



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

CHAHIRA TAHA MAHD IBRAHIM ISSA

**AVALIAÇÃO DO COMPONENTE ANSIEDADE EM PACIENTES COM
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR SUBMETIDOS À
TRATAMENTO COM UM ÓLEO DE CANNABIS FULL SPECTRUM:**
Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e estudo *in sílico*

JOÃO PESSOA
2024

CHAHIRA TAHA MAHD IBRAHIM ISSA

AVALIAÇÃO DO COMPONENTE ANSIEDADE EM PACIENTES COM
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR SUBMETIDOS À
TRATAMENTO COM UM ÓLEO DE CANNABIS FULL SPECTRUM:

Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e estudo *in sílico*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Odontologia – Área de Concentração Ciências Odontológicas.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Dias de Castro.

Coorientadora: Profa. Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque.

JOÃO PESSOA

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catálogo e Classificação

I86a Issa, Chahira Taha Mahd Ibrahim.

Avaliação do componente ansiedade em pacientes com disfunção temporomandibular muscular submetidos à tratamento com um óleo de cannabis full spectrum : Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e estudo in sílico / Chahira Taha Mahd Ibrahim Issa. - João Pessoa, 2024.
89 f. : il.

Orientação: Ricardo Dias de Castro.

Coorientação: Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Odontologia. 2. Disfunção Temporomandibular. 3. Ansiedade - Cannabis. 4. Canabinoides. I. de Castro, Ricardo Dias. II. de Albuquerque, Katy Lísias Gondim Dias. III. Título.

Elaborado por ANNA REGINA DA SILVA RIBEIRO - CRB-15/24



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



ATA DA DEFESA PÚBLICA DE TESE DO DOUTORADO

2024

Aos onze dias do mês de dezembro do ano de 2024, às 08:00, no auditório do PPGO, reuniram-se os membros da banca examinadora composta pelos professores doutores: Ricardo Dias de Castro (Orientador(a) e Presidente), Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque (coorientadora), André Ulisses Dantas Batista (membro interno ao Programa de Pós-graduação em Odontologia – UFPB), Karla Veruska Marques Cavalcante da Costa (membro externo ao Programa de Pós-graduação em Odontologia – UFPB), Eliane Lima Guerra Nunes (membro externo ao Programa de Pós-graduação em Odontologia – UFPB) e Andrea Cristina Barbosa da Silva (membro externo ao Programa de Pós-graduação em Odontologia – UFPB), a fim de argüírem o (a) doutorando (a) Chahira Taha Mahd Ibrahim Issa, com relação ao seu trabalho final de curso de doutorado (Tese), sob o título **"AVALIAÇÃO DO COMPONENTE ANSIEDADE EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR SUBMETIDOS À TRATAMENTO COM UM ÓLEO DE CANNABIS FULL SPECTRUM: Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e estudo in silico"**. Aberta a sessão pelo presidente da mesma, coube a(o) candidata(o), na forma regimental, expor o tema de sua Tese, dentro do tempo regulamentar. Em seguida, foi questionado pelos membros da banca examinadora, sendo as explicações necessárias fornecidas e as modificações solicitadas registradas. Logo após, os membros da banca examinadora reuniram-se em sessão secreta, tendo chegado ao seguinte julgamento, que, de público, foi anunciado: 1º Examinador (membro externo): Conceito **"Aprovado"**; 2º Examinador (membro externo): Conceito **"Aprovado"**; 3º Examinador (membro vinculado ao PPGO): Conceito **"Aprovado"**; 4º Examinador (membro interno): Conceito **"Aprovado"**, 5º Examinador (coorientadora): Conceito **"Aprovado"**; e 6º Examinador (Orientador(a) e presidente): Conceito **"Aprovado"**. O que resultou em conceito final igual: **"APROVADO"**, o que permite a(o) candidata(o) fazer jus ao título de Doutor em Odontologia. Os documentos utilizados para avaliação da(o) candidata(o) durante o processo aqui descrito apresentam-se como prova documental do mesmo e, como tal, serão anexadas a esta ata para arquivamento. Nada mais havendo a tratar, foi lavrada a presente ata, que será assinada pelo presidente, pelos demais membros da banca e pela(o) candidata(o).

Documento assinado digitalmente
 ANDREA CRISTINA BARBOSA DA SILVA
Data: 12/12/2024 21:16:42-0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

Assinado de forma digital
por ELIANE LIMA GUERRA
NUNES:0512087989
Data: 2024.12.15
19:18:46 -0700

1º Examinador – Membro Externo

Documento assinado digitalmente
 KARLA VERUSKA MARQUES CAVALCANTE DA COSTA
Data: 18/12/2024 16:55:52-0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

2º Examinador – Membro Externo

Documento assinado digitalmente
 ANDRÉ ULISSES DANTAS BATISTA
Data: 19/12/2024 11:04:43-0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

3º Examinador – Membro externo

Documento assinado digitalmente
 KATY LISIAS GONDIM DIAS DE ALBUQUERQUE
Data: 18/12/2024 21:11:41-0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

4º Examinador – Membro interno

Documento assinado digitalmente
 RICARDO DIAS DE CASTRO
Data: 12/12/2024 20:06:39-0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

5º Examinador – Coorientadora

Documento assinado digitalmente
 CHAHIRA TAHA MAHD IBRAHIM ISSA
Data: 18/12/2024 14:21:47-0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

6º Examinador – Presidente

Candidata(o)

Universidade Federal da Paraíba – Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-graduação em Odontologia – Campus I – Cidade Universitária
João Pessoa – PB CEP – 58051-900 Fone: (83) 3216-7797
www.ufpb.br/pos/odontologia

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho às minhas amadas, mãe, Yolanda Chalfun e tia, Ivone Chalfun de Matos que deixaram o plano terreno em julho e agosto de 2024, respectivamente, de forma tão inesperada. Honro essas duas mulheres, irmãs, que foram para mim fonte de vida, amor e inspiração. Suas partidas deixaram imensa tristeza e saudade, além de nos fazer refletir sobre a inconstância da vida e a necessidade de viver com intensidade o momento presente e demonstrar todo o afeto que sentimos enquanto há tempo. Às duas, meu imenso amor, respeito e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Início agradecendo ao nosso Pai Maior pela permissão para que tudo acontecesse e à Espiritualidade Maior por ter aberto portas e me guiado nessa jornada, pela força e amparo nos momentos mais difíceis e desafiadores e por me mostrar a todo instante a face e a força de Deus que em muitos momentos, não tenho dúvidas, me carregou sozinho nessa caminhada.

Agradeço carinhosamente aos meus queridos orientadores, Prof. Dr. Ricardo Dias de Castro e Profa. Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque, que com sabedoria, maestria e paciência conduziram lindamente esse trabalho. A contribuição de cada um de vocês foi essencial a seu modo, de forma harmônica e complementar me orientaram nesse caminho de busca, conhecimento e evolução à luz da ciência. Obrigada pela confiança, pelos conhecimentos e experiências compartilhadas e principalmente por não largarem a minha mão quando tudo parecia perdido e me permitirem alcançar esse objetivo, que por muitas vezes pareceu à uma distância que beirava o impossível.

Ao Prof. Dr. Ricardo Dias de Castro agradeço especialmente por aceitar o desafio do tema proposto para estudo, por sua gentileza, sempre presente e pelo exemplo de disciplina, profissionalismo e integridade.

À Profa. Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque, de forma muito respeitosa, agradeço pelo trabalho que vem realizando no estudo da cannabis medicinal e por gentil e generosamente ter me introduzido nessa área de pesquisa, pela qual tenho profundo interesse e acredito ser uma ferramenta muito poderosa para o auxílio no tratamento de diversas condições de adoecimento físico, mental e emocional.

Tomada pelo amor maior e incondicional, agradeço ao meu filho, Bento Chalfun Ibrahim Issa, por ter vindo meu filho e me fazer completa e feliz e pela sua cumplicidade, parceria, amizade, cuidado, aconchego e compreensão, apesar de ser um lindo menino de apenas 9 anos de idade.

Com amor fraterno agradeço à Gláucia Fernandes de Azevedo, pela bela amizade que nutrimos há mais de 20 anos e de forma especial, pelo acolhimento em seu lar neste último ano de doutorado, onde recebeu a mim e ao meu filho, como uma verdadeira irmã. Ainda imbuída desse sentimento, agradeço ao belo jardim composto por amigas queridas que estiveram ao meu lado nos últimos anos

sendo apoio, amparo, fortalecimento e fonte de muitas e boas risadas, obrigada Nadjá Célia Leite Pessoa, Elisandra Romeria da Silva, Roberta Rocha Schultz, Gláucia Sales, Celly Sousa e Janaína Baracuhi, a esta última, agradeço também por ter intuitivamente, nos unido.

Deixo registrada minha profunda gratidão à equipe de pesquisadores da UNESP/SBEC que nos acolheram com tanto carinho e presteza em seu projeto, viabilizando a conclusão da pesquisa e do doutorado em tempo hábil, muito obrigada Prof^a Dr^a Karina Helga Turcio Carvalho, Marcella Santos Januzzi, Larissa Viana Pinheiro, Estéfany Lopes Lemes do Prado, Eliane Lima Guerra Nunes e José Luiz De Oliveira Schiavon.

Também agradeço imensamente à equipe do Laboratório de Químioinformática / IPeFarM – UFPB, Natália Ferreira de Sousa, Luciana Scotti, Marcus Tullius Scotti, que auxiliou com as análises in sílico, parte fundamental do estudo que enriqueceu grandemente o trabalho.

Por fim, agradeço ao Programa de Pós-graduação em Odontologia (PPGO) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), pelo apoio institucional recebido, pela oportunidade de aprimoramento intelectual e de produzir conhecimento em uma área tão relevante no cenário terapêutico atual, como é a medicina canabinoide. Tenho tido a oportunidade de prescrever cannabis de forma medicinal nos últimos dois anos e presenciar os incríveis resultados alcançados, levando melhor qualidade de vida para pessoas que sofrem com diversas condições patológicas. Sigamos fazendo ciência, produzindo e disseminando esse conhecimento a fim de levar alívio a um número cada vez maior de pessoas!

RESUMO

A disfunção temporomandibular (DTM) é o segundo distúrbio de dor crônica musculoesquelética mais comum no mundo, impactando a qualidade de vida e frequentemente associada à ansiedade. Os tratamentos farmacológicos atuais apresentam eficácia limitada e efeitos adversos significativos. A *Cannabis* surge como uma alternativa terapêutica promissora, com um perfil de segurança mais favorável. Este estudo avaliou a ação de um óleo full spectrum de *Cannabis* na ansiedade de pacientes com DTM e dor orofacial. Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo 10 mulheres entre 26 e 53 anos, divididas em grupos experimental e placebo. A intervenção durou 60 dias, com coleta de dados antropométricos, sinais vitais e avaliação da ansiedade pelo questionário IDATE e autoavaliação emocional. Além disso, foi realizada simulação de docking molecular para investigar os mecanismos ansiolíticos do THC e CBD, analisando a afinidade com os receptores CB1, CB2, GPR55 e 5HT1A. Os resultados indicaram que 60% das participantes do grupo experimental relataram ausência de dor ao final do estudo, enquanto 40% tiveram redução da dor intensa para leve. A dose média utilizada foi de 10,4 gotas/dia. No grupo placebo, 60% mantiveram dor intensa mesmo com a dose máxima (20 gotas/dia), e 40% relataram ausência de dor. A média de consumo nesse grupo foi de 16 gotas/dia. A análise fitoquímica revelou concentrações de THC (22,49%) e CBD (21,28%). Não houve alterações estatisticamente significativas em medidas antropométricas e sinais vitais. No IDATE, a ansiedade-traço reduziu significativamente no grupo placebo ($p < 0,02$). Entretanto, 40% das participantes do grupo experimental relataram menor ansiedade e 60% sentiram-se mais calmas com o uso do óleo de *Cannabis*. Os efeitos adversos ocorreram em ambos os grupos, mas foram mais frequentes no grupo experimental, destacando-se a sonolência. O estudo de *docking molecular* demonstrou que THC e CBD possuem interação com os receptores canabinoides e 5HT1A. O THC apresentou maior afinidade com CB1, CB2 e 5HT1A, enquanto o CBD se ligou mais fortemente ao GPR55. Conclui-se que o óleo full spectrum de *Cannabis*, em doses moderadas e por 60 dias, reduziu a dor em 80% das participantes, sem alterar parâmetros antropométricos ou sinais vitais. Embora a ansiedade medida pelo IDATE não tenha sido afetada, a autoavaliação indicou maior sensação de calma no grupo experimental. Destaca-se o potencial do óleo para distúrbios do sono, considerando a sonolência como efeito adverso mais comum. São necessários novos ensaios clínicos para investigar melhor o efeito ansiolítico dos fitocanabinoides, especialmente em diferentes concentrações e proporções de THC e CBD. A modelagem *in silico* sugere que o receptor 5-HT1A, além dos canabinoides CB1 e CB2, está envolvido na ação do produto testado.

Palavras-chave: Disfunção Temporomandibular; Ansiedade; *Cannabis*; Canabinoides.

ABSTRACT

Temporomandibular dysfunction (TMD) is the second most common chronic musculoskeletal pain disorder worldwide, impacting quality of life and frequently associated with anxiety. Current pharmacological treatments have limited efficacy and significant adverse effects. *Cannabis* has emerged as a promising therapeutic alternative with a more favorable safety profile. This study evaluated the effects of a full-spectrum *Cannabis* oil on anxiety in patients with TMD and orofacial pain. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted, involving 10 women aged 26 to 53 years, divided into experimental and placebo groups. The intervention lasted 60 days, with data collection including anthropometric measurements, vital signs, and anxiety assessment using the IDATE questionnaire and self-reported emotional evaluation. Additionally, molecular docking simulations were performed to investigate the anxiolytic mechanisms of THC and CBD by analyzing their binding affinity to CB1, CB2, GPR55, and 5HT1A receptors. The results indicated that 60% of participants in the experimental group reported no pain at the end of the study, while 40% experienced a reduction from intense to mild pain. The average dose used was 10.4 drops/day. In the placebo group, 60% still reported intense pain even with the maximum dose (20 drops/day), while 40% reported no pain. The average consumption in this group was 16 drops/day. Phytochemical analysis revealed THC and CBD concentrations of 22.49% and 21.28%, respectively. There were no statistically significant changes in anthropometric measurements or vital signs. In the IDATE assessment, trait anxiety significantly decreased in the placebo group ($p < 0.02$). However, 40% of participants in the experimental group reported reduced anxiety, and 60% felt calmer after using Cannabis oil. Adverse effects were present in both groups but were more frequent in the experimental group, with drowsiness being the most common. The molecular docking study demonstrated that THC and CBD interact with cannabinoid and 5HT1A receptors. THC showed higher affinity for CB1, CB2, and 5HT1A, while CBD exhibited stronger binding to GPR55. In conclusion, full-spectrum Cannabis oil, administered for 60 days at moderate doses, reduced pain in 80% of participants without affecting anthropometric parameters or vital signs. Although anxiety measured by IDATE was not significantly influenced, self-assessments indicated a greater sense of calm in the experimental group. The potential use of Cannabis oil for sleep disorders should be highlighted, given that drowsiness was the most common adverse effect. Further clinical trials are needed to better investigate the anxiolytic effects of phytocannabinoids, particularly at different concentrations and THC:CBD ratios. In silico modeling suggests that, in addition to cannabinoid receptors CB1 and CB2, the 5-HT1A receptor is also involved in the effects produced by the tested product.

Keywords: Temporomandibular Dysfunction; Anxiety; Cannabis; Cannabinoids.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Disfunção Temporomandibular (DTM)	14
2.2 Ansiedade	15
2.3 Ansiedade e Sistema Endocanabinoide (SEC)	17
2.4 Cannabis	19
3. OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivo Geral.....	23
3.2 Objetivos Específicos.....	23
4. METODOLOGIA	24
4.1 Delineamento da Pesquisa	24
4.2 Amostra	24
4.2.1 Estudo Principal	24
4.2.2 Estudo Piloto	25
4.2.3 Critérios de Elegibilidade	26
4.2.4 Recrutamento	26
4.2.5 Randomização	27
4.3 Cegamento	27
4.4 Produto Teste	27
4.5 Aplicação do Protocolo Clínico.....	28
4.6 Avaliação Antropométrica	33
4.7 Avaliação dos Sinais Vitais	33
4.8 Avaliação da Ansiedade (IDATE)	34
4.9 Avaliação de Parâmetros Emocionais	34
4.10 Análise in sílico (Docking molecular)	34
4.11 Análise Estatística	36
5. RESULTADOS	36
6. DISCUSSÃO	50
7. CONCLUSÃO	55
8. REFERÊNCIA	56
9. ANEXOS	69
8. APÊNDICES	88

1 INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são representadas por um grupo de distúrbios que envolvem a região orofacial, compreendida pelos músculos da mastigação e/ou articulação temporomandibular (ATM), com diferentes manifestações clínicas, que podem incluir dor, limitações mecânicas ou ambas (Kleykamp et al., 2022; Maini, Dua, 2023). Nas DTMs musculares, o diagnóstico mais predominante é o de dor miofascial, caracterizada pelo espalhamento da dor dentro do mesmo músculo ou pela referência da dor para além dos limites daquela região muscular. Essa condição também é representada por uma dor persistente ou recorrente por um período superior a 3 meses, ou seja, por uma dor crônica (Ferrillo et al., 2022). Dores crônicas são classificadas como dores de difícil gestão e com prejuízo significativo na qualidade de vida, visto que mais de um terço das pessoas com essa condição apresenta dificuldade em realizar suas atividades diárias e pode desenvolver depressão, ansiedade ou perturbações do sono (Poli et al., 2018).

