

## CANABIDIOL E ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE ESCOPO (VISÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA).

CARLA LUCIA DAVID PENA<sup>1</sup>, ALEJANDRO ELIZALDE HERNANDEZ<sup>2</sup>, ANDRESSA DA SILVA BARBOZA<sup>3</sup>, MATEUS BERTOLINI FERNANDES DOS SANTOS<sup>4</sup>, RAFAEL RATTO DE MORAES<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [cldp58@gmail.com](mailto:cldp58@gmail.com);

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [aleeh87@outlook.com](mailto:aleeh87@outlook.com);

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [andressahb@hotmail.com](mailto:andressahb@hotmail.com);

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [mateusbertolini@yahoo.com.br](mailto:mateusbertolini@yahoo.com.br);

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – [moraesrr@gmail.com](mailto:moraesrr@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

Canabinóides são um grupo de moléculas que se ligam aos receptores CB<sup>1</sup> e CB<sup>2</sup>, podem ser endocanabinóides, Fitocanabinóides como o canabidiol (CBD) e sintéticos (agonistas e antagonistas do receptor) (APOSTU et al., 2019). O CBD é um composto sem atividade psicoativa derivado da planta *Cannabis sativa*, conhecido, principalmente, por seu potente efeito anti-inflamatório, propriedades antioxidantes e analgésicas (PISANTI et al., 2017), e também, pela atividade na diferenciação celular *in vitro* de tecido ósseo e resposta óssea (APOSTU et al., 2019; KAMALI et al., 2019). Na área biomédica a aplicação de CBD tem demonstrado efeitos farmacológicos em vários modelos de patologias autoimunes, como esclerose múltipla e na artrite, esquizofrenia, paralises cerebrais entre outras (PISANTI et al., 2017).

O uso do CBD na área odontológica tem sido pouco estudado na literatura, os efeitos da sua aplicação no tratamento de doenças bucais não são bem conhecidos e relatados. Algumas pesquisas vêm se desenvolvendo como grandes possibilidades terapêuticas e revisões sobre doenças da cavidade oral (CUBA et al., 2017). Deste modo, conhecendo suas propriedades, mecanismos de ação e resultados favoráveis no tratamento das doenças bucais, acredita-se que o CBD pode ter efeito terapêutico positivo em algumas patologias da odontologia. Portanto, o objetivo desta revisão de escopo foi mapear as evidências disponíveis afim de fornecer uma visão geral e a tecnológica do uso de CBD, seus efeitos e produtos relacionados na odontologia. A hipótese foi o CBD e seus análogos sintéticos têm usos possíveis em odontologia.

### 2. METODOLOGIA

Esta revisão foi reportada de acordo com as diretrizes de revisões sistemáticas e meta-análises PRISMA Statement. Para o mapeamento, foram selecionados os seguintes parâmetros, (i) população: áreas odontológicas (ii) intervenção: CBD e seus análogos sintéticos, (iii) comparação: outros com tratamento convencional odontológico (v): estudos *in vitro* e *in vivo*. A questão a ser respondida: Qual é o uso da cannabidiol na odontologia?

#### *Critérios de inclusão e exclusão:*

Foram incluídos os estudos e patentes que relatam o efeito do CBD isolado ou associado a outras substâncias e biomateriais em odontologia, em inglês e sem restrição de data. Os estudos sobre o uso da planta cannabis com o fumo, opinião de especialistas, revisão narrativa e cartas, estudos não publicados em jornais com revisão por pares ou resumos de conferências foram excluídos. As patentes com

usos diferentes da odontologia, outros derivados da *cannabis sativa* e patentes associadas a outras substituições farmacológicas.

### *Estratégia de Busca*

A pesquisa bibliográfica e tecnológica foi realizada por dois revisores independentes. As bases de busca foram PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Wiley e Embase, incluindo artigos até junho 2020 e as patentes relacionadas no sistema online Questel Orbit (Paris, França) incluindo até novembro 2019. As estratégias de busca basearam-se nos MeSH do PubMed e utilizando as palavras-chave associadas. Foram identificados artigos e patentes, primeiro analisando os títulos e resumos para critérios de relevância e elegibilidade. Artigos de texto completo de estudos incluídos, patentes e registros incertos foram selecionados para triagem de elegibilidade adicional pelos mesmos dois revisores. Discrepâncias em uma triagem de títulos / resumos e textos completos foram resolvidas por discussão. Os principais dados relevantes extraídos foram os resultados sobre a influência e o uso do CBD na odontologia. Os seguintes dados secundários serão coletados: ano, autor, desenho do estudo, periódico, país do autor correspondente, doses, via de administração, apresentação, empresa proporcional, especialidade, metodologia, aplicações, código do tipo, país, ano, título, reivindicação, inventores e empresa entre outros.

