challenges and Future Perspective. *Caries Res.* 2011; 45(1): 243-63.
4. Ghisalberti EL. Propolis; A review. *Bee World.* 1979; 60: 59-84.
5. Pereira A dos S, Seixas FRMS, de Aquino Neto FR. Propolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quim. Nova.* 2002; 25(2): 321-6.

¹De acordo com as normas de Trabalho de Conclusão de Curso da FACIT, baseada nas normas Vancouver. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

6. Dausch A, Moraes C, Fort P, Park Y. Brazilian Red Propolis Chemical composition and botanical origin. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5(4): 435-41.
7. Greenwa YW, Scaysbrook T, Whatley FR. The composition and plant origins of propolis: a report of work at Oxford. *Bee World.* 1990; 71: 107-18.
8. Bankova V, Popov S, Marekov NL. Isopentenyl cinnamates from poplar buds and propolis. *Phytochemistry.* 1989; 28: 871-3.
9. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity: Review article. *Apidologie.* 1995; 26: 83-99.
10. Marcucci MC, Ferreres F, García-Viguera C, Bankova VS, S.L. de Castro SL, Dantas AP, Valente PHM, Paulino N. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol.* 2001; 74(2): 105-12.
11. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Konig Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol.* 1999; 64(3): 235-40.
12. Cabral ISR, Oldoni TLC, Prado A, Bezerra RMN, Alencar SM, Ikegaki M et al. Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. *Quím Nova.* 2009; 32(6): 1523-7.
13. Missima F, Sforcin JM. Green Brazilian propolis action on macrophages and lymphoid organs of chronically stressed mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5(1): 71-5.
14. Burdock GA. Review of the Biological Properties and Toxicity of Bee Propolis. *Food Chem Toxicol.* 1998; 36(4): 347-63.
15. Chen CN, Wu CL, Shy HS, Lin JK. Cytotoxic Prenylflavanones From Taiwanese Propolis. *J Nat Prod.* 2003; 66(4): 503-6.
16. Ishikawa M, Kanno S, Asou K, Ogino M, Tadano T, Satou S. Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by Propolis. *J Pharmacol Sci.* 2004; 94(Supl.1): 124-9.
17. Kumazawa S, Hamasaka T, Nakayama T. *Food Chem.* 2004; 84(3): 329-39.
18. Alencar SM, Cadorin TL, Castro ML, Ribeiro IS, Costa Neto CM, Cury JA et al. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. *J Ethnopharmacol.* 2007; 113(2): 278-3.
19. Aso K, Kanno SI, Tadano T, Satoh S, Ishikawa M. Inhibitory effect of propolis on the growth of human leukemia U937. *Biol Pharm Bull.* 2004; 27(5): 727-30.