Sob outra ótica, considerando que a dor orofacial crônica associada à DTM tem etiologia multifatorial, fatores psicológicos e psicossociais, entre eles a ansiedade, vem sendo associados ao surgimento e perpetuação da dor orofacial, com níveis elevados de ansiedade nesses pacientes (Monteiro et al., 2011). Um estudo de revisão sistemática indicou uma relação positiva entre ansiedade e dor orofacial crônica, onde a primeira é um fator de risco para a segunda (Rahardian, Putri, Maulina, 2024).

A relação exata entre dor orofacial e ansiedade ainda não está totalmente clara, porém, já é bem estabelecido que a ansiedade é uma condição psicológica frequente com alta prevalência global e um dos transtornos psicológicos mais incapacitantes, causando impactos negativos na qualidade de vida de pessoas que sofrem de dor orofacial associada à essa condição (Rahardian, Putri, Maulina, 2024).

Para o tratamento das DTMs musculares, as abordagens conservadoras assumem a primeira escolha dos tratamentos (Ferrillo et al., 2022), incluindo a farmacoterapia (Andre et al., 2022; Ouanounou et al., 2017), fisioterapia (La Touche et al., 2020), confecção de placas oclusais (Zhang et al., 2020) e terapias cognitivo-comportamentais (Litt et al., 2010). Entretanto, nem todos os indivíduos são responsivos a esses tratamentos, resultando em pacientes refratários que

continuam a sentir dor (Poli et al., 2017). As causas para essa “não resposta” aos tratamentos convencionais não são totalmente esclarecidas na literatura, considerando o caráter multifatorial da doença, mas a presença de sintomas depressivos, ansiedade, somatização, catastrofização e a baixa capacidade de enfrentamento parecem estar associados ao fato (Litt, Porto, 2013).

O manejo farmacológico da dor orofacial abrange diferentes classes de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides (AINES), analgésicos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes, antidepressivos, benzodiazepínicos e anestésicos (Busse, Casassus, Carrasco-Labra et. al., 2023; Romero-Reyes et al., 2023), que além de pouca resposta terapêutica, causam efeitos adversos importantes. Considerando o componente cognitivo-comportamental e o objetivo principal do tratamento para essa doença, que é proporcionar redução da sensação dolorosa e melhora do bem-estar, existe um grande interesse da comunidade científica em descobrir novas alternativas terapêuticas.

Portanto, uma vez que existem aspectos mentais e emocionais associados à dor orofacial (Reis et al., 2022), uma avaliação integrativa, incluindo avaliação dessas dimensões, além da dor dos pacientes, parece essencial para oferecer um tratamento e manejo mais eficaz nesses casos. Os efeitos, analgésico (Wade et al. (2004), ansiolítico (Lessa et al., 2016) e antidepressivo (García-Gutiérrez et al., 2020), sugerem a *Cannabis sativa* como uma alternativa terapêutica viável e promissora para o tratamento desses pacientes. Seu uso medicinal, cultural e religioso ao longo de milênios (Marx et al., 2018) reforça a ideia de que seus efeitos toxicológicos são mínimos, quando comparados à vasta gama de efeitos adversos e intoxicações que podem ocorrer com o uso dos medicamentos usados na prática clínica.

A *Cannabis sativa* é uma planta composta por vários metabólitos secundários, entre eles os fitocanabinoides, sendo os mais conhecidos e estudados o Δ^9 - tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), ambos com potencial para interagir com o organismo e proporcionar efeitos terapêuticos com efeitos adversos leves e bem tolerados (Chaves et al., 2020).

Estudos prévios indicam os benefícios da *Cannabis sativa* e seus fitocanabinoides para tratamento da dor crônica, principalmente pelo efeito analgésico e anti-inflamatório do THC (Degenhardt et al., 2015; Bellnier et al., 2018; Safakish e al., 2020), bem como, para tratar a ansiedade que muitas vezes

acompanha este quadro, em função da ação ansiolítica do canabidiol (García-Gutiérrez et al., 2020). Embora os fitocanabinoides apresentem um grande potencial terapêutico no tratamento das dores crônicas (Henderson et al., 2021), na Odontologia, em especial nas DTMs, ainda não existem estudos clínicos suficientes na área sobre a sua efetividade e segurança.

Com base no exposto, considerando que a dor crônica frequentemente está acompanhada de ansiedade (García-Gutiérrez, 2020), este estudo incorpora a hipótese de que um óleo de cannabis full spectrum modula a ansiedade nos pacientes portadores de dor orofacial decorrente de DTM.

Logo, o objetivo do presente estudo foi avaliar a ansiedade em pacientes com DTM e dor orofacial, submetidos ao tratamento com um óleo de *Cannabis sativa*, full spectrum (OCFE).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Disfunção Temporomandibular (DTM)

As DTMs formam um grupo multifatorial de distúrbios musculoesqueléticos, muitas vezes com etiologias combinadas que exigem diferentes planos de tratamento. A dor nem sempre está presente, mas, geralmente é a razão mais comum pela qual os pacientes decidem procurar ajuda. Frequentemente é descrita pelos pacientes como uma dor de cabeça, levando à procura de ajuda de neurologistas, cirurgiões e, finalmente, dentistas (Garstka et al., 2023).

DTM é o segundo distúrbio de dor crônica musculoesquelética mais comum, afetando 6-9% dos adultos em todo o mundo e as mulheres são mais propensas a serem afetadas do que os homens. Manifesta-se geralmente, como uma dor que afeta a mandíbula e as estruturas associadas, com cefaleias, dor de ouvido, cliques, estalos ou crepitações na articulação temporomandibular e comprometimento da função mandibular (Yao et. al., 2023). Conforme critérios de diagnósticos específicos, existem 12 subtipos de DTM, sendo a mialgia a mais prevalente (Ohrbach et. al., 2014).

A dor de origem muscular pode ser bastante intensa, causando ou intensificando a ansiedade, guardando estreita relação com fatores psicossociais (Golanska et. Al., 2021). Uma revisão sistemática mostrou que 60% dos

pacientes com DTM crônica atendidos em clínicas especializadas apresentavam somatização moderada a grave (Felin et. al., 2022).

DTM causa com frequência, prejuízo à qualidade de vida dos indivíduos afetados, inclusive a relacionada à saúde bucal. São observados escores médios mais altos para os itens relacionados à dor física e desconforto psicológico do que para os demais itens do questionário OHIP-14 (Blanco-Aguilera, 2014), instrumento usado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVSB), refletindo a participação do estresse e da ansiedade tanto na origem da DTM como no comprometimento da qualidade de vida desses indivíduos, onde a cronificação da dor tem um efeito importante na sua deterioração, especialmente em pacientes com patologias musculares e articulares (Blanco-Aguilera, 2017).

Com base na análise comparativa da eficácia das terapias disponíveis para dor crônica associada à DTM, foram elaboradas recomendações para o manejo dessa condição. A terapia medicamentosa entra nas recomendações condicionais e fortes recomendações contra, indicando a necessidades de pesquisas que apontem novas ferramentas terapêuticas (Busse, Casassus, Carrasco-Labra et. al., 2023).

Os fármacos comumente empregados na clínica odontológica para o tratamento farmacológico das DTM causam efeitos adversos importantes como mielotoxicidade com uso prolongado de dipirona (Jasiecka, Maślanka, Jaroszewski, 2014), hepatotoxicidade pelo paracetamol (Józwiak -Bebenista, Nowak, 2014), úlceras gastroduodenais causadas pelos Anti-Inflamatórios Não Esteroides – AINES (Bindu, Mazumder, Bandyopadhyay, 2020), sedação e depressão cardiorrespiratória com o uso excessivo de analgésicos opioides e benzodiazepínicos (Farmacopeia Brasileira, 2019), além de pouca eficácia terapêutica, na maioria dos casos.

2.2 Ansiedade

Estresse e ansiedade são estados emocionais e fisiológicos que guardam estreita relação. Muitas vezes desencadeados pelo medo, ambos são mecanismos de defesa do organismo humano, essenciais para a sobrevivência da espécie. Ativam uma cadeia de reações químicas, especialmente

desencadeadas pelo cortisol que deixam o indivíduo em estado de alerta e preparado para reagir em situações de ameaça ou perigo (Margis, et. al., 2003). Na atualidade, as situações de ameaça são diferentes dos tempos primitivos, o medo de outros animais predadores ou fenômenos naturais, foi substituído ou acrescido pelo medo da violência e do desemprego, entre outros. Além dos estímulos citados, há uma aceleração do ritmo de vida, uma sobrecarga de funções diárias e um mercado de trabalho altamente competitivo, que causam estresse e a ansiedade em excesso, passando de mecanismos fisiológicos de defesa a estados patológicos, problemas crescentes na população mundial (Baldassin, Martins e Andrade, 2006).

Os mecanismos fisiopatológicos da ansiedade ainda não são totalmente claros, porém estudos apontam para um papel fundamental de disfunções dos sistemas mediados pelos neurotransmissores, ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, serotonina e norepinefrina na modulação da resposta fisiológica que induz a ansiedade (Ressler e Nemeroff, 2000; Nemeroff, 2003).

A ansiedade patológica engloba um conjunto de transtornos que tem em comum ansiedade extrema, medo exagerado, preocupação excessiva, persistente e irrealista com as coisas cotidianas, levando a distúrbios do sono, do humor, do pensamento, do comportamento e da atividade fisiológica. São os transtornos mentais mais comuns. A etiologia e/ou fatores desencadeantes tem sido associados ao estresse, fatores genéticos e ambientais (Munir e Takov, 2019).

Recentemente, a humanidade ainda tentando superar a pandemia causada pelo coronavírus, vem apresentando níveis significativamente elevados de ansiedade patológica. Estudo realizado no Brasil, durante a pandemia, com uma população adulta, encontrou ansiedade em 85% dos 1000 participantes da pesquisa (Maynard, 2020).

A farmacoterapia atual disponível para a ansiedade tem sido associada a efeitos adversos como boca seca, náuseas, queda de pressão, constipação intestinal, visão borrada, taquicardia, tremores, tonturas, sudorese, sedação ou ansiedade e alteração do apetite, entre outros, além de resultados limitados, tornando necessário encontrar agentes terapêuticos alternativos seguros e eficazes (Nash e Nutt, 2005).

Considerando a baixa resposta terapêutica e os efeitos adversos significativos dos medicamentos usualmente prescritos para tratar DTM, dor orofacial e ansiedade, a *Cannabis* se torna alternativa terapêutica promissora.

2.3 Ansiedade e Sistema Endocanabinóide (SEC)

DTM com dor orofacial constitui um dos mais importantes problemas crônicos de saúde na prática clínica odontológica, guardando estreita relação com fatores psicossociais. A dor de origem muscular pode ser bastante intensa, causando ou intensificando a ansiedade (Golanska et. Al., 2021). Um estudo de revisão sistemática comparou as evidências sobre a relação entre subtipos distintos de DTM e ansiedade, sendo essa última, mais grave e frequente em pacientes com dor orofacial. Evidenciando a importância de uma avaliação atenciosa e adequada do estado psicológico dos pacientes a fim de oferecer um tratamento e manejo mais assertivos (Reis et. al., 2022).

Dor crônica é um evento estressor importante e a ansiedade pode ser fruto desse processo (Reis et. al., 2024). O SEC está amplamente expresso no sistema límbico, áreas corticais pré-frontais e estruturas cerebrais responsáveis pela modulação das respostas neurobiológicas ao estresse, o que explica o papel fundamental desse sistema no controle das emoções e a sensação subjetiva de relaxamento após o consumo de *Cannabis*, que tem sido associado ao papel do SEC modulando as respostas de medo, estresse e ansiedade. A presença de estressores (físicos, psicológicos ou sociais) ativam, além do sistema límbico, mecanismos de adaptação mediados pelo sistema nervoso simpático (SNS) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) com respostas autonômicas e neuroendócrinas, promotoras de mudanças fisiológicas e comportamentais que favorecem a sobrevivência do indivíduo. Quando o estímulo estressor é crônico, a ação prolongada dos glicocorticoides e catecolaminas sobre os órgãos e sistemas orgânicos exerce impacto negativo sobre a saúde, entre eles, sintomas físicos, mentais emocionais de ansiedade. A presença do SEC nos neurônios simpáticos, no eixo HHA, na amígdala, no hipocampo e no córtex pré-frontal, aponta a importância desse sistema na modulação química das respostas ao estresse (Maldonado, Cabañero, Martín-García, 2020).

A ação neuromoduladora retrógrada do SEC permite o controle de diferentes processos fisiopatológicos, incluindo estresse e ansiedade. A sinalização sináptica mediada por endocanabinóides nos terminais glutamatérgicos é um desses mecanismos. Após a despolarização neuronal no nível pós-sináptico, os endocanabinóides são sintetizados em demanda e viajam para trás para se ligarem aos receptores CB1 (RCB1) pré-sináptico. Assim, o glutamato liberado da pré-sináptica estimula os receptores de glutamato ionotrópico e metabotrópico, como N-metil-D-aspartato (NMDA) e glutamato metabotrópico receptores 1 e 5 (mGluR1/5), levando à despolarização pós-sináptica através da entrada de Ca^{2+} e ativação da proteína Gq. O aumento intracelular da concentração de Ca^{2+} estimula a síntese de endocanabinóides através da fosfolipase C (2-araquidonoilglicerol, 2-AG) e fosfolipase D (anandamida, AEA). A síntese de 2-AG também é mediada pela ativação da proteína Gq. Os endocanabinóides são liberados para a fenda sináptica e ativam o RCB1 pré-sináptico, desencadeando várias vias intracelulares via proteínas Gi/o, incluindo a inibição da atividade da adenilato ciclase, hiperpolarização da membrana através da ativação de correntes de canal de K^{+} e bloqueio de canais dependentes de tensão de Ca^{2+} , o que resulta na inibição da liberação de glutamato (Maldonado, Cabañero, Martín-García, 2020).

O equilíbrio entre transmissão gabaérgica e glutamatérgica permite uma adequada reatividade emocional diante das diversas condições. Em circunstâncias estressantes, o tônus glutamatérgico aumenta, produzindo um desequilíbrio entre a transmissão excitatória e inibitória. Para compensar essa superexcitação glutamatérgica, um mecanismo compensatório adaptativo é ativado por RCB1 com uma regulação negativa em terminais gabaérgicos. Esta regulação negativa promove uma maior inibição gabaérgica da transmissão glutamatérgica que restabelece o equilíbrio entre excitação e inibição (Ruehle et. Al., 2012).

Estresse agudo provoca aumentos imediatos na atividade da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), a enzima envolvida na degradação da anandamida, na amígdala e no hipocampo (Cinza et. al., 2015). Portanto, a exposição aguda ao estresse tem consequências emocionais e fisiológicas relacionada com a diminuição da produção de anandamida, mas também

favorece o aumento dos níveis de 2-AG que limitam a resposta ao estresse e têm impacto no desempenho cognitivo (Morena et. al., 2016).

Em contraste com o estresse agudo, o estresse crônico predispõe o desenvolvimento e agravamento de transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade, depressão, TEPT (Transtorno de Estresse Pós-traumático) e drogas vício (McEwen, 2012). O estresse crônico induz mudanças proeminentes e sustentadas no SEC levando a diminuição na sinalização RCB1 em regiões cerebrais relacionadas com o processamento emocional, como o hipocampo, núcleo accumbens, córtex pré-frontal, núcleo dorsal da rafe, hipotálamo e amígdala (Lutz et. al. 2015).

Os incrementos sustentados de corticosterona com o estresse crônico promove atividade da FAAH através da estimulação de glicocorticoides e manutenção de níveis baixos de anandamida no hipocampo, hipotálamo, córtex pré-frontal e amígdala (Micale, Drago, 2018), o que leva à hiperexcitabilidade dos circuitos da amígdala envolvidos na ansiedade. Um modelo animal de ansiedade patológica revela aumento na sinalização do fator liberador de corticotropina levando à elevação sustentada da atividade da FAAH e desregulação do controle inibitório de sinapses glutamatérgicas (Natividad et. Al., 2017).

A inibição da hiperatividade da FAAH previne esses efeitos do estresse crônico (Duan et. al., 2017). Por outro lado, a exposição repetida ao mesmo estressor provoca aumento das concentrações de 2-AG (Newsom et. al., 2020) por meio do bloqueio da sua degradação em função da inibição da enzima monoacilglicerol lipase (MAGL). Dessa forma, o 2-AG impede a diminuição da neurogênese hipocampal e efeitos sinápticos de longo prazo associados ao estresse crônico (Oddi et. al., 2019). Esses dados sugerem o potencial terapêutico desses moduladores enzimáticos para o tratamento de distúrbios relacionados ao estresse.

2.4 Cannabis

A espécie *Cannabis sativa* L. (Figura 1) pertencente à família das Cannabaceae, é amplamente cultivada em muitas partes do mundo e provavelmente nativa de habitats úmidos do continente asiático. A longa convivência entre a humanidade e *Cannabis* levou a uma domesticação precoce

da planta, que logo mostrou um incrível espectro de possíveis utilizações, como fonte de fibras têxteis e preparos medicinais, bem como, como compostos narcóticos e psicoativos. Dentre as três espécies conhecidas, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis* (Figura 2), a primeira é a mais usada e largamente cultivada no continente ocidental (Pollio, 2016). Seus efeitos resultam, majoritariamente, da ação de canabinoides sobre receptores específicos, CB1 e CB2, identificados em várias células e tecidos, tais como, sistema nervoso central, glândula pituitária, sistema gastrointestinal, sistema reprodutivo e sistema imune (Marx et al., 2018).



Figura 1 *Cannabis sativa*, partes aéreas, flores e folhas.

(Fonte:br.depositphotos.com).