### *Análise dos resultados*

Uma análise descritiva foi realizada considerando o desenho do estudo, diferentes países e formas do CBD testados e diferentes áreas odontológicas usando tabelas, gráficos e mapas. A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados de acordo com as diretrizes da Cochrane (HIGGINS et al., 2017). Os parâmetros foram: viés de seleção (sequência aleatória geração/randomização), viés de seleção (tamanho da amostra), presença de um grupo de controle claramente definido, viés de desempenho e detecção (cegamento do operador / examinador) e, outro viés (viés de relatório relacionado ao financiamento e conflito de interesse). Todos os artigos foram analisados e classificados como baixos, pouco claros e com alto risco. A avaliação do risco de viés foi realizada usando Review Versão 5.1 do gerenciador.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Um total de 3.796 publicações foi recuperado em todas as bases de dados e 53 patentes identificadas no Questel Orbit. Para as publicações, após a remoção de duplicatas, a revisão da literatura recuperou 2.312 manuscritos para o exame inicial. Destes, 2.291 estudos foram excluídos após a revisão dos títulos e resumos. No total, 18 estudos foram revisados com a leitura do texto completo. Destes estudos, 7 não foram incluídos na análise qualitativa: 2 eram revisão, 1 era um protocolo de ensaio clínico e 4 eram apenas outros canabinóides para outras finalidades. Para patentes, 52 patentes iniciais foram depositadas após a exclusão de 1 duplicata. Foram inicialmente examinados e lidos pelo título e resumo, excluindo 37. Apenas 15 foram lidos na íntegra e 10 foram excluídos por não serem

aplicados à odontologia. Logo, 5 patentes foram incluídas para critérios de qualidade. No total, 16 documentos foram usados nesta revisão (Figura 1).

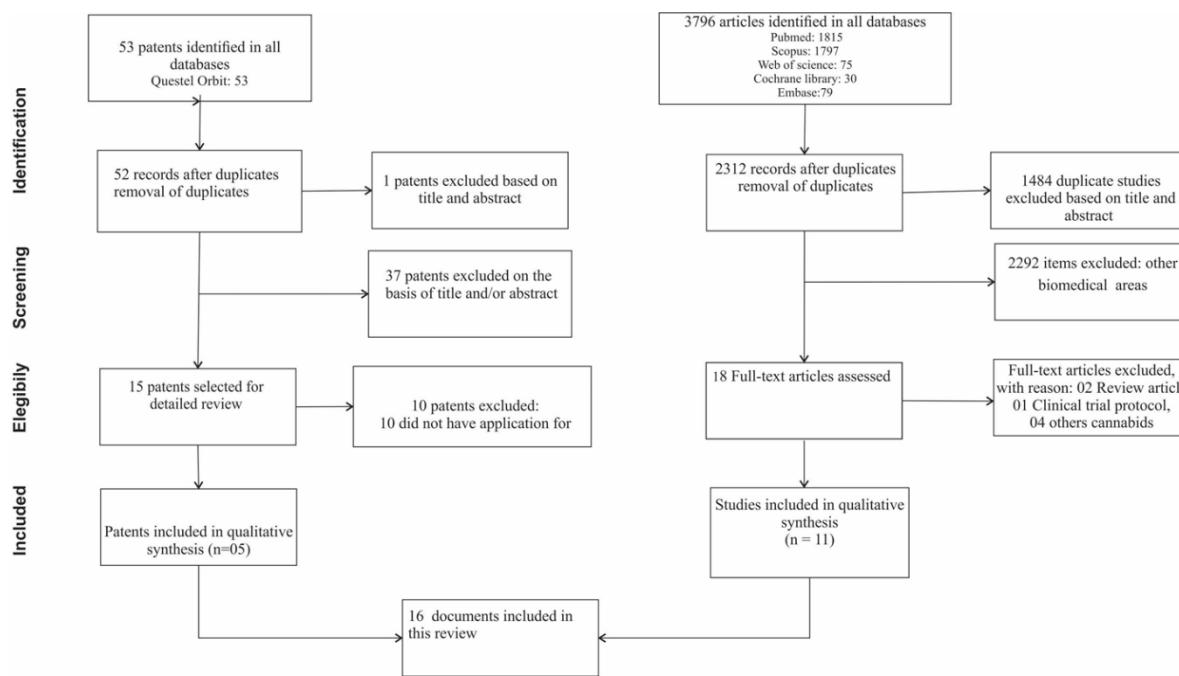


Figura 1. Flow chart com as diferentes fases da revisão do escopo.

Os estudos encontrados sobre CBD e análogos sintéticos (HU-308-MethAEA) foram publicados desde 2009 até 2020, apresentando-se principalmente estudos *in vivo* e com apresentação de pó 99% de pureza. O país com mais publicações é o Brasil e usos desses compostos de avaliação foram para terapia periodontal (63,6%), medicina oral (18,2%) e adjuvantes para cirurgia oral e traumatologia. Em relação aos produtos tecnológicos e patentes, os primeiros registros foram de 2014 até 2017. A maioria dos produtos tecnológicos incluídos foram registrados nos Estados Unidos da América e na China, sendo utilizados como protótipos de pasta dental, produtos para higiene bucal e apenas um possível agente de clareamento dental.