20. Li F, Awale S, Tezuka Y, Kadota S. Cytotoxic constituents from Brazilian red propolis and their structure–activity relationship. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16(10): 5434-40.
21. Duarte S, Rosalen PL, Hayacibara MF, Cury JA, Bowen WH, Marquis RE, Rehder VLG, Sartoratto A, Ikegaki M, Koo H. The influence of a novel propolis on mutans streptococci biofilms and caries development in rats. *Archives of Oral Biology*. 2006; 51: 15-22.
22. Bianchini L, Bedendo IP. Efeito antibiótico da própolis sobre bactérias fitopatogênicas. *Sci. Agric*. 1998; 55(1): 149-52.
23. Falcão MA, Pereira MAA, Milão D. Estudo da Atividade Antimicrobiana do Extrato de Própolis da Abelha *Apis mellifera* Produzido na Região da Grande Porto Alegre. X Salão de Iniciação Científica – PUCRS. 2009: 595-7.
24. Grange J M, Davey R W. Antibacterial properties of propolis (bee glue). *J R Soc Med*. 1990; 83(3): 159-60.
25. Park YK, Koo MH, Ikegaki M, Cury JÁ, Rosalen PL, Abreu JAS. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Cur. Microbiol*. 1998; 34(1): 24-8.
26. Park YK, Koo MH, Ikegaki M, Cury JÁ, Rosalen PL. Effect of propolis on *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeslundii* and *Staphylococcus aureus*. *Rev. Microbiol*. 1998; 29(1): 143-8.
27. Koo H, Gomes BPFA, Rosalen PL, Ambrosano GMB, Park YK, Cury JA. *In vitro* antimicrobial activity of propolis and *Arnica montana* against oral pathogens. *Arch. Oral Biol*. 2000; 45(1): 141-8.
28. Koo H, Vacca Smith AM, Bowen WH, Cury JA, Rosalen PL, Park YK. Effect of *Apis mellifera* propolis on the activities of streptococcal glucosyltransferases in solution and adsorbed onto saliva-coated hydroxyapatite. *Caries Res*. 2000; 34(1): 418-26.
29. Koo H, Rosalen PL, Cury JÁ, Ambrosano GMB, Murata RM, Yatsuda R, Ikegaki M, Alencar SM, Park YK. Effect of a new variety of *Apis mellifera* propolis on mutans streptococci. *Cur. Microbiol*. 2000; 41(1): 192-6.
30. Koo H; Park YK, Ikegaki M, Cury JA, Rosalen PL. Effect of *Apis mellifera* propolis from two Brazilian regions on caries development in desalivated rats. *Caries Res*. 1999; 33: 393-400.
31. Castro ML, Cury A, Rosalen PL, Alencar SM, Ikegaki M, Duarte S, Koo H. Própolis do sudeste e nordeste do Brasil: influência da sazonalidade na atividade antibacteriana e composição fenólica. *Quím. Nova*. 2007; 30(7): 1512-6.
32. Silva RA, Rodrigues AE, Ribeiro MCM, Custódio AR, Andrade NED, Pereira WE. Características físico-químicas e atividade antimicrobiana de extratos de própolis da Paraíba, Brasil. *Ciência Rural*. 2006; 36(6): 1842-8.

33. Trusheva B, Popova B, Bankova V, Simova S, Marcucci MC, Miorin PL et al. Bioactive constituents of Brazilian red propolis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006; 3(2): 249-54.
34. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1162: 151-65.
35. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical Cannabis. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(12): 1842-7.
36. Carline E. Maconha (Cannabis Sativa): da "erva de diabo" a medicamento do establishment? *Ciência e Cultura* 1980; 32(6): 684-90.
37. Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 2005; 78(5): 539-48.
38. Karler R, Cely W, Turkanis S. The Anticonvulsant activity of Cannabidiol. *Life Sciences.* 1973; 13: 1527-31.
39. Tambe Y, Tsujiuchi H, Honda G, Ikeshiro Y, Tanaka S. Gastric cytoprotection of the non-steroidal anti-inflammatory sesquiterpene, beta-caryophyllene. *Planta Med.* 1996; 62(5): 469-70.
40. Witte S. O uso medicinal da Canábis. 1st ed. São Paulo: Chiado Brasil; 2015.
41. Santos AB, Scherfb JR, Mendesa RC. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. 2019. *Acta Brasiliensis* 3(1): 30-4.
42. Brucki SMD, Frota NA, Schestatsky P, Souza AH, Carvalho VN, Manreza MLG, et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015; 73(4): 371-4.
43. Feldman M, Smoum R, Mechoulam R, Steinberg D. Antimicrobial potential of endocannabinoid and endocannabinoid-like compounds against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 17696.
44. Kosgodage US, Matewele P, Awamaria B, et al. Cannabidiol Is a Novel Modulator of Bacterial Membrane Vesicles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 324.
45. Duailibe SAC, Gonçalves AG, Ahid FJM. Effect of a propolis extract on *Streptococcus mutans* counts in vivo. *J Appl Oral Sci.* 2007; 15(5): 420-3.
46. Skaba D, Morawiec T, Tanasiewicz M, Mertas A, Bobela E, Szliszka E, et al. Influence of the toothpaste with brazilian ethanol extract propolis on the oral cavity health. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 215391.