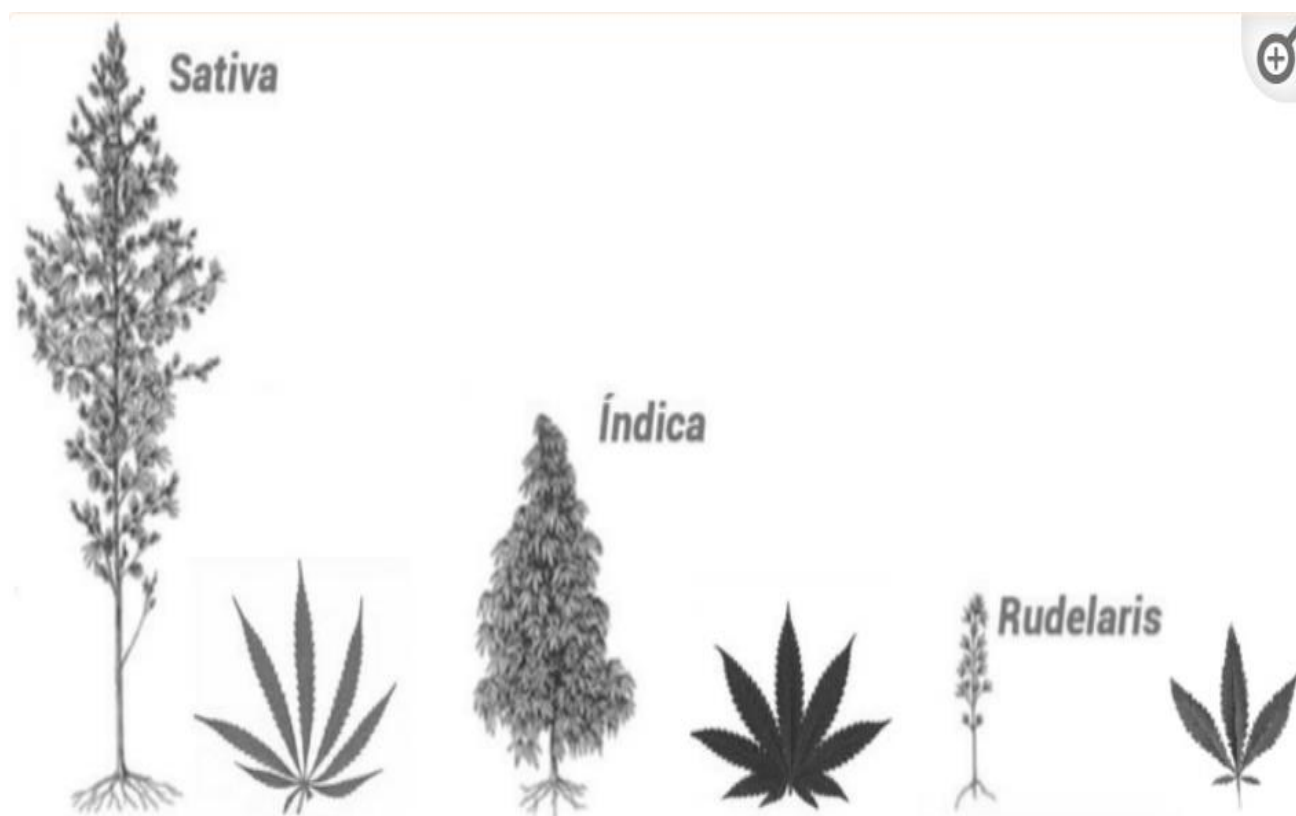


Figura 2 – Principais espécies de *Cannabis*.

Fonte: Franco et. al., 2021.

A *Cannabis sativa* L. é considerada uma planta quimicamente complexa por apresentar uma série de substâncias químicas de diversas classes, com maior destaque para os canabinoides, responsáveis pelos efeitos psicoativos e das atividades farmacológicas da planta, encontrados somente em plantas desse gênero. O termo canabinoide representa uma série de compostos com 21 átomos de carbonos formados por três anéis, um anel cicloexeno A, tetraidropirano, anel B e um benzeno, anel C (Elsohly, 2007). A estrutura química dos canabinóides em geral, tetra-hidrocanabinol (THC) e do canabidiol (CBD), podem ser vistas na figura 3.

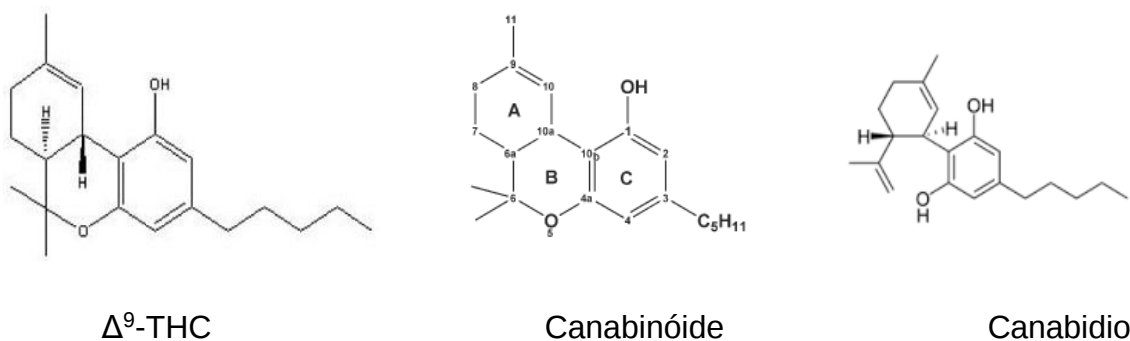


Figura 3 - *Cannabis sativa*, estrutura típica de um canabinoide e os dois canabinóides majoritários (Δ^9 -THC e o canabidiol).

(Fonte: Honório et.al., 2006).

Além dos canabinoides presentes na *Cannabis sativa* L. (fitocanabinoides), também existem os canabinóides sintéticos e os canabinóides endógenos, chamados endocanabinoides. Estes últimos, são substâncias químicas naturais, a maioria, derivada de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, especificamente, o ácido araquidônico. Os endocanabinoides são representados principalmente pela anandamida (N-araquidonoil etanolamina) e pelo 2-araquidonoil glicerol, compostos encontrados em diversos animais, especialmente naqueles que hibernam, estão fisiologicamente relacionados a funções como relaxar, comer, dormir, esquecer e proteger (Lessa et al., 2016).

O uso da inflorescência feminina da *Cannabis* para fins medicinais aumentou muito na última década. No início de 2020, vários países implementaram ou estão em processo de implementação de legislação e sistemas de acesso médico, e milhões de pessoas estão usando produtos de *Cannabis* para uma série de condições médicas (Sarma *et al.*, 2020). A fim de padronizar melhor e obter melhores resultados terapêuticos, bem como, facilitar e otimizar o manejo clínico dos produtos derivados de *Cannabis*, a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) formou um Painel de Especialistas em *Cannabis*, que avaliou as especificações necessárias para definir os principais atributos de qualidade da planta. O consenso foi diferenciar em quimiotipos de *Cannabis* com base nos perfis de metabólitos secundários. Os três quimiotipos principais foram identificados como úteis para rotulagem com base nos seguintes constituintes canabinoides: 1- dominante de tetraidrocannabinol (THC); 2- intermediário com THC e CBD (1:1); e 3- dominante de CBD (Russo, 2011).

O THC, ficou conhecido por ser o principal composto "psicotrópico" produzido pela *Cannabis* e o CBD ficou conhecido como o principal composto "não psicotrópico". Porém, ambos influenciam as funções cerebrais e essa distinção simples e equivocada vem perdendo a validade (Nephi et. al., 2023).

Atualmente, seguimos com restrições para o uso do THC, inclusive limitado legalmente, onde produtos com teor de THC acima de 0,2%, devem ser destinados apenas à pacientes em cuidados paliativos, sem alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais (RDC 327/2018). Felizmente, nas Leis municipais que trazem a obrigatoriedade de fornecimento dos produtos derivados de *Cannabis* pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a escrita dos textos não delimita o uso de forma tão restritiva. Apesar do atraso nas pesquisas em função da restrição legal e social, é possível observar avanços importantes na descoberta dos efeitos terapêuticos do THC, que tem se mostrado efetivo para muitas condições clínicas e seguro para seu uso medicinal. Em humanos, não houve casos registrados de overdoses fatais resultantes do uso agudo de THC. A intoxicação aguda é dose-dependente, geralmente leve e de curta duração. A abordagem do tratamento é centrada nos cuidados de suporte e no controle dos sintomas. (Ng, 2024).

Estudos toxicológicos foram realizados utilizando um extrato fluido supercrítico das partes aéreas da *Cannabis sativa* L. Conforme os resultados, o produto teste foi considerado não-mutagênico, não-clastogênico e não-genotóxico, em testes realizados *in vitro* e em animais (Marx et al. 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral:

Avaliar a ação do óleo de cannabis full spectrum (OCFE) no componente ansiedade em pacientes portadores de DTM e dor orofacial.

3.2 Específicos:

- 1- Avaliar a influência do OCFE em parâmetros antropométricos em indivíduos portadores de DTM e dor orofacial.
- 2- Avaliar a influência do OCFE nos parâmetros que avaliam a atividade do SNA em indivíduos portadores de DTM e dor orofacial.

- 3- Avaliar a influência do OCFE no grau de ansiedade, através de questionário validado, em indivíduos portadores de DTM e dor orofacial.
- 4- Avaliar a influência do OCFE em parâmetros emocionais em indivíduos portadores de DTM e dor orofacial.
- 5- Avaliar afinidade dos canabinoides, CBD e THC, com proteínas de membranas dos receptores CB1, CB2, GPR55, 5HT1A através de *docking* molecular.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia do OCFE no controle da ansiedade em pacientes com DTM e dor orofacial, por um período de 60 dias, seguindo as recomendações do CONSORT (Cuschieri, 2019). Esse estudo clínico foi realizado em parceria com a Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA/UNESP) e aprovado pelo Comitê de Ética da mesma Faculdade sob o número CAAE 70869723.4.0000.5420 (ANEXO I). Foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número 5996.

A coleta de dados foi realizada nas dependências da Clínica do Núcleo de Diagnóstico e Tratamento das DTMs da mesma FOA/UNESP, de acordo com a resolução RDC nº 09 de 2015 da ANVISA, que dispõe sobre regulamento para realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

A investigação também usou abordagem metodológica *in silico* (*docking* molecular), que foi conduzida no Laboratório de Quimioinformática, situado no Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

4.2 Amostra

4.2.1 Estudo Principal

O cálculo amostral foi realizado com o auxílio do software G Power (versão 3.1.9.7 – Dusseldorf, Alemanha) e com base nos resultados de um estudo prévio (van de Donk et al., 2019) na área da Medicina, em pacientes fibromiálgicos, que avaliou o limiar de dor à pressão entre cannabis e placebo.

Assumindo um tamanho de efeito de 1,08 e considerando o teste estatístico “ANOVA de medidas repetidas” para análise entre os grupos para 05 tempos, alfa bilateral de 5% e poder de 90% são exigidos 22 participantes. No entanto, ao ponderar a possibilidade de 20% de perda amostral, se tem necessidade de 28 participantes, sendo 14 em cada grupo. Logo, o cálculo amostral demonstrou um valor de 14 pacientes por grupo, entretanto, como esse cálculo indica o valor mínimo necessário, a pesquisa utilizará o valor de 25 pacientes por grupo (n total= 50), visto que temos a amostra de produtos suficientes para a execução e considerando também que o valor obtido no cálculo amostral é um número mínimo necessário para a pesquisa.

4.2.2 Estudo Piloto

Esse estudo piloto foi realizado com 10 participantes selecionadas que estavam dentro dos critérios de inclusão e exclusão. Esta etapa foi importante para validar logística de recrutamento dos participantes, identificar problemas potenciais e ajustar os instrumentos de coleta de dados. Todas as participantes desse estudo foram acompanhadas por uma médica prescritora de cannabis medicinal, por telemedicina.

4.2.3 Critérios de Elegibilidade:

Para inclusão na pesquisa	Para exclusão da pesquisa
1 - Pacientes com idade mínima de 18 anos e capazes de entender as questões aplicadas nos testes selecionados para a pesquisa. 2 - Pacientes dentados totais ou parciais com ausência de no máximo dois (2) dentes por hemiarco ou reabilitados por próteses fixas. 3 - Presença de DTM de acordo com o Eixo I (DC/TMD) (Schiffman et al., 2014), com dor muscular há mais de 3 meses. 4 - Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).	1 - Pacientes portadores de próteses totais. 2 - Más oclusões dentárias e/ou diferença entre relação central e máxima intercuspidação maior que 5 mm, overjet e overbite acima de 6 milímetros, e mordida cruzada anterior ou unilateral. 3 - História prévia de cirurgia na ATM. 4 - Presença de cefaleias primárias, neuralgia trigeminal, tumores, doenças neurológicas. 5 - Alergia à formulação utilizada no estudo. 6 - Histórico pessoal ou familiar de transtorno psicótico. 7 - Uso recente (últimos 3 meses) produto à base de cannabis (Termo de Responsabilidade presente no Anexo III). 8 - Trabalho que exija testes toxicológicos. 9 - Gravidez ou lactação.

4.2.4 Recrutamento da Amostra

Participaram desse estudo, pacientes com dor crônica orofacial muscular, recrutados da clínica do Núcleo de Diagnóstico e Tratamento das DTMs da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA/UNESP), diagnosticados, por examinador experiente com base no DC/TMD (Schiffman et al., 2014), submetidos à anamnese, exame físico para avaliação do sistema estomatognático e dos critérios de elegibilidade para o estudo. É importante ressaltar que, após assinatura do TCLE pelos pacientes, todos fizeram as avaliações de base antes de iniciar o tratamento com o placebo ou OCFE.

4.2.5 Randomização da Amostra

Após o recrutamento, foi realizada a randomização com as 10 participantes selecionadas. A randomização foi feita utilizando-se o True Random Number Service, desenvolvido pela Escola de Ciência da Computação e Estatística em Dublin, na Irlanda, e disponível pelo endereço eletrônico: www.random.org. O modo gerador de sequências utilizado pelo investigador principal produziu 50 códigos alfanuméricos aleatórios, compostos por três dígitos cada, que foram entregues a um pesquisador não cego, para entregar dos frascos individuais, contendo apenas o código gerado pelo programa. Todos os pesquisadores da pesquisa, que tiveram contato direto com os pacientes, estavam cegos para o tratamento fornecido, exceto o pesquisador que entregou os produtos aos participantes da pesquisa. A codificação para os participantes e produtos utilizados (OCFE ou placebo) foi mantida em total sigilo e apenas ao final do estudo foi retirado o cegamento. A randomização dos pacientes foi feita juntamente com a estratificação por gravidade de DTM muscular (moderada ou severa), garantido uma distribuição semelhante entre os grupos.

4.3 Cegamento

Um pesquisador não cego, ficou responsável pela entrega dos frascos aos participantes, contendo apenas o código gerado pelo programa. Todos os pesquisadores da pesquisa, que tiveram contato direto com os pacientes, estavam cegos para o tratamento fornecido, exceto o pesquisador que entregou os produtos a eles. A codificação para participantes e produtos utilizados (OCFE ou placebo) foi mantida em total sigilo e apenas ao final do estudo foi retirado o cegamento.

4.4 Produto teste

O óleo de Cannabis full spectrum (OCFE) e o placebo foram produzidos e doados pela Associação Terapêutica Cannabis Medicinal Flor da Vida, em Franca/SP, para o desenvolvimento do estudo.

O OCFE utilizado em todo o ensaio clínico tinha uma concentração de 15% e foi do mesmo lote, a fim de garantir as mesmas características

fitoquímicas e farmacobotânicas durante a produção do extrato (Silva et al., 2022). Os frascos foram identificados apenas com um código e apenas o pesquisador responsável pela randomização, que entregou os produtos, conhecia esses códigos e os manteve em sigilo até o final da pesquisa. O perfil fitoquímico, para análise dos fitocanabinoides presentes no lote do OCFE utilizado nesse estudo, está descrito em laudo fornecido pela Associação Flor da Vida em parceria com a Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis (SBEC) (ANEXO VI).

4.5 Aplicação do protocolo Clínico

A pesquisa foi realizada no período entre março e agosto de 2024. Inicialmente, todos os indivíduos selecionados responderam um questionário de anamnese inicial, contendo dados sociodemográfico, hábitos de vida relacionados à saúde, histórico de doenças e cirurgias prévias, comorbidades e doenças crônicas, além de histórico pessoal e familiar de doenças psiquiátricas, especialmente relacionadas à estresse e ansiedade, além de tratamentos já realizados ou em uso no momento, para ansiedade (Apêndice I), além de instrumentos para avaliar nível de ansiedade e humor. Foram aferidos sinais vitais (pressão arterial, frequência de pulso, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura a pele) como parte da avaliação da ansiedade. Todos os pacientes receberam orientações sobre a posologia, forma de tratamento, melhor horário para administrar os produtos, possíveis interações medicamentosas e/ou qualquer outra dúvida relacionada ao desenvolvimento da pesquisa.

Após aplicação dos testes e exames iniciais, receberam orientações sobre os produtos e foram sanadas todas as dúvidas, as 10 participantes foram divididas em 02 grupos. Um grupo com 05 pacientes recebeu o placebo à base de triglicerídeo de cadeia média (MCT), sendo esse grupo chamado de Grupo Controle/Placebo e o outro grupo recebeu OCFE, sendo esse grupo chamado de Grupo Experimental/Tratado. É importante ressaltar que, em nenhum momento, os participantes deixaram de usar seus medicamentos convencionais, caso os estejam utilizando, para iniciar o tratamento com o placebo ou OCFE, ou seja, o produto em teste (placebo ou OCFE) foi apenas adicionado ao esquema terapêutico já usado por eles e, só após a melhora do quadro, foi

avaliada a possibilidade de alteração desse esquema terapêutico pelos médicos responsáveis por essa pesquisa.