Os compostos de CBD e os análogos na odontologia apresentaram diversas aplicações pelo que a hipótese foi aceita. Os compostos do CBD apresentaram propriedades anti-inflamatórias e capazes de reduzir a perda óssea alveolar na periodontite induzida (RAWAL et al., 2012; OSSOLA et al., 2016) e promovem o aumento gengival fibrótico pelo aumento na produção de fibroblastos gengivais (RAWAL et al., 2012). Além disso, o CBD apresenta propriedades antimicrobianas eficazes na redução de colônias das cepas bacterianas contra as bactérias orais e dos biofilms (GU et al., 2019), tem resultados favoráveis para o tratamento anti-inflamatório da mucusitis oral e ulcerações orais (CUBA et al., 2020). O CBD sozinho e combinado foi suficientemente eficaz e confiável para produzir a migração de células e diferenciação óssea e apresentar resposta positiva para biocompatibilidade e osteoindutividade (KAMALI et al., 2019). Em relação ao risco de viés e análise de qualidade metodológica, a maioria estudos mostraram um alto risco de viés relacionado ao cegamento do operador ou examinador, da geração do tamanho da amostra e à randomização. A presença de grupo controle definido foram os itens que apresentaram baixo risco de viés.

#### 4. CONCLUSÕES

O CBD e seus análogos sintéticos são fármacos com crescente interesse na odontologia, os achados obtidos podem subsidiar propriedades que envolvem e favorecem o uso do CBD em diferentes áreas da odontologia.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APOSTU, D.; LUCACIU, O.; MESTER, A.; OLTEAN-DAN, D.; BACIUT, M.; BACIUT, G.; BRAN, S.; ONISOR, F.; PICIU, A.; PASCA, R.D.; MAXIM, A.; BENEÀ, H. Cannabinoids and bone regeneration. **Drug Metabolism Reviews**, v.51, n.1, p.65-75, 2019.

PISANTI, S.; MALFITANO, A.M.; CIAGLIA, E.; LAMBERTI, A.; RANIERI, R.; CUOMO, G.; ABATE, M.; FAGGIANA, G.; PROTO, M.C.; FIORE, D.; LAEZZA, C.; BIFULCO, M. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacology & Therapeutics**, v.175, p.133-150, 2017.

CUBA, L.D.F.; SALUM, F.G.; CHERUBINI, K.; FIGUEIREDO, M.A.Z. Cannabidiol: an alternative therapeutic agent for oral mucositis? **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.42, n.3, p.245-250, 2017.

HIGGINS, J.P.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M.J.; ELBERS, R.G.; STERNE, J.A. Assessing risk of bias in a randomized trial. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, p.205-228, 2019.

CUBA, L.F.; SALUM, F.G.; GUIMARÃES, F.S.; CHERUBINI, K.; BORGHETTI, R.L.; FIGUEIREDO, A.Z. Cannabidiol on 5-FU-induced oral mucositis in mice [published online ahead of print]. **Oral Diseases**, 2020.

GU, Z.; SINGH, S.; GUHA, R.N.; LAMONT, G.J.; WANG, H.; LAMONT, R.J.; SCOTT, D.A. Marijuana-Derived Cannabinoids Trigger a CB2/PI3K Axis of Suppression of the Innate Response to Oral Pathogens. **Frontiers in Immunology**, v.10, p.2288, 2019.

KAMALI, A.; ORYAN, A.; HOSSEINI, S.; GHANIAN, M.H.; ALIZADEH, M.; ESLAMINEJAD, M.B.; BAHARVAND, H. Cannabidiol-loaded microspheres incorporated into osteoconductive scaffold enhance mesenchymal stem cell recruitment and regeneration of critical-sized bone defects. **Materials Science and Engineering: C**, v.101, p.64-75, 2019.

OSSOLA, C.A.; SURKIN, P.N.; MOHN C.E.; ELVERDIN, J.C.; FERNÁNDEZ-SOLARI, J. Anti-Inflammatory and Osteoprotective Effects of Cannabinoid-2 Receptor Agonist HU-308 in a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Periodontitis. **Journal of Periodontology** v.87, n.6, p.725-734, 2016.

RAWAL, S.Y.; DABBOUS, M.K.H.; TIPTON, D.A. Effect of cannabidiol on human gingival fibroblast extracellular matrix metabolism: MMP production and activity, and production of fibronectin and transforming growth factor  $\beta$ . **Journal of Periodontal Research**, v.47, n.3, p.320-329, 2012.