47. Hegde KS, Bhat SS, Rao A, Sain S. Effect of Propolis on Streptococcus mutans Counts: An in vivo Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2013; 6(1): 22-5.
48. Ercan N, Erdemir EO, Ozkan SY, Hendek MK. The comparative effect of propolis in two different vehicles; mouthwash and chewing-gum on plaque accumulation and gingival inflammation. *Eur J Dent*. 2015; 9(2): 272-6.
49. Piekarcz T, Mertas A, Wiatrak K, Rój R, Kownacki P, Śmieszek-Wilczewska J, et al. The Influence of Toothpaste Containing Australian Melaleuca alternifolia Oil and Ethanolic Extract of Polish Propolis on Oral Hygiene and Microbiome in Patients Requiring Conservative Procedures. *Molecules*. 2017; 22(11): 1-9.
50. Peycheva S, Apostolova E, Gardjeva P, Peychev Z, Kokova V, Angelov A, Slavov A, Murdjeva M. Effect of Bulgarian propolis on the oral microflora in adolescents with plaque-induced gingivitis. 2019; 29 (3): 271-7.
51. Girão Júnior FJ, Valadas LAR, Bottenberg P, Lotif MAL, Rodrigues Neto EM, Fonseca SGDC, Bandeira MAM, Squassi A, Dantas TCFB, Sena NJC, Fonteles MMF. Salivary Fluoride Bioavailability after Brushing with Brazilian Red Propolis Dentifrice: A Clinical Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022; 2022: 6148137.
52. Bapat S, Nagarajappa R, Ramesh G. et al. Efeito do enxaguatório bucal de própolis em microrganismos orais - um estudo controlado randomizado. *Clin Oral Invest*. 2021; 21(1): 6139-6146.
53. Stahl V, Vasudevan K. Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental Plaque: A Preliminary Observation. *Cureus*. 2020; 12(1): 1-12.
54. Vasudevan K, Stahl V. Cannabinoids infused mouthwash products are as effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in dental plaque samples. *J Cannabis Res*. 2020; 12(1): 1-9.
55. Wasim K, Haq I, Ashraf M. Antimicrobial studies of the leaf of cannabis sativa L. *Pak J Pharm Sci*. 1995; 8(1): 29-38.
56. Feldman M, Smoum R, Mechoulam R, Steinberg D. Antimicrobial potential of endocannabinoid and endocannabinoid-like compounds against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1-10.
57. Stahl V, Vasudevan K. Comparação da Eficácia de Canabinóides versus Produtos de Higiene Oral Comerciais na Redução do Conteúdo Bacteriano da Placa Dentária: Uma Observação Preliminar. *Cureus*. 2020; 12(1): 1-12.
58. Mahmoud AS, Almas K, Dahlan AA. The effect of propolis on dentinal hypersensitivity and level of satisfaction among patients from a university hospital Riyadh, Saudi Arabia. *Indian J Dent Res*. 1999; 10(4): 130-3.

59. Duailibe SAC, Gonçalves AG, Ahid FJM. Effect of a propolis extract on Streptococcus mutans counts in vivo. *J Appl Oral Sci.* 2007; 15(5): 420-3.
60. Piekarcz T, Mertas A, Wiatrak K, Rój R, Kownacki P, Śmieszek-Wilczewska J, et al. The Influence of Toothpaste Containing Australian Melaleuca alternifolia Oil and Ethanolic Extract of Polish Propolis on Oral Hygiene and Microbiome in Patients Requiring Conservative Procedures. *Molecules.* 2017; 22(11): 1-9.
61. Peycheva S, Apostolova E, Gardjeva P, Peychev Z, Kokova V, Angelov A, Slavov A, Murdjeva M. Effect of Bulgarian propolis on the oral microflora in adolescents with plaque-induced gingivitis. 2019; 29(3): 271-7.
62. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
63. Makabe ML, Santos PS, Pires MFC. Atividade in vitro do extrato etanólico de própolis e do digluconato de clorexidina sobre as espécies de Candida isoladas da mucosa bucal de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2018; 78:1750.
64. Skaba D, Morawiec T, Tanasiewicz M, Mertas A, Bobela E, Szliszka E, et al. Influence of the toothpaste with brazilian ethanol extract propolis on the oral cavity health. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 215391.
65. Hegde KS, Bhat SS, Rao A, Sain S. Effect of Propolis on Streptococcus mutans Counts: An in vivo Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2013; 6(1): 22-5.
66. Ercan N, Erdemir EO, Ozkan SY, Hendek MK. The comparative effect of propolis in two different vehicles; mouthwash and chewing-gum on plaque accumulation and gingival inflammation. *Eur J Dent.* 2015; 9(2): 272-6.