O placebo e OCFE foram produzidos e doados pela Associação Flor da Vida durante todo desenvolvimento do estudo. Todos os pacientes dessa pesquisa se associaram gratuitamente à Associação Flor da Vida para recebimento dos produtos, sem nenhum custo e ao final, em caso de obtenção do desfecho primário desse estudo, a Associação traz como benefício aos participantes, que ficaram no grupo placebo, o recebimento do OCFE pelo mesmo período da pesquisa (02 meses). A Associação Flor da Vida possui autorização judicial para produzir e fornecer o OCFE para seus associados (ANEXO IV). Do mesmo modo, a Associação Flor da Vida compromete-se em fornecer gratuitamente o OCFE para todos os participantes dessa pesquisa por 01 ano.

Todas as participantes, na primeira consulta com o Médico e o cirurgião-Dentista (pesquisadoras do estudo), receberam o frasco escuro e não translúcido, com gotejador próprio, e todas as orientações sobre o uso e armazenamento do produto, além das questões legais ao transportá-lo, fazendo-se necessário, levar junto a receita médica, que é prescrita nesta consulta, e do TCLE assinado pelo pesquisador. As participantes foram orientadas a tomar os produtos após as principais refeições, almoço e jantar, e caso façam uso de algum outro medicamento, que ele seja administrado com intervalo de, no mínimo, uma hora antes ou após o uso do placebo ou OCFE.

Após iniciarem o uso do OCFE ou placebo, os participantes foram avaliados por cirurgiões-dentistas semanalmente para análise de evolução e controle de efeitos adversos. A cada três dias, eram avaliados por um médico-pesquisador, por telemedicina, para ajuste da dose a cada três dias, até que chegassem à dose adequada (redução ou ausência de dor relacionada à DTM) e não houvesse relato de efeitos adversos importantes ou que atingissem a dose máxima estabelecida para esse trabalho (150 mg/dia ou 20 gotas/dia). Então, eram orientadas a manter a dose até o final da pesquisa. Caso houvesse algum efeito indesejado com o aumento da dose, eram orientadas a reduzir para a dose anterior. As participantes iniciaram a pesquisa com uma dose mínima de 15 mg/dia (correspondendo a 02 gotas/dia), podendo chegar a uma dose máxima de 150 mg/dia (correspondendo a 20 gotas/dia) (descrito na Tabela 1).

As participantes foram instruídas a registrar a dose administrada total e solicitadas a suspender outras formas de tratamento das DTMs que estivessem realizando, como o uso de placa oclusal estabilizadora e fisioterapia, exceto o uso de medicação para controle da dor (automedicação). Também foram orientadas a suspender a medicação imediatamente em caso de suspeita de gestação.

Tabela 1 - Tabela de administração das doses do Óleo de *Cannabis full spectrum* (OCFE), iniciando com a dose mínima do OCFE de 15 mg/dia até uma dose máxima de 150 mg/dia e suas respectivas quantidades de THC e CBD por dose utilizada.

Dias	Quantidade de gotas/dia	Dose do Extrato (mg/dia)	Quantidade THC* (mg/dia)	Quantidade CBD* (mg/dia)
1º dia	2	15	3,3	3,1
4º dia	4	30	6,6	6,3
7º dia	6	45	9,9	9,4
10º dia	8	60	13,2	12,6
13º dia	10	75	16,5	15,7
16º dia	12	90	19,8	18,9
19º dia	14	105	23,1	22,05
22º dia	16	120	26,4	25,2
25º dia	18	135	29,7	28,3
28º dia	20	150	33,0	31,5

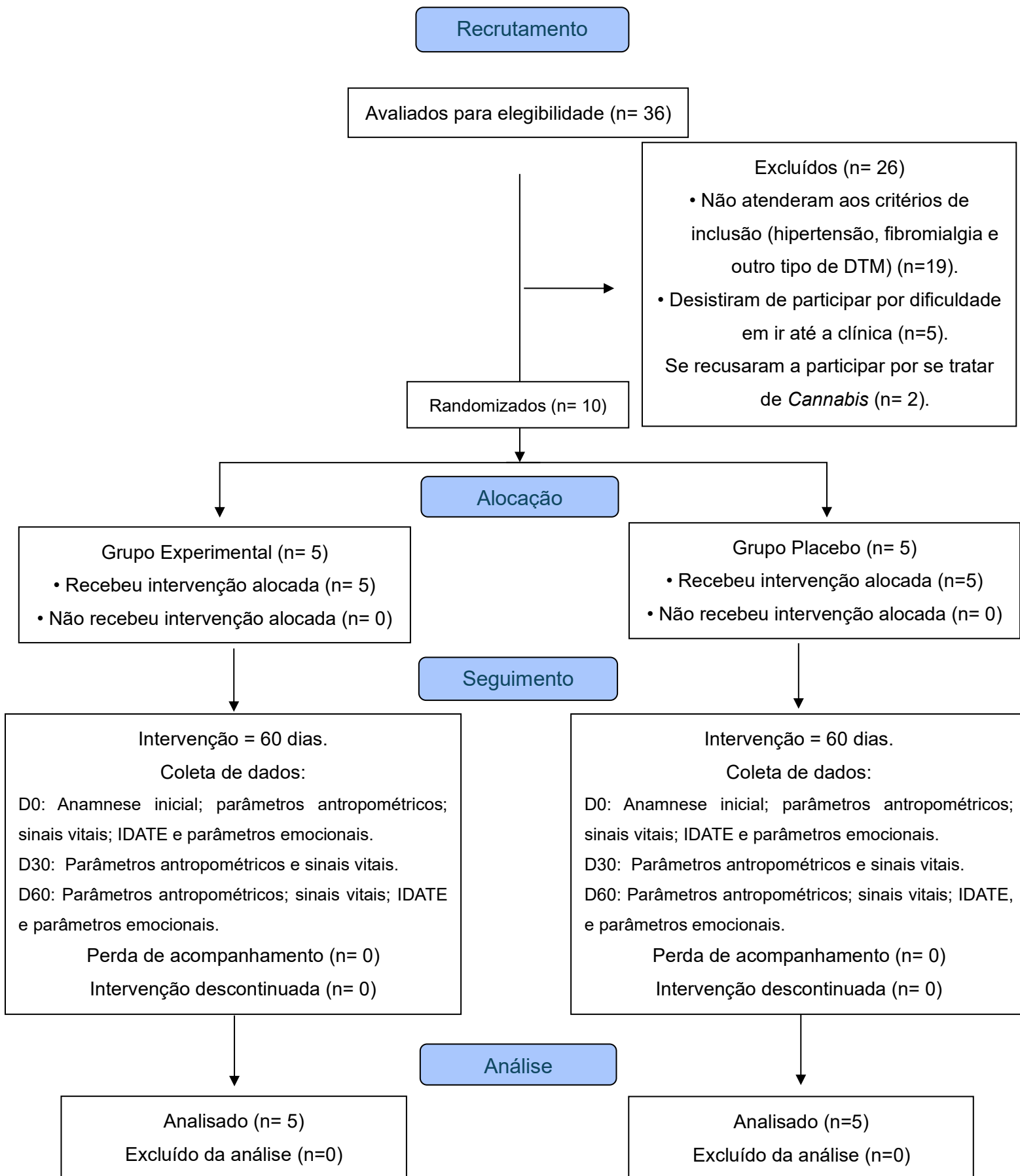
* Quantidade de THC e CBD baseada na análise fitoquímica do Laboratório Dall Phytolab, que mostrou uma porcentagem de 22,49% de THC e 21,28% de CBD no OCFE.

Com o objetivo de acompanhar possíveis efeitos adversos do tratamento, as pacientes foram orientadas a preencherem semanalmente um questionário online (Google Formulário) que incluía a pergunta "Tem sofrido algum efeito secundário do uso medicinal da cannabis presente nesta lista?". Esse questionário (ANEXO V) era composto por uma lista de possíveis efeitos secundários, além das opções "outros" ou "nenhum" (Abelev et al., 2022). Os pacientes que autorrelatarem algum evento adverso, foram acompanhados pela médica-pesquisadora para avaliar o tipo de evento adverso, a relação com o tratamento em estudo e a gravidade do mesmo e tiveram todo suporte necessário.

Após os 60 dias de utilização do placebo/OCFE, todos os exames laboratoriais, clínicos e aplicação dos instrumentos avaliativos, realizados no

início da pesquisa, foram repetidos. Um resumo do protocolo clínico está apresentado no fluxograma a seguir, conforme os padrões CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma CONSORT 2010



4.6 Avaliação antropométrica

Estresse e ansiedade podem afetar o apetite, gerando aumento ou redução de peso, conforme o perfil de cada indivíduo (Sena, et. al., 2015). Portanto, no presente estudo foram avaliados os seguintes parâmetros antropométricos:

- Peso, foi medido com balança digital com capacidade para 150 Kg, devidamente calibrada, sem sapatos e em posição ereta.
- Altura, foi avaliada com uso de um estadiômetro, graduado em centímetros com esquadro móvel para posicionamento sobre a cabeça. Foram tomadas três medidas consecutivas, pedindo que o participante se afaste e volte a posição correta, sem sapatos ou adereços no cabelo, levantar a cabeça virada para frente em linha reta com os calcanhares juntos e encostados na parede ou na parte inferior da haste de medição, as nádegas tocando a parede e sua respiração em um ritmo relaxado.
- O Índice e Massa Corporal (IMC) ou Índice de Quetelet, foi calculado através a relação peso/altura do indivíduo com a massa corporal expressa em quilogramas e a estatura, em metros quadrados. O IMC foi classificado conforme os parâmetros propostos pela World Health Organization (WHO, 1998).
- Circunferência da cintura foi medida com uma fita métrica inelástica.

4.7 Avaliação dos sinais vitais.

A função autonômica sofre influência direta de estados de ansiedade, portanto, foram usados marcadores neurobiológicos do sistema nervoso autônomo (Blase et al., 2021) para avaliação complementar dos níveis de ansiedade nos participantes do estudo.

- Pressão arterial, foi aferida manualmente com uso de esfigmomanômetro devidamente calibrado.
- Frequência cardíaca, foi aferida manualmente, durante um minuto, com uso de estetoscópio e relógio com cronômetro.
- Frequência de pulso, foi aferida por um oxímetro de pulso de dedo.
- Frequência respiratória, foi aferida manualmente, durante um minuto, com uso de estetoscópio e relógio com cronômetro.
- Temperatura da pele, foi aferida com termômetro digital.

4.8 Avaliação da ansiedade

O inventário de ansiedade traço e estado (IDATE) (ANEXO VII) é um dos instrumentos mais utilizados para quantificar componentes subjetivos relacionados à ansiedade. Desenvolvido por Spielberger, Gorsuch e Lushene (1970) e traduzido e adaptado para o Brasil por + (Biaggio & Natalício 1979), o IDATE apresenta uma escala que avalia a ansiedade enquanto estado (IDATE-E) e outra que acessa a ansiedade enquanto traço (IDATE-T). Enquanto o estado de ansiedade reflete uma reação transitória diretamente relacionada a uma situação de adversidade que se apresenta em dado momento, o traço de ansiedade refere-se a um aspecto mais estável relacionado à propensão do indivíduo lidar com maior ou menor ansiedade ao longo de sua vida (Fioravanti et al., 2006).

Cada situação (estado e traço) possui 20 itens com pontuação de 1 a 4 em cada um deles. O escore de cada escala pode variar de 20 a 80. A classificação da ansiedade conforme a pontuação alcançada é: baixo nível de ansiedade entre 20-30, médio nível de ansiedade em 31-49 e alto nível de ansiedade acima de 50 (Barros et al., 2011).

4.9 Avaliação de parâmetros emocionais

Para avaliar os efeitos no estado emocional, um questionário (ANEXO VIII) foi aplicado, conforme estudo anterior, usando oito termos relacionados aos possíveis efeitos da *Cannabis sativa* L.: ansiedade, calma, fome, hilaridade, fadiga, apatia, energia e olho pesado. Foi questionado para cada termo, se está ausente, pouco presente ou muito presente (Gulluni et al., 2018).

4.10 Análise in silico

Docking Molecular

A simulação de *Docking* molecular foi utilizada para investigar os possíveis mecanismos que venham a contribuir com a ação ansiolítica dos compostos Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD) através da afinidade de ligação destes com os alvos a seguir: Receptor Canabinoide do Tipo 01 (CB1) em complexo com o agonista AM11542 (PDB: 5XRA), com resolução de 2.80Å e obtida pelo método de Difração de raios-X (Hua et al., 2017);

Receptor Canabinoide do Tipo 02 (CB2) em complexo com o agonista (PDB: 6KPC), com resolução de 3.20Å e obtida pelo método de Difração de raios-X (Hua et al., 2020); Receptor de Serotonina 1A (5HT1-A) em complexo com a Buspirona (PDB: 8FYX), com resolução de 2.62Å e obtida pelo método de Microscopia eletrônica (Warren et al., 2024); Receptor acoplado a Proteína G-55, refere-se a um modelo obtido na Plataforma Alpha Fold Protein Structure Data Base (<https://alphafold.com/>, Acesso em: 14 de julho de 2024) sob o código: AF-Q9Y2T6-F1-model, obtido a partir da sequência primária oriunda da base de dados UniProt (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q9Y2T6/entry>, acesso em: 14 de julho de 2024), sob código: Q9Y2T6, sendo utilizado como composto controle o antagonista CID16020046 (Brown et al., 2018).

Com exceção dos receptores TRPV1 e GPR55, as demais estruturas 3D das proteínas em estudo, foram obtidas do Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) (Acesso em: 24 de Maio de 2024).

Previamente ao início da simulação computacional foi realizado o desenho das estruturas químicas dos compostos no Software Marvin Sketch v.23.10, ChemAxon (<https://chemaxon.com/marvin>) e em seguida foi realizada a padronização das estruturas químicas em 3D e minimização da energia dos compostos pelos métodos de mecânica molecular e pelo método semi-empírico Austin Model 1 (AM1) por meio do software Spartan 14, WaveFunction (<https://www.wavefun.com/>).

Para as proteínas obtidas na Plataforma Alpha Fold Protein Structure Data Base (<https://alphafold.com/>, Acesso em: 14 de julho de 2024). O preparo dessas estruturas 3D foi realizado previamente com a visualização e conferência da estrutura 3D no software PyMol 2.0, Schrödinger, LLC (2016), a fim de verificar a integridade da estrutura. Hidrogênios ausentes foram adicionados com a ferramenta PyRX (Dallykan; Olson, 2015). Posteriormente, a proteína foi submetida a uma minimização de energia utilizando o GROMACS 2022.4 (DER SPOEL et al., 2021), com o campo de força AMBER99SB-ILDN (Lindorff-Larsen et al., 2010), para relaxar possíveis tensões estruturais. Foram realizados 2000 passos de minimização com o método de gradiente conjugado, mantendo a estrutura principal fixa para preservar a conformação nativa.

Todas as moléculas de água foram removidas da estrutura cristalina, em seguida foi criado um “*template*” entre a enzima e o ligante co-cristalizado, com

a finalidade de demarcar o sítio ativo da macromolécula, sendo prosseguido o procedimento com a inserção da molécula teste, e por fim realizada a simulação de *Docking molecular*. O desvio quadrático médio *Root Mean Square Deviation* (RMSD) foi calculado a partir das poses, indicando o grau de confiabilidade do ajuste. O RMSD fornece o modo de conexão próximo à estrutura experimental e é considerado bem-sucedido se o valor for inferior a 2,0 Å.

O *software* Molegro Virtual Docker v.6.0.1 (MVD) (CLC, Bio Compay (2019); Molexus (2019)) foi utilizado com os parâmetros predefinidos no mesmo software. O ligante complexado foi usado para definir o sítio ativo. Em seguida, os compostos foram inseridos, para analisar a estabilidade do sistema através das interações identificadas com o sítio ativo das enzimas, tomando como referência o valor energético do MolDock Score (Thomsen; Christensen, 2006). O algoritmo MolDock SE (Simplex Evolution) foi usado com os seguintes parâmetros: Um total de 30 execuções com um máximo de 3.000 interações usando uma população de 50 indivíduos, 2.000 etapas de minimização para cada resíduo flexível e 2.000 etapas de minimização global por simulação. A função de pontuação MolDock Score (GRID) foi usada para calcular os valores de energia de encaixe. Um GRID foi fixado em 0,3 Å e a esfera de busca foi fixada em 15 Å de raio. Para a análise da energia do ligante, foram avaliadas as interações eletrostáticas internas, ligações de hidrogênio internas e torções sp²-sp² (Thomsen; Christensen, 2006).

4.11 Análise estatística.

Todos os desfechos foram analisados para avaliação da distribuição de normalidade dos dados a partir do teste de Shapiro-Wilk. Na sequência, análises estatísticas inferenciais adequadas para situações de pareamento e não pareamento foram conduzidas. Foi adotado nível de significância de 5%. Os dados coletados foram analisados usando o software GraphPad Prism, versão 8.4.2

5 RESULTADOS

O óleo de *Cannabis* full spectrum (OCFE) utilizado neste estudo foi produzido pela Associação Terapêutica Cannabis Medicinal Flor da Vida e

analisado pelo Laboratório Dall Phytolab, que realizou a determinação do teor de canabinoides por HPLC. Os resultados mostraram uma concentração aproximada de 1:1 nas proporções de THC/CBD (THC: 22,49% / CBD: 21,28%).

A amostra do presente estudo foi composta por 10 participantes do sexo feminino com idades entre 26 e 53 anos (média = 37 anos), distribuídas de forma randômica em dois grupos, experimental e placebo, com cinco participantes em cada um deles.

No grupo experimental foi possível observar ausência de dor em 60% e redução de dor intensa para leve em 40% das pacientes. A dose média foi de 10,4 gotas/dia do OCFE. No grupo placebo 60% das participantes relataram dor intensa no final da intervenção (D60), tomando a dose máxima adotada para o estudo (20 gotas/dia), enquanto, 40% delas relataram ausência de dor. A média de gotas administradas nesse grupo foi igual a 16 gotas/dia (Tabela 2).

As medidas antropométricas e sinais vitais foram aferidas e controladas durante o experimento, nas 10 participantes da pesquisa. Foram coletadas em três momentos diferentes: baseline, trigésimo dia de experimento (D30) e sexagésimo e último dia de intervenção (D60), com exceção da altura, que foi aferida apenas antes de iniciar (baseline).

Parâmetros antropométricos e sinais vitais não sofreram alterações significativas entre os grupos em nenhum dos momentos em que foram coletados esses dados durante o experimento. Esses parâmetros também não variaram em função do tempo, em cada grupo. Os achados para efeito dos tratamentos nos parâmetros antropométricos e sinais vitais estão expressos, respectivamente, nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 2. Relação entre o efeito do tratamento com o óleo de *Cannabis* full spectrum (OCFE) em indivíduos com disfunção temporomandibular muscular sobre o nível de dor e a dose estabelecida após ajuste (média).

	Experimental		Placebo	
	Gotas/dia	Nível de dor	Gotas/dia	Nível de dor
	4	Leve	20	Intensa
	10	Leve	20	Intensa
	10	Ausente	20	Intensa
	10	Ausente	4	Ausente
	18	Ausente	16	Ausente
Média	10,4		16	

Tabela 3. Efeito do tratamento com o óleo de *Cannabis* full spectrum (OCFE) em indivíduos com disfunção temporomandibular muscular sobre os parâmetros antropométricos (média $\pm$ desvio-padrão).

		Grupo Experimental	Grupo Placebo	p- valor
Altura (cm)	Baseline	166 (0.05)	165 (0.06)	0.9171
	Baseline	67.22 ^{aA} (5.98)	70.28 ^{aA} (16.57)	0.7079
Peso (kg)	D30	67.84 ^{aA} (7.15)	76.33 ^{aA} (16.15)	0.3222
	D60	67.98 ^{aA} (7.30)	73.12 ^{aA} (18.04)	0.5712
	p - valor	> 0.05	> 0.05	
	Baseline	82.70 ^{aA} (6.05)	84.40 ^{aA} (8.05)	0.7158
CC (cm)	D30	82.60 ^{aA} (6.50)	86.00 ^{aA} (4.39)	0.4032
	D60	81.80 ^{aA} (7.79)	86.40 ^{aA} (10.11)	0.4437
	p - valor	> 0.05	> 0.05	
	Baseline	24.33 ^{aA} (2.67)	25.41 ^{aA} (4.79)	0.6699
IMC	D30	24.66 ^{aA} (2.90)	27.28 ^{aA} (4.97)	0.3534
	D60	24.70 ^{aA} (2.84)	26.48 ^{aA} (5.38)	0.5303
	p - valor	> 0.05	> 0.05	

CC - Circunferência da Cintura.

IMC - Índice de Massa Corporal.

Dados com distribuição paramétrica expressos em média.

Letras minúsculas diferentes na linha indicam diferença significativa, Teste T pareado.

Letras maiúsculas diferentes na coluna indicam diferença significativa, Teste ANOVA.

Tabela 4. Efeito do tratamento com o óleo de *Cannabis* full spectrum (OCFE) em indivíduos com disfunção temporomandibular muscular sobre os sinais vitais (média $\pm$ desvio-padrão).

		Grupo Experimental	Grupo Placebo	p - valor
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Baseline	122.0 ^{aA} (17.90)	120.0 ^{aA} (10.00)	0.8327
	D30	114.00 ^{aA} (15.17)	122.50 ^{aA} (15.00)	0.4290
	D60	116.00 ^{aA} (8.94)	116.00 ^{aA} (8.94)	>0.9999
	p – valor	0.3027	0.5225	
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	Baseline	72.00 ^{aA} (8.36)	68.00 ^{aA} (8.36)	0.4714
	D30	68.00 ^{aA} (10.95)	67.50 ^{aA} (9.57)	0.9448
	D60	74.00 ^{aA} (8.94)	72.00 ^{aA} (8.36)	0.7245
	p – valor	0.4572	0.3612	
Frequência Cardíaca (b/m)	Baseline	80.40 ^{aA} (16.38)	70.80 ^{aA} (9.98)	0.2956
	D30	76.60 ^{aA} (4.27)	77.25 ^{aA} (12.58)	0.9159
	D60	83.20 ^{aA} (13.57)	72.20 ^{aA} (6.49)	0.1408
	p – valor	0.6105	0.2617	
Frequência de Pulso (ppm)	Baseline	71.40 ^{aA} (14.88)	73.20 ^{aA} (9.47)	0.8252
	D30	76.20 ^{aA} (8.25)	72.50 ^{aA} (14.34)	0.6396
	D60	80.40 ^{aA} (14.59)	73.60 ^{aA} (7.89)	0.3861
	p – valor	0.5251	0.9042	
Frequência Respiratória (irpm)	Baseline	17.40 ^{aA} (4.15)	17.00 ^{aA} (3.46)	0.8729
	D30	16.80 ^{aA} (3.19)	19.00 ^{aA} (2.94)	0.3236
	D60	16.60 ^{aA} (2.60)	19.40 ^{aA} (2.88)	0.1458
	p – valor	0.8023	0.0689	
Temperatura Axilar (°C)	Baseline	36.42 ^{aA} (0.21)	36.26 ^{aA} (0.37)	0.4355
	D30	35.82 ^{aA} (0.71)	36.05 ^{aA} (0.67)	0.6396
	D60	36.04 ^{aA} (0.49)	36.14 ^{aA} (0.48)	0.7566
	p – valor	0.0567	0.5879	

Dados com distribuição paramétrica expressos em média.

Letras minúsculas diferentes na linha indicam diferença significativa, Teste T pareado.

Letras maiúsculas diferentes na coluna indicam diferença significativa, Teste ANOVA.

Os questionários IDATE-T e IDATE-E foram respondidos pelas participantes em dois momentos diferentes, antes de iniciar a intervenção (D0) e ao final (D60). Tanto para a análise entre os grupos nos dois momentos, como para comparar os dois momentos no mesmo grupo. Conforme a classificação da ansiedade, as participantes do grupo experimental, ao final do experimento, mantiveram os níveis de ansiedade que apresentaram no momento antes de iniciar. Enquanto, no grupo placebo foi observada redução no nível de ansiedade das participantes ($p < 0,02$). Esses dados estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Efeito do tratamento com o óleo de *Cannabis* full spectrum (OCFE) em indivíduos com disfunção temporomandibular muscular sobre o componente ansiedade (média $\pm$ desvio-padrão).

	IDATE - T			IDATE - E		
	Baseline	D60	p - valor	Baseline	D60	p - valor
Grupo Experimental	44,40 ^{aA} (12,14)	40,10 ^{aA} (12,00)	0,0686	40,80 ^{aA} (10,01)	41,80 ^{aA} (7,32)	0,1615
Grupo Placebo	58,20 ^{aA} (9,20)	45,00 ^{bA} (15,03)	0,0261	58,40 ^{aA} (8,56)	47,40 ^{aA} (18,90)	0,0972
P – valor	0,0773	0,5545		0,0844	0,5554	

Dados com distribuição paramétrica expressos em média.

Letras minúsculas diferentes na linha indicam diferença significativa, Teste T pareado.

Letras maiúsculas diferentes na coluna indicam diferença significativa, Teste T não pareado.

Para avaliar o estado emocional, oito parâmetros foram analisados, são eles: ansiedade, calma, sensação de fome, hilaridade, fadiga, apatia, disposição e olhos pesados. Ao final do experimento, foi possível observar diminuição da ansiedade autorrelatada em 40% das participantes do grupo experimental, enquanto no grupo placebo 100% das participantes mantiveram o nível de ansiedade inicial. Entre as pacientes do grupo experimental, 60% sentiam-se mais calmas após o uso do óleo de *Cannabis*, enquanto no grupo placebo não foi observada redução nesse parâmetro.

Em relação à sensação de fome, em ambos os grupos foi possível observar aumento em 40% das pacientes. Por outro lado, no grupo experimental, uma participante apresentou diminuição desse parâmetro. O nível de hilaridade diminuiu em 60% no grupo experimental e aumentou em 40% das participantes do grupo placebo. Ambos os grupos apresentaram redução da fadiga em 20% e da apatia em 80% das participantes. A disposição aumentou em 40% e 20% das

participantes do grupo experimental e placebo, respectivamente. Os resultados obtidos pela avaliação do estado emocional estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Efeito do tratamento com o óleo de *Cannabis* full spectrum (OCFE) em indivíduos com disfunção temporomandibular muscular sobre parâmetros emocionais.

Parâmetros emocionais	Comportamento	Grupo Experimental	Grupo Placebo
Ansiedade	Diminuiu	40% (n=2)	0% (n=0)
	Manteve	40% (n=2)	100% (n=5)
	Aumentou	20% (n=1)	0% (n=0)
Calma	Diminuiu	0% (n=0)	0% (n=0)
	Manteve	40% (n=2)	60% (n=3)
	Aumentou	60% (n=3)	40% (n=2)
Fome	Diminuiu	20% (n=1)	0% (n=0)
	Manteve	40% (n=2)	60% (n=3)
	Aumentou	40% (n=2)	40% (n=2)
Hilaridade	Diminuiu	60% (n=3)	0% (n=0)
	Manteve	40% (n=2)	60% (n=3)
	Aumentou	0% (n=0)	40% (n=2)
Fadiga	Diminuiu	20% (n=1)	20% (n=1)
	Manteve	60% (n=3)	80% (n=4)
	Aumentou	20% (n=1)	0% (n=0)
Apatia	Diminuiu	80% (n=4)	80% (n=4)
	Manteve	20% (n=1)	20% (n=1)
	Aumentou	0% (n=0)	0% (n=0)
Disposição	Diminuiu	0% (n=0)	0% (n=0)
	Manteve	60% (n=3)	80% (n=4)
	Aumentou	40% (n=2)	20% (n=1)
Olhos Pesados	Diminuiu	20% (n=1)	20% (n=1)
	Manteve	60% (n=3)	60% (n=3)
	Aumentou	20% (n=1)	20% (n=1)

Efeitos adversos estiveram presentes em ambos os grupos, porém com maior frequência e intensidade no grupo experimental (80%), quando comparado ao placebo (60%). Os efeitos relatados foram sonolência, tontura, boca seca,

lentidão de movimentos, sensação de fome, náusea, ardência na garganta e constipação. Sendo sonolência, o mais frequente. Esses resultados estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Efeitos adversos do tratamento com o óleo de *Cannabis* full spectrum (OCFE) em indivíduos com disfunção temporomandibular muscular.

	Ocorrência de efeitos adversos ao longo do tratamento.		Efeitos relatados
	Sim	Não	
Grupo Experimental	80% (n=4)	20% (n=1)	Sonolência (80%).
			Tontura (60%).
			Boca seca (60%).
			Lentidão de movimentos (40%).
			Fome (20%).
			Náusea (20%).
			Ardência na garganta (20%).
Grupo Placebo	60% (n=3)	40% (n=2)	Constipação (20%).
			Sonolência (40%).
			Tontura leve (20%).
			Náusea leve (20%).
			Dor epigástrica leve (20%).

As simulações de docking molecular estimam a energia de ligação dos complexos formados entre os ligantes e o alvo, no contexto do presente trabalho, esta simulação demonstra a afinidade dos compostos Tetrahidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD) com os alvos relacionados a atividade ansiolítica sendo que valores de energia de ligação mais negativos indicam uma maior afinidade. Previamente às simulações de docking molecular, foi realizado o redocking (Tabela 8), a fim de validar as enzimas em estudo, como também para demonstrar se o programa está gerando as poses corretamente. O redocking é determinado quantitativamente mediante os valores de RMSD (Root Mean Square Deviation), sendo largamente aceito como valor ideal que este seja até 2Å. A tabela 8 apresenta os principais alvos farmacológicos testados, os ligantes descritos no site do Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org/>) e valores de RMSD.

Tabela 8. Valores de Root Mean Square Deviation (RMSD) para as proteínas em estudo.

Alvo (Código PDB)	Ligante PDB (Código PDB)	RMSD
Receptor Canabinoide Tipo 1 (CB1) (PDB: 5XR1)	(6aR,10aR)-3-(8-bromanyl-2-methyl-octan-2-yl)-6,6,9-trimethyl-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol (8D3)	0.1577
Receptor Canabinoide Tipo 2 (CB2) (PDB: 6KPC)	7-[(6aR,9R,10aR)-1-Hydroxy-9-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-benzo[c]chromen-3-yl]-7-methyloctanenitrile	0.5260
GPR55	CID 16020046	Modelo Alpha Fold
Serotonin 1A (5-HT1A) (PDB: 8FYX)	Buspirona	0.1259

É possível perceber que os valores de RMSD obtidos estão de acordo com o limite preconizado, sendo todos inferiores a 2Å, validando o método em estudo. A seguir, na Tabela 9 é possível visualizar os valores de energia livre de ligação em kJ.mol^{-1} de acordo com a pontuação energética do algoritmo MolDock Score para os compostos THC e Canabidiol com os alvos em estudo.

Tabela 9. Valores de energia de ligação dos compostos com os alvos em estudo segundo a pontuação energética do algoritmo MolDock Score (kJ.mol⁻¹).

Alvos	THC	CBD	Lig PDB
Receptor Canabinoide Tipo 1 (CB1) (PDB: 5XR1)	-116.037	-94.8174	-114.071
Receptor Canabinoide Tipo 2 (CB2) (PDB: 6KPC)	-121.918	-104.34	-165.632
GPR55 (Alpha Fold Model)	-103.683	-115.425	-112.914
Serotonin 1A (5-HT1A) (PDB: 8FYX)	-123.399*	-105.96	-131.177

Legenda: Em negrito encontram-se destacados os compostos de menor energia de ligação quando comparado ao controle em estudo e em negrito e asterisco encontra-se destacado o composto que apresentou score de energia de ligação próximo ao controle positivo em estudo.

Os compostos em estudo apresentaram uma maior afinidade para os alvos Receptor Canabinoide Tipo 1 (CB1) (PDB: 5XR1), GPR55 (Alpha Fold Model) e Serotonin 1A (5-HT1A) (PDB: 8FYX), visto que estes demonstraram energias de ligação mais negativas ou muito próximas às métricas demonstradas pelo ligante do PDB, demonstrando uma alta afinidade, porém é importante salientar que os compostos interagiram com os todos os alvos em estudo, visto que foram observadas valores de energias negativas em todos os alvos.

Para o alvo Receptor Canabinoide Tipo 1 (CB1) (PDB: 5XR1), observou-se que o Composto THC foi o composto mais estável quando comparado aos demais, apresentado um valor de energia de ligação de -116.037 kJ.mol⁻¹, enquanto o CBD obteve métricas de -94.8174 kJ.mol⁻¹ e o ligante PDB correspondeu a -114.071 kJ.mol⁻¹. Isso demonstra que o complexo formado pelo composto THC com a receptor CB1 (PDB: 5XR1) é mais estável.

Em relação as interações moleculares ocorridas entre os compostos THC, CBD e ligante PDB com o alvo Receptor de canabinoide Tipo 1 (CB1) (PDB:

5XR1) (Figura 5), observou-se que os compostos em estudo apresentaram uma característica mais apolar com a predominância de interações hidrofóbicas, sendo esta, uma característica marcante deste receptor, visto que as interações observadas similares entre os três compostos corresponderam a: Phe 177e Phe 268, sendo ainda observados os resíduos Leu 193 e Phe 200 para o composto THC e Val 196 para os compostos THC e CBD. Vale salientar que os resíduos mencionados são resíduos chaves para o receptor e que caracterizam o sítio de ligação de compostos endocanabinoides no alvo RCB1 (HUA et al., 2017).

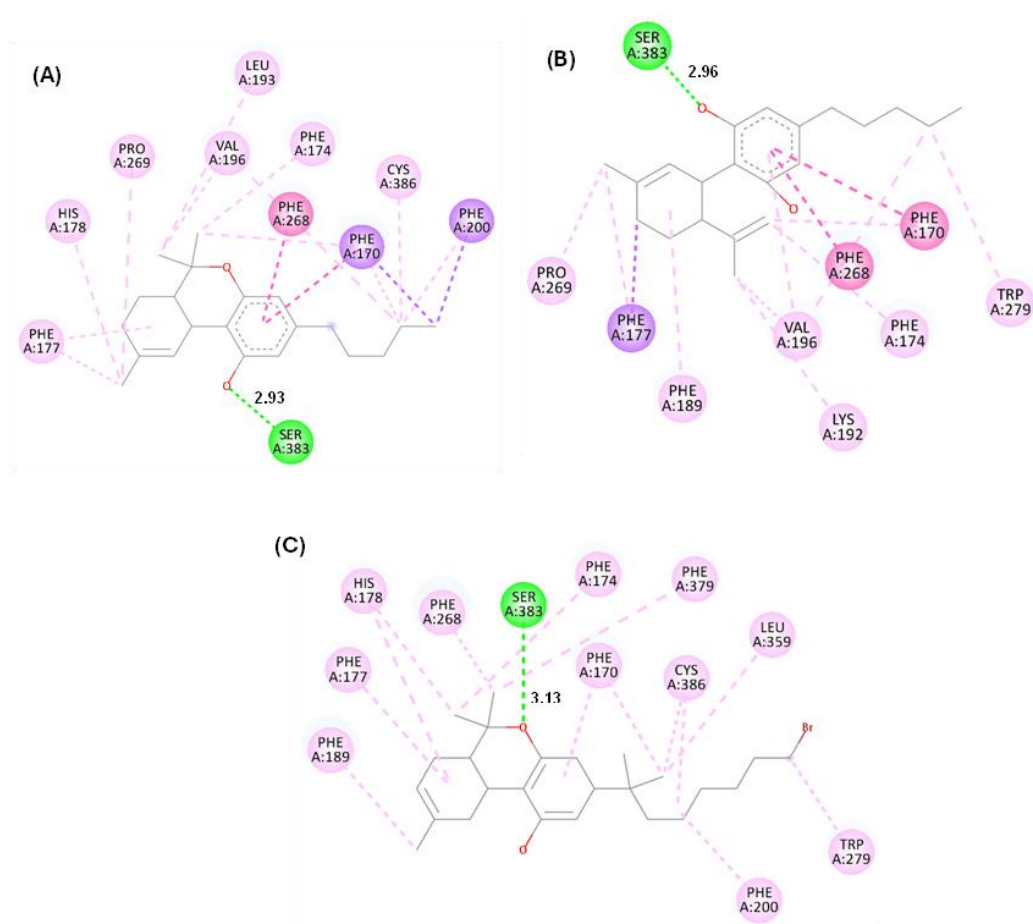


Figura 5. Interações moleculares em 2D ocorridas entre os compostos delta-9 THC (A), Canadibidiol (CBD) (B) e Ligante PDB (6aR,10aR)-3-(8-bromanyl-2-methyl-octan-2-yl)-6,6,9-trimethyl-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol com o alvo Receptor Canabinoide Tipo 1 (CB1) (PDB: 5XR1). Interações: Verde: Interação convencional de hidrogênio; Rosa claro: alkyl e Pi-alkyl; Rosa escuro: Pi-Pi T-shaped; Lilás: Pi-sigma. Resíduos: Phe: Fenilalanina, His: Histidina, Pro: Prolina, Val: Valina, Leu: Leucina, Cys: Cisteína, Ser: Serina, Lys: Lisina e Trp: Triptofano.

Para o alvo Receptor Canabinoide Tipo 2 (CB2) (PDB: 6KPC), foi observada uma maior afinidade demonstrada pelo ligante PDB correspondendo a valores de energia de ligação de $-165.632 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Os compostos em estudo apresentaram valores de energia de ligação negativos demonstrando que houve interação com o alvo, sendo estes correspondentes a $-121.918 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e -104.34 . A Figura 6 demonstra as interações ocorridas entre os complexos formados pelos compostos THC, CBD e o Receptor Canabinoide Tipo 2 (CB2) (PDB: 6KPC).

De forma semelhante ao Receptor canabinoide do Tipo I (CB1) foi visualizada a prevalência de características hidrofóbicas, devido a prevalência de interações apolares, sendo observado os resíduos Phe 183 e Ile 110, resíduos chaves na inibição do receptor (HUA et al., 2020).

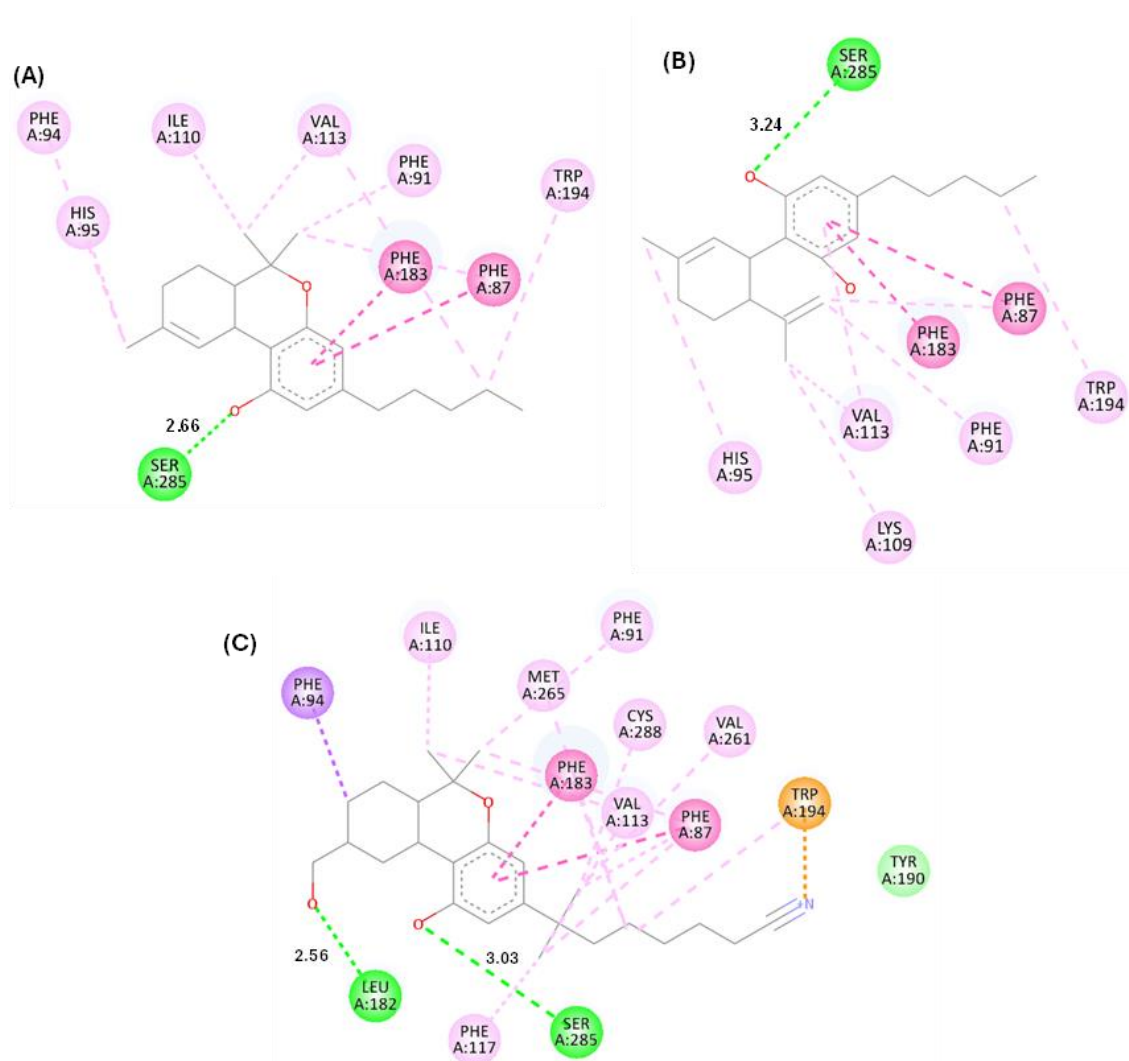


Figura 6. Interações moleculares em 2D ocorridas entre os compostos delta-9 THC (A), Canabidiol (CBD) (B) e Ligante PDB 7-[(6aR,9R,10aR)-1-Hydroxy-9-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-benzo[c]chromen-3-yl]-7-methyloctanenitrile (C) com o alvo Receptor Canabinoide Tipo 2 (CB1) (PDB: 6KPC). Interações: Verde: Interação convencional de hidrogênio; Rosa claro: alkyl e Pi-alkyl; Rosa escuro: Pi-Pi T-shaped; Lilás: Pi-sigma. Resíduos: Phe: Fenilalanina, His: Histidina, Pro: Prolina, Val: Valina, Leu: Leucina, Cys: Cisteína, Ser: Serina, Lys: Lisina e Trp: Triptofano.

Com relação ao alvo receptor GPR55, o canabidiol foi o composto que apresentou a menor energia de ligação $-115.425 \text{ kJ.mol}^{-1}$, sendo este o complexo de maior estabilidade. O composto controle CID16020046 foi o segundo complexo mais estável, apresentando valores de energia de ligação de $-112.914 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Já o composto THC apresentou valores de score de energia correspondentes a $-103.683 \text{ kJ.mol}^{-1}$. A Figura 7 demonstra as interações moleculares estabelecidas entre os compostos THC, CBD e CID16020046 com o alvo receptor GPR55. As interações moleculares observadas nesse receptor demonstram um caráter mais polar, também é importante mencionar que os três compostos apresentaram interações semelhantes, que corresponderam a interação do tipo ligação de hidrogênio formada pelos resíduos Arg 253 e Gln 271, como também as interações hidrofóbicas observadas por meio dos resíduos Met 172, His 170 e Phe 12, indicando que os compostos em estudo apresentam alta probabilidade de compartilhar o mesmo sítio de ligação.

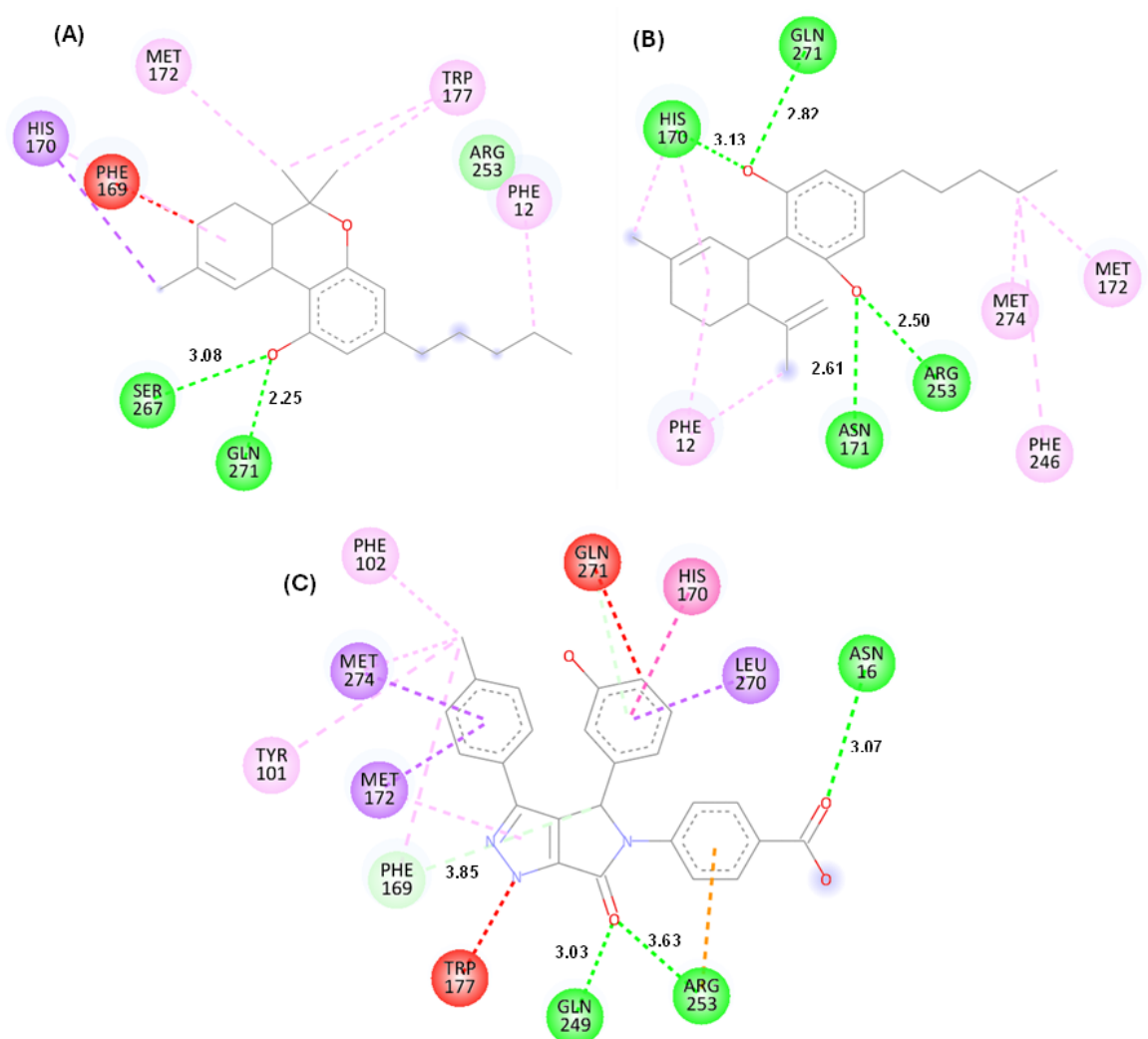


Figura 7. Interações moleculares em 2D ocorridas entre os compostos delta-9 THC (A), Canabidiol (CBD) (B) e composto controle (C) com o alvo Receptor GPR55. Interações: Verde: Interação convencional de hidrogênio; Rosa claro: alkyl e Pi-alkyl; Rosa escuro: Pi-Pi T-shaped; Vermelho: Interação não favorável; Verde claro: Van der Waals; Lilás: Pi-sigma. Resíduos: Met: Metionina, Trp: Triptofano, Arg: Arginina, Phe: Fenilalanina, Ser: Serina, Gln: Glutamina, His: Histidina, Asn: Asparagina, Tyr: Tirosina e Leu: Leucina.

Em relação ao alvo receptor de serotonina 5HT1A (PDB: 8FYX), novamente foi observada uma maior afinidade do ligante PDB a Buspirona com o valor de score estimado em $-131.177 \text{ kJ.mol}^{-1}$, porém o composto THC apresentou valores de energia de ligação bem próximos aos valores obtidos pelo composto controle, sendo este estimado em $-123.399 \text{ kJ. Mol}^{-1}$. É importante mencionar que o composto CBD também apresentou valores de energia de ligação negativos que equivaleram a $-105.96 \text{ kJ.mol}^{-1}$. A Figura 8 demonstra as

interações moleculares ocorridas entre os compostos THC, CBD e Buspirona com o alvo Receptor de Serotonina 5HT1A. O composto THC demonstrou interações importantes para a inibição da enzima, sendo estas correspondentes a: Phe 361, Tyr 390, sendo esta interação também visualizada no composto Canabidiol. Além disso, é importante mencionar que a interação hidrofóbica estabelecida pelo resíduo Val 117 foi observada os três compostos em estudo, indicando possivelmente que estes compostos compartilham o mesmo sítio de ação.

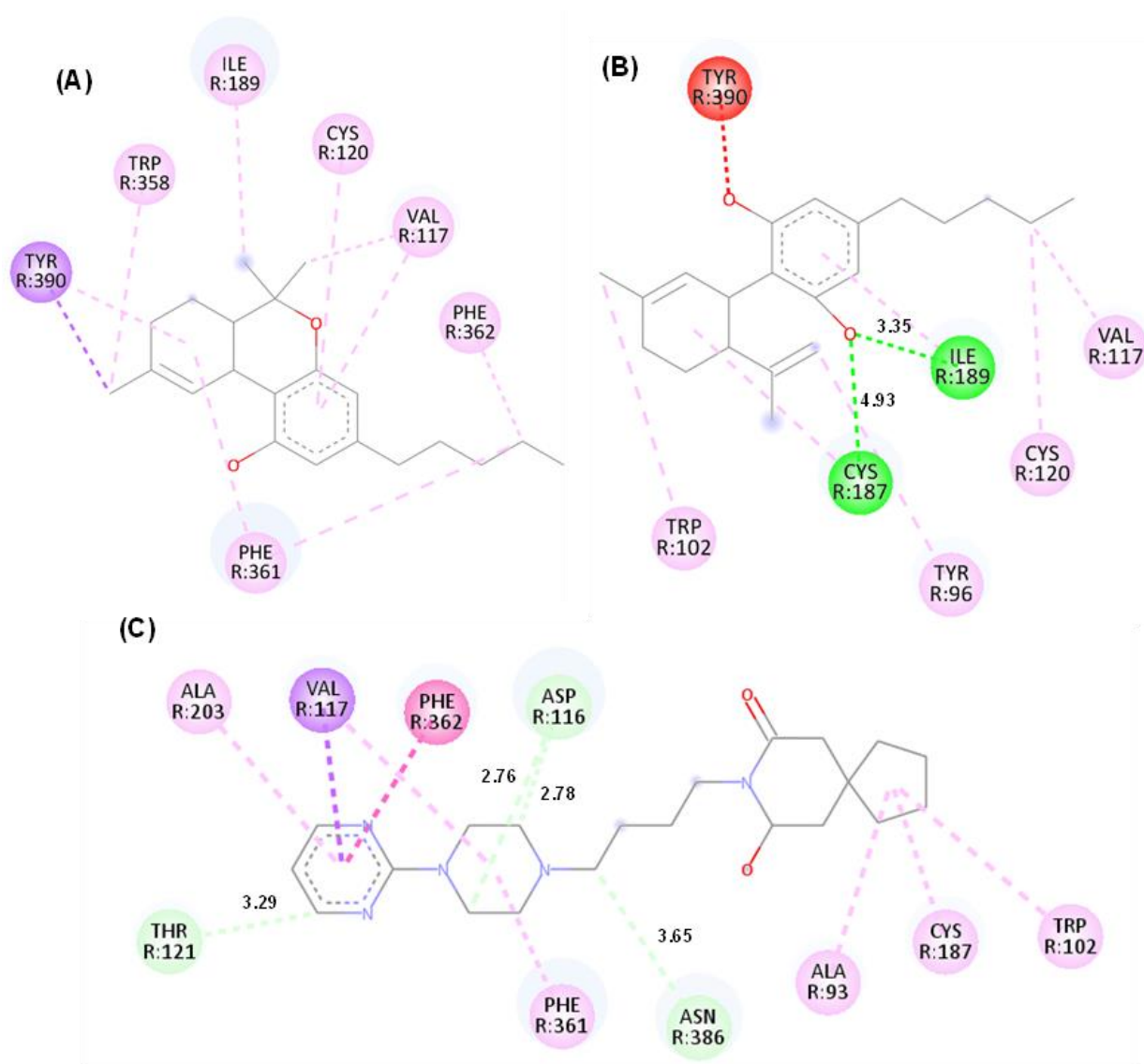


Figura 8. Interações moleculares em 2D ocorridas entre os compostos delta-9 THC (A), Canabidiol (CBD) (B) e o ligante do PDB Buspirona (C) com o alvo Receptor 5HT1a. Interações: Verde escuro: Interação convencional de hidrogênio; Rosa claro: alkyl e Pi-alkyl; Rosa escuro: Pi-Pi T-shaped; Lilás: Pi-sigma; Vermelho: Interação não favorável e Verde claro: Van der Waals. Resíduos: Tyr: Tirosina, Trp: Triptofano, Ile: Isoleucina, Cys:

Cisteína, Val: Valina, Phe: Fenilalanina, Thr: Treonina, Ala: Alanina, Asp: Ácido Aspártico e Asn: Asparagina.

6 DISCUSSÃO

A fim de testar a hipótese de que um óleo de cannabis full spectrum pode modular a ansiedade em pacientes portadores de dor orofacial decorrente de DTM, foi utilizado um óleo com alto teor de THC, quando comparado aos produtos derivados de *Cannabis* aprovados por agências reguladoras. Estudos prévios indicam que o THC está associado a efeitos analgésico, orexígeno e ansiolítico (Nephi, 2023). A análise fitoquímica indicou concentração semelhante de CBD, que pode ter contribuído para minimizar os efeitos indesejados (Chung, Fierro, Pessoa-Mahana, 2019; Peng et. al., 2022).

No ensaio clínico, que pode ser caracterizado como estudo piloto, observou-se distribuição paramétricas dos dados relacionados a todos os desfechos testados, indicando homogeneidade dos grupos e permitindo comparação entre eles.

O nível de dor foi classificado em ausente, leve, moderado e intenso, conforme relatos das pacientes durante o ajuste da dose e esses dados apontam para um potencial efeito analgésico do óleo testado. Uma dose de até 50% da proposta como máxima foi suficiente para eliminar a dor ou deixá-la leve em 80% das participantes. Enquanto, no grupo placebo a dose máxima foi usada em 60% das integrantes sem interferir no nível de dor. Considerando que evidências apoiam o uso de produtos derivados de *Cannabis* no alívio da dor inflamatória e neuropática crônica (Grossman, Bronzeado, Gadiwalla, 2021), o presente estudo indica que canabinoides nas concentrações presentes no OCFE podem ser eficazes, também, no tratamento da dor orofacial associada à DTM. Mais pesquisas são necessárias para explorar e fundamentar o papel terapêutico dos canabinoides na dor orofacial.

Não foi observado ganho de peso entre as pessoas que usaram o OCFE. Esse resultado por ser justificado pelo possível equilíbrio entre os efeitos do THC e do CBD, sustentado pelo efeito comitiva ou entourage (Russo, 2011), nesse caso, em função do equilíbrio entre ação orexígena do THC através da ativação do RCB1 e a ação anorexígena do CBD, por seu efeito agonista inverso do

receptor CB1 (Peng et. al., 2022), evidenciado em um dos poucos estudos in sílico realizados com fitocanabinoides (Chung, Fierro, Pessoa-Mahana, 2019).

Estudo prévio com culturas primárias de adipócitos, indicou que a ativação específica do RCB1 pode estar associada a lipogênese (Cota et al., 2003). Além disso, estudos com roedores apontam para uma importante relação entre receptores canabinoides e dois importantes hormônios que regulam o apetite e metabolismo de nutrientes, a grelina e a leptina (Di Marzo et. al., 2001; Kola et. al., 2008). Esses achados sugerem que o tratamento com extratos de *Cannabis* com proporções semelhantes entre os principais canabinoide pode ser promissor para tratar pacientes com dor crônica que não desejam ganhar peso (Valente, Lopes, Matheus, 2024).

Entre os participantes deste estudo, 9 apresentaram nível moderado a alto de ansiedade, conforme o IDATE e apenas um participante tinha nível leve, no início do experimento. Não foi possível observar diferença significativa para os desfechos de ansiedade (IDATE – T e IDATE – E) entre as pessoas que usaram o OCFE. Isso pode ser explicado pela composição química do produto.

Um estudo controlado por placebo envolvendo 26 usuários saudáveis de cannabis recreativa, testou os efeitos da vaporização, em um único dia, de variedades de cannabis com predominância de THC (THC 22% e CBD < 1%), predominância de CBD (THC < 1% e CBD 9%) e placebo (< 0,2% de conteúdo total de canabinóides) na ansiedade, avaliada com o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Tanto o THC quanto o THC/CBD aumentaram significativamente a ansiedade-estado em comparação com o placebo. Sendo que o nível de ansiedade após o THC / CBD foi significativamente menor quando comparado ao THC sozinho, indicando, assim como no presente estudo, que o CBD em proporções semelhantes, é capaz de modular a ansiedade induzida pelo THC (Hutten et al., 2022).

Uma das principais razões médicas para o consumo de *Cannabis* é o alívio da ansiedade, embora as respostas ansiogênicas também sejam frequentemente relatadas após o consumo. As evidências indicam que doses elevadas de THC induzem ansiedade em seres humanos e roedores. Por outro lado, o CBD ou doses baixas a moderadas de THC podem aliviar o comportamento relacionado à ansiedade. Essa complexa função modulatória do sistema endocanabinoide na ansiedade precisa ser cuidadosamente

compreendido para permitir uma modulação eficiente na prática clínica (Van Ameringen et. al., 2020).

O potencial ansiolítico do THC guarda relação com a interação com os receptores CB1 e 5HT1A, além do potencial de modulação de neurotransmissores como serotonina, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) Outros receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e canais iônicos, entre eles, RCB2, GPR55 e TRPV1 também são alvos do THC, ficando evidente o potencial polifarmacológico desse canabinoide que sinaliza os possíveis benefícios terapêuticos específicos com a modulação seletiva desses receptores, permitindo melhor manejo das ações terapêuticas e controle dos efeitos adversos associados ao THC (Nephi et. al., 2023).

Apesar de observarmos no docking molecular, maior afinidade do receptor 5HT1A com o THC quando comparado ao CBD, indicando um possível mecanismo de ação do THC na modulação da ansiedade, o composto formado com o CBD também apresentou valores de energia de ligação negativos, indicando afinidade e embasando a interação importante do CBD com esse receptor que têm sido citada como uma das principais vias de ação ansiolítica desse canabinoide (García-Gutiérrez et. al., 2020). Além desse mecanismo, outra ação do CBD é a modulação do SEC, inibindo a ação da FAAH, enzima que metaboliza a anandamida em compostos inativos, bem como a recaptação de anandamida, levando ao aumento nos níveis desse endocanabinoide e consequentemente, dos seus efeitos relaxantes e ansiolíticos (Lessa et al., 2016).

THC apresentou energia de ligação com o RCB1 mais negativa que o próprio ligante padrão usado para o docking, essa relação já é bem conhecida e pode ser mais uma via de ação ansiolítica deste canabinoide. A inibição do RCB1 pode precipitar sintomas depressivos e transtornos de ansiedade (Moreira, Grieb, Lutz, 2009), indicando seu envolvimento na modulação das respostas emocionais.

Houve redução significativa ($p < 0.02$) no nível de ansiedade, conforme o questionário IDATE-T, no grupo placebo, indicando o impacto positivo do cuidado na qualidade de vida emocional de pacientes que sofrem com dores intensas de forma crônica. Essa diferença provavelmente seja consequência do “efeito placebo”.

O uso do placebo constitui uma ferramenta de pesquisa para elucidar a verdadeira eficácia e mecanismo de ação de medicamentos "reais". Na década de 1940, Henry K. Beecher raciocinou sobre o tamanho "efeito placebo" e realizou os primeiros ensaios clínicos controlados por placebo. Em 1980, o editor do *Handbook of Experimental Pharmacology*, afirma no prefácio que "a única droga psicoativa real é o placebo: ele age diretamente na psique". Nesse contexto, a percepção de estar sendo cuidada e a esperança de um tratamento que traga alívio, são fatores capazes de levar à melhora dos sintomas de ansiedade de forma independente da intervenção farmacológica (Gauer, Semidey, 2015; Enck e Klosterhalfen, 2019).

Entre os principais fatores que determinam o efeito placebo em ensaios de medicamentos estão as contribuições do paciente, do médico examinador, o papel da doença e as características do desenho do estudo. No presente estudo, em relação aos participantes, trabalhamos com o gênero feminino, conhecido por ser mais susceptível ao efeito placebo, além das características genéticas conferidas através dos polimorfismos. O fato de a equipe de pesquisadores também ser predominantemente feminina, principalmente as que acolhiam e acompanhavam as pacientes, também pode ter influenciado no efeito observado nos resultados, uma vez que de uma forma geral, médicas despertam mais confiança nos pacientes. Em relação ao papel da doença, deve ser dado destaque às variações espontâneas dos sintomas, onde momentos de remissão podem ser interpretados como efeito terapêutico. Por fim, o desenho metodológico escolhido para este trabalho, com grupos paralelos ao invés de cruzados, também pode ter favorecido (Gauer e Semidey, 2015).

Por outro lado, foi possível observar entre os parâmetros emocionais, quando as participantes foram questionadas quanto à autopercepção da ansiedade, que 40% das que estavam no grupo experimental (OCFE) relataram diminuição desse parâmetro, enquanto no grupo placebo nenhuma das pacientes relatou essa redução. Além do parâmetro ansiedade, outros pontos chamaram a atenção para a melhora no bem-estar das pacientes que receberam o OCFE, a disposição aumentou em 40% e 60% delas sentiam-se mais calmas, enquanto no grupo placebo não foi observada redução deste último parâmetro. Com base nesses resultados é possível sugerir a hipótese de que é possível

encontrar efeito ansiolítico com uso do OCFE em uma amostra maior, considerando o número de indivíduos reduzido do presente estudo.

No tratamento do transtorno de abstinência em usuários de heroína, o CBD mostrou potencial para ser uma opção ao uso de opioides. Pesquisadores constataram efeito ansiolítico, bem como, na redução de medidas fisiológicas, como frequência cardíaca e cortisol salivar, tanto de forma aguda como prolongada, sem prejuízo na cognição ou efeitos adversos sérios (Hurd et al., 2019).

Han et al. (2024) realizaram uma metanálise que revelou um impacto significativo substancial do CBD na ansiedade, onde a terapia assistida por CBD melhorou os sintomas de ansiedade em pacientes com o transtorno em graus variados. No entanto, sugerem a realização de ensaios clínicos adicionais.

Em estudo recente, 60 indivíduos com DTM muscular e bruxismo do sono foram submetidos ao tratamento com um gel formulado a partir de CBD isolado, aplicado no músculo masseter por via intraoral, em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e de grupo paralelo. Os indivíduos foram alocados em três grupos, grupos 1a que recebeu CBD a 10%, 1b, CBD a 5% e grupo 2 que recebeu placebo. Ambas as concentrações de CBD foram eficazes em reduzir a dor e a atividade de bruxismo, porém, CBD a 10% apresentou resultados mais expressivos (Walczyńska-Dragão et al., 2024). Neste caso, não houve investigação de ação ansiolítica, porém, os efeitos, analgésico e miorelaxante apresentados podem estar relacionados à redução da ansiedade.

Os efeitos sinérgicos entre os fitoconstituintes da *Cannabis*, conhecido como efeito comitiva, que conferem equilíbrio e limitações dos efeitos colaterais da *Cannabis*, independente da forma de administração, bem como, potencialidade em seus efeitos terapêuticos. Sativex® é um medicamento a base de *Cannabis sativa* L. que contém CBD:THC na razão 1:1 e tem se mostrado mais seguro, com um perfil leve de efeitos colaterais, quando comparado ao Epidiolex®, outro medicamento, composto apenas por CBD, que em doses elevadas mostrou potencial hepatotóxico (Urits et al., 2019).

Sonolência foi apresentada como efeito adverso observado em algum grau em 80% das participantes do grupo experimental, em todos os casos foi resolvido apenas com redução e ajuste da dose. Quando adequadamente manejado, o efeito indutor do sono dos canabinoides CBD e THC pode ser visto

como positivo em pacientes com DTM com dor miofascial, considerando que geralmente esses pacientes têm prejuízo na qualidade do sono em função do quadro algico e da ansiedade que frequentemente está presente (Reis et. al., 2022). Nesse sentido, um estudo de revisão que analisou ensaios em humanos e modelos pré-clínicos de dor crônica em roedores, sugere propriedades terapêuticas promissoras do THC (Nephi, 2023). Outro estudo recente, duplo-cego controlado por placebo, corrobora com esses achados, evidenciando efeitos benéficos da nabilona, análogo sintético do THC, na qualidade de sono de pacientes com doença de Parkinson que apresentavam problemas de sono (Peball et. al. 2022).

Entre as pacientes deste estudo, sonolência foi o efeito adverso mais comum. Os efeitos indesejados do THC podem ser classificados como mudanças nas funções somáticas, perceptivas e cognitivas (Nephi et. al., 2023). Relato de sonolência é frequente por pessoas que usam THC e, em geral, é mediada pela ativação do RCB1 (Low et. al., 2023). Em pacientes com apneia do sono o THC se mostrou eficaz, à curto prazo, provavelmente devido ao seu efeito modulador na transmissão da serotonina em áreas cerebrais específicas (Prasad, Radulovacki, Carley, 2013). Em indivíduos que sofrem de estresse pós-traumático, o THC melhorou as medidas subjetivas da qualidade do sono e reduziu a frequência de pesadelos em 70% dos indivíduos (Roitman et. al., 2014).

O SEC tem se mostrado importante para qualidade do sono, modulando o ciclo sono-vigília (Low et., 2023). Os níveis de 2-AG e anandamida influenciam e sofrem influência do ciclo circadiano. Níveis elevados de 2-AG foram encontrados em adultos jovens saudáveis com restrição de sono (Hanlon et. al., 2016). A administração direta de 2-AG no hipotálamo lateral de camundongos aumentou a duração do sono REM, enquanto a administração de um antagonista do RCB1 resultou em efeitos opostos (Pérez-Morales et. al., 2023). Enquanto os níveis de anandamida estiveram três vezes maiores imediatamente após acordar em comparação com antes de dormir (Voughn et. al., 2010). Estudo in vivo observou que a administração de anandamida aumentou o sono de ondas lentas, a parte mais profunda do sono NREM, importante para a consolidação da memória e plasticidade sináptica, enquanto inibiu a vigília (Rueda-Orozco et. al., 2010).

O SEC, também atua na modulação de neurotransmissores envolvidos na regulação do sono REM como acetilcolina e glutamato e do sono NREM como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e adenosina, bem como, no período de vigília como noradrenalina e serotonina (Monti, Pandi-Perumal, Murillo-Rodríguez, 2021).

Este estudo contribuiu para avanço do conhecimento sobre o uso de *Cannabis* no manejo de pessoas com DTM miofacial e ansiedade associada, além de fornecer evidências de predição de possíveis mecanismo de ação associados aos principais compostos isolados dos extratos dessa planta (THC e CBD). A condução do ensaio clínico com reduzido número de participantes, no primeiro momento, é relevante para avaliar segurança e tolerabilidade da proposta terapêutica, especialmente quando o produto avaliado é reconhecido por modulação de comportamento e envolve funções do sistema nervoso central. Nossos achados sustentam a hipótese de que novas investigações devem ser conduzidas, especialmente às que considerem número maior de participantes nos grupos experimentais e utilização de um produto com menor teor de THC.

7 CONCLUSÃO

O óleo de *Cannabis* full spectrum, quando utilizado em período de 60 dias, não promoveu alterações em parâmetros antropométricos e sinais vitais em pessoas com diagnóstico de disfunção temporomandibular e dor orofacial. Apesar de ansiedade não ter sido influenciada pelo óleo de *Cannabis* segundo o IDATE, foi possível observar redução da ansiedade autorrelatada e maior sensação de calma entre as participantes do grupo experimental. Destaque deve ser dado ao potencial uso do óleo de *Cannabis* full spectrum em proporções semelhantes de THC:CBD no tratamento dos distúrbios do sono, observado através da avaliação dos efeitos adversos. Sugerimos novos ensaios clínicos que investiguem essa ação, bem como, que avaliem o potencial ansiolítico dos fitocanabinoides em concentrações e proporções mais adequadas para o tratamento da ansiedade. O modelo de predição in silico indica que, além dos receptores canabinoides, o receptor 5-HT1A está envolvido no efeito produzido pelos principais compostos do produto testado, THC e CBD.

8. REFERÊNCIAS*

- Abelev S, Warne LN, Benson M, Hardy M, Nayee S, Barlow J. Medicinal Cannabis for the Treatment of Chronic Refractory Pain: An Investigation of the Adverse Event Profile and Health-Related Quality of Life Impact of an Oral Formulation. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2022; Feb 9; 5(1): 20-31. doi:10.1159/000521492.
- Andre A, Kang J, Dym H. Pharmacologic Treatment for Temporomandibular and Temporomandibular Joint Disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2022; Feb; 34(1):.49- 59. doi: 10.1016/j.coms.2021.08.001. Epub 2021 Sep 29.
- Baldassin S., Martins L. C., Andrade A. G. Anxiety traits among medical students. *Arq Med ABC*. 2006; v. 31(1), p. 27-31.
- Bellnier T, Brown GW, Ortega TR. Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. *Ment Health Clin*. 2018; Apr.; 26; 8(3): 110-115. doi: 10.9740/mhc.2018.05.110.
- Biaggio AMB, Natalício L, Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), de Spielberger. *Arquivos Brasileiros de Psicologia Aplicada*; 29(3): 31-44, 1977.
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020; Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- Blanco-Aguilera A, Blanco-Hungría A, Biedma-Velázquez L, Serrano-Del-Rosal R, González-López L, Blanco-Aguilera E, *et al*. Application of an oral health-related quality of life questionnaire in primary care patients with orofacial pain

and temporomandibular disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; Mar;19(2): e127-35. doi: 10.4317/medoral.19061.¹

Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 9 de fevereiro de 2015.

Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327 de fevereiro de 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume II. Brasília, 2019.

Busse JW, Casassus R, Carrasco-Labra A, Durham J, Mock D, Zakrzewska JM, *et al*. Management of chronic pain associated with temporomandibular disorders: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2023; Dec; 15: 383: e076227. doi: 10.1136/bmj-2023-076227.

Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, MPhil MPH *et al*. Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports. The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA*. 2022; 328(22): 2252-2264. doi:10.1001/jama.2022.21022.

Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Med*. 2020; Oct; 21(10): 2212-2218. doi: 10.1093/pm/pnaa303.

Chung H, Fierro A, Pessoa-Mahana CD. Cannabidiol binding and negative allosteric modulation at the cannabinoid type 1 receptor in the presence of delta-9 tetrahydrocannabinol: An In Silico study. *PLoS One*. 2019; Jul 23;14(7): e0220025. doi: 10.1371/journal.pone.0220025.

¹ *De acordo com as normas do PPGO/UFPB, baseadas na forma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Cinza JM, Vecchiarelli HA, Morena M, Lee TTY, Hermanson DJ, Kim AB, *et al.* Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety. *J Neurosci.* 2015; Mar; 35(9): 3879-92. doi:10.1523/JNEUROSCI.2737-14.

Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, *et al.* The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003; Aug; 112(3): 423-31. doi: 10.1172/JCI17725.

Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth.* 2019; Apr; 13(Suppl1): S27-S30. doi:10.4103/sja.

Degenhardt L, Lintzeris N, Campbell G, *et al.* Experience of adjunctive cannabis use for chronic non-cancer pain: findings from the Pain and Opioids IN Treatment (POINT) study. *Drug Alcohol Depend.* 2015; Feb; 1;147: 144-50.

Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L *et al.* Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature.* 2001; 410(6830): 822–825.

Duan T, Gu N, Wang Y, Wang F, Zhu J, Fang Y, *et al.* Fatty acid amide hydrolase inhibitors produce rapid anti-anxiety responses through amygdala long-term depression in male rodents. *J Psychiatry Neurosci.* 2017; 42: 230-241.

ElSohly M A. Marijuana and the Cannabinoids. Forensic Science and Medicine. Publisher: Humana Totowa, NJ. eBook Packages: Medicine, Medicine (R0) Copyright Information: Humana Press. 2007. doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9>.

Enck P, Klosterhalfen S. Placebos and the Placebo Effect in Drug Trials. *Handb Exp Pharmacol.* 2019; 260: 399-431. doi: 10.1007/164_2019_269.

Felin GC, Tagliari CVDC, Agostini BA, Collares K. Prevalence of psychological disorders in patients with temporomandibular disorders: A systematic review and meta-analysis. J Prosthet Dent. 2022; S0022-3913(22)00482-6.

Ferrillo M, Giudice A, Marotta N, Fortunato F, Di Venere D, Ammendolia A, *et al.* Pain Management and Rehabilitation for Central Sensitization in Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2022; Oct 12; 23(20): 12164. doi: 10.3390/ijms232012164.

Franco GRR, Smid S, Viegas Jr C. Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases. Curr Neuropharmacol. 2021; 19(4): 449-464. doi: 10.2174/1570159X18666200720172624.

García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. Biomolecules. 2020; 10, 1575. doi:10.3390/biom10111575.

Garstka AA, Gronwald H, Kozowska L, Skomro P, Kijak K, Brzózka M., *et. al.* Accurate Diagnosis and Treatment of Painful Temporomandibular Disorders: A Literature Review Supplemented by Own Clinical Experience. Pain Res Manag. 2023; Jan 31; 2023:1002235. doi: 10.1155/2023/1002235.

Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Am Fam Physician. 2015 Mar 15;91(6):378-86.

Girach A, Aamir A, Zis P. The neurobiology under the placebo effect. Drugs Today (Barc). 2019; Jul; 55(7): 469-476. doi: 10.1358/dot.2019.55.7.3010575.

Golanska P, Saczuk K, Monika Domarecka M, Kuć J, Lukomska-Szymanska M. Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome-Aetiology and Biopsychosocial Modulation. A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2021; Jul 23; 18(15): 7807. doi: 10.3390/ijerph18157807.

Grossman S, Bronzeado H, Gadiwalla Y. Cannabis and orofacial pain: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022; Jun; 60(5): e677-e690. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.06.005.

Gulluni N, Re T, Loiacono I, Lanzo G, Gori L, Macchi C, *et al*. Cannabis Essential Oil: A Preliminary Study for the Evaluation of the Brain Effects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 2018; Article ID 1709182, 11 pages. doi:10.1155/2018/1709182.

Han K, Wang J-Y, Wang P-Y, Peng Y-C. Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2024; Sep: 339: 116049. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116049.

Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H, *et al*. Sleep Restriction Enhances the Daily Rhythm of Circulating Levels of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *Sleep*. 2016; Mar 1; 39(3): 653-64. doi: 10.5665/sleep.5546.

Hartmann A, Fassini A, Scopinho A, Correa FM, Guimarães FS, Lisboa SF, *et al*. Role of the endocannabinoid system in the dorsal hippocampus in the cardiovascular changes and delayed anxiety-like effect induced by acute restraint stress in rats. *J Psychopharmacol*. 2019; 33: 606-614.

Henderson LA, Kotsirilos V, Cairns EA, Ramachandran A, Peck CC, McGregor IS. Medicinal cannabis in the treatment of chronic pain. *Aust J Gen Pract*. 2021; Oct; 50(10): 724-732. doi: 10.31128/AJGP-04-21-5939.

Honório KM, Arroio, A, Borges A, Silva F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta cannabis sativa. *Quim. Nova*. 2006; 29(2): 318-325.

Hua T, Vemuri K, Nikas SP, Laprairie, RB, Wu Y, Qu L, *et al*. Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1. *Nature*. 2017; 547(7664): 468–471.

Hua T, Li X, Wu L, Iliopoulos-Tsoutsouvas C, Wang Y, Wu M, et al. Activation and signaling mechanism revealed by cannabinoid receptor-Gi complex structures. *Cell*. 2020; 180(4): 655–665.

Hurd UL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *J Neurosci*. 2019; Oct 16; 39(42): 8250-8258. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1165-19.2019.

Hutten NRPW, Arkell TR, Vinckenbosch F, Schepers J, Kevin JRC, Theunissen EL, et al. Cannabis containing equivalent concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) induces less state anxiety than THC-dominant cannabis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022; Oct 13; 239(11): 3731–3741. doi: 10.1007/s00213-022-06248-9.

Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(1): 207-14. doi: 10.2478/pjvs-2014-0030.

Józwiak -Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014; 71(1): 11-23.

Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, Bixho I, Arnold LM, Edwards RR, et al. The prevalence of comorbid chronic pain conditions among patients with temporomandibular disorders: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2022; Mar; 153(3): 241-250.e10. doi: 10.1016/j.adaj.2021.08.008.

Kola B, Farkas I, Christ-Crain M, Wittmann G, Lolli F, Amin F. The Orexigenic Effect of Ghrelin Is Mediated through Central Activation of the Endogenous Cannabinoid System. *PLoS One*. 2008; Mar; 12;3(3): e1797. doi: 10.1371/journal.pone.0001797.

La Touche R, Martínez García S, Serrano García B, Proy Acosta A, Adraos Juárez D, et al. Effect of Manual Therapy and Therapeutic Exercise Applied to

the Cervical Region on Pain and Pressure Pain Sensitivity in Patients with Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med.* 2020; Oct 1; 21(10): 2373-2384. doi: 10.1093/pm/pnaa021.

Lessa MA, Cavalcanti IL, Figueiredo NV. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. *Rev Dor.* 2016; 17(1), 47-51.

Litt MD, Shafer DM, Kreutzer DL. Brief cognitive-behavioral treatment for TMD pain: longterm outcomes and moderators of treatment. *Pain.* 2010; Oct; 151(1): 110-116. doi: 10.1016/j.pain.2010.06.030.

Litt MD, Porto FB. Determinants of pain treatment response and nonresponse: identification of TMD patient subgroups. *J Pain.* 2013; Nov;14(11): 1502-13. doi: 10.1016/j.jpain.2013.07.017.

Lutz B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2020; 22: 207.

Low ZXB, Lee XR, Soga T, Goh BH, Alex D, Kumari Y. Cannabinoids: Emerging sleep modulator. *Biomed Pharmacother.* 2023; Sep; 165: 115102. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115102.

Maini K, Dua A. Temporomandibular Syndrome. 2023; Jan 30. In: StatPearls [Internet]. PMID: 31869076.

Maldonado R, Cabañero D, Martín-García E. The endocannabinoid system in modulating fear, anxiety, and stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020; Sep; 22(3): 229-239. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/rmaldonado.

Margis R, Picon P, Cosner, AF, Silveira RO. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev. psiquiatr.* 2003; Abr.; 25 (supl 1). <https://doi.org/10.1590/S0101-81082003000400008>.

Marx TK, Reddeman R, Clewell AE, Endres JR, Béres E, Vértési A, *et al.* An Assessment of the Genotoxicity and Subchronic Toxicity of a Supercritical Fluid

Extract of the Aerial Parts of Hemp. Journal of Toxicology. Vol. 2018, Article ID 8143582, 26 pages. doi:10.1155/2018/8143582.

Maynard, D. C. Food consumption and anxiety among the adult population during the COVID-19 pandemic in Brazil. Research, Society and Development. 2020; 9(11): e4279119905.

McEwen BS. Brain on stress: how the social environment gets under the skin. Proc Natl Acad Sci. 2012;109(suppl): 17180-17185.

Micale V, Drago F. Endocannabinoid system, stress and HPA axis. Eur J Pharmacol. 2018; 834: 230-239.

Monteiro DR, Zuim PRJ, Pesqueira AA, Ribeiro PP, Garcia AR. Relationship between anxiety and chronic orofacial pain of temporomandibular disorder in a group of university students. J Prostodonte Res. 2011; Jul; 55(3): 154-8. doi: 10.1016/j.jpor.2010.11.001.

Monti JM, Pandi-Perumal S, Murillo-Rodríguez E. Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects, Springer Nature. 2021; Vol. 1297.

Moreira FA, Grieb M, Lutz B. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; Feb; 23(1): 133-44. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.003.

Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. Neuropsychopharmacology. 2016; 41: 80-102.

Munir S, Takov, V. Generalized Anxiety Disorder. National Library of Medicine, 2022.

Nash, J R, Nutt, D J. Pharmacotherapy of anxiety Handb Exp Pharmacol. 2005; 169: 469-501.

Natividad LA, Buczynski MW, Herman MA, Kirson D, Oleata CS, Irimia C. Constitutive increases in amygdalar corticotropin-releasing factor and fatty acid amide hydrolase drive an anxious phenotype. Biol Psychiatry. 2017; Oct 1; 82(7): 500-510. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.01.005.

Nemeroff CB. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. Psychopharmacol Bull. 2003; 37(4): 133-46.

Nephi S. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. Neuron. 2023; Feb 1; 111(3): 302-327. doi: 10.1016/j.neuron.2022.12.022.

Newsom RJ, Stafford J, Garcia RJ, Campeau S. Endocannabinoid signaling as an intrinsic component of the circuits mediating adaptive responses to repeated stress exposure in adult male Sprague Dawley rats. Stress. 2020; 23: 174-189.

Ng T, Keshock MC. Tetrahydrocannabinol (THC). In: StatPearls [Internet]. 2024 Jan.

Oddi S, Scipioni L, Maccarrone M. Endocannabinoid system and adult neurogenesis: a focused review. Curr Opin Pharmacol. 2019; 50: 25-32.

Ohrbach R, Gonzalez Y, List T, Michelotti A, Schiffman E. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) Clinical Examination Protocol: Version 20 Jan 2014. www.rdc-tmdinternational.org Accessed on 07/10/2024.

Ouanounou A, Goldberg M, Haas DA. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. J Can Dent Assoc. 2017; Jul; 83:h7. PMID: 29513209.

Peball M, Seppi K, Krismer F, Knaus H-G, Spielberger S, Heim B, *et al*. Effects of Nabilone on Sleep Outcomes in Patients with Parkinson's Disease: A Post-

hoc Analysis of NMS-Nab Study. *Mov Disord Clin Pract.* 2022; May 31; 9(6): 751-758. doi: 10.1002/mdc3.13471.

Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022; Apr; 130(4): 439-456. doi: 10.1111/bcpt.13710.

Pérez-Morales M, De La Herrán-Arita AK, Méndez-Díaz M, Ruiz-Contreras AE, Drucker-Colín R, Prospéro-García O. 2-AG into the lateral hypothalamus increases REM sleep and cFos expression in melanin concentrating hormone neurons in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013; Jul;108:1-7. doi: 10.1016/j.pbb.2013.04.006.

Poli P, Crestani F, Salvadori C, Valenti I, Sannino C. Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. *Clin Ter.* 2018; May-Jun; 169(3): e102-e107. doi: 10.7417/T.2018.2062.

Pollio A. The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016, Oct 1; 1(1): 234-238. doi:10.1089/can.2016.0027.

Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Front Psychiatry.* 2013; Jan 22; 4: 1. doi: 10.3389/fpsy.2013.00001.

Rahardian MK, Putri FA, Maulina T. Association Between Orofacial Pain and Anxiety: A Systematic Review. *J Pain Res.* 2024; Jan; 3: 17: 1-10. doi: 10.2147/JPR.S432031.

Reis PHF, Laxe LAC, Lacerda-Santos R, Münchow EA. Distribution of anxiety and depression among different subtypes of temporomandibular disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2022; Jul; 49(7): 754-767. doi: 10.1111/joor.13331.

Reis LBM, Farias AL, Bollella AP, Silva HKM, Canuto MIC, Zambelli JC. Conhecimentos, atitudes e práticas de Cirurgiões-Dentistas de Anápolis-GO sobre a fitoterapia em odontologia. *Rev Odontol UNESP*. 2014; Sep-Oct; 43(5): 319-325.

Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1: 2-19.

Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clin Drug Investig*. 2014; Aug; 34(8): 587-91. doi: 10.1007/s40261-014-0212-3.

Romero-Reyes M, Arman S, Teruel A, Kumar S, Hawkins J, Akerman S. Pharmacological Management of Orofacial Pain. *Drugs*. 2023; Sep; 83(14): 1269-1292. doi: 10.1007/s40265-023-01927-z.

Rueda-Orozco PE, Soria-Gómez E, Montes-Rodríguez CJ, Pérez-Morales M, Prospéro-García O. *Neurosci Lett*. 2010; Apr 5; 473(2): 158-62. doi: 10.1016/j.neulet.2010.02.044.

Ruehle S, Rey AA, Remmers F, Lutz B. The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *J. Psychopharmacol*. 2012; 26: 23-39.

Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011; Aug; 163(7): 1344-64. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.

Safakish R, Ko G, Salimpour V, Hendin B, Sohanpal I, Loheswaran G, Yoon SYR. Medical Cannabis for the Management of Pain and Quality of Life in Chronic Pain Patients: A Prospective Observational Study. *Pain Med*. 2020; Nov 1; 21(11): 3073-3086. doi:10.1093/pm/pnaa163.

Sarma ND, Waye A, ElSohly MA, Brown PN, Elzinga S, Johnson HE. Cannabis Inflorescence for Medical Purposes: USP Considerations for Quality Attributes. *J.Nat.Prod.* 2020; 83:1334–1351.

Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, *et. al.* International RDC/TMD Consortium Network, International association for Dental Research; Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014; 28(1): 6-27. doi: 10.11607/jop.1151.

Sena AFJ, Lemes AG, Nascimento VF, Rocha EM. Stress and anxiety among nursing employees in hospitals. *J Nurs Health.* 2015; 5(1): 27-37.

Silva EAD Junior, Medeiros WMB, Santos JPMD, Sousa JMM, Costa FBD, Pontes KM, *et. al.* Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother.* 2022; May; 26: 44. doi: 10.47626/2237-6089-2021-0396.

Urits I, Borchart M, Hasegawa M, Kochanski J, Orhurhu V, Viswanath O. An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals in Pain Medicine. *Pain Ther.* 2019; 8: 41–51. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0114-4>.

Valente, AC, Lopes LPN, Matheus ME. Medical cannabis use in oncology and associated outcomes: A scoping review. *J Oncol Pharm Pract.* 2024; 30(4): 737-751.

Van Ameringen M, Zhang J, Patterson B, Turna J. The role of cannabis in treating anxiety. *Curr Opin Psychiatry.* 2020; 33(1): 1-7.

van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019; Apr; 160(4): 860-869. doi:10.1097/j.pain.0000000000001464.

Vaughn LK, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. Endocannabinoid signalling: has it got rhythm? *Br J Pharmacol*. 2010; Jun; 160(3): 530-43. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00790.x.

Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003; Feb; 17(1): 21-9.

Walczyńska-Dragon K, Kurek-Górecka A, Niemczyk W, Nowak Z, Baron S, Olczyk P, *et al*. Cannabidiol Intervention for Muscular Tension, Pain, and Sleep Bruxism Intensity-A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Clin Med*. 2024; Feb 29; 13(5): 1417. doi: 10.3390/jcm13051417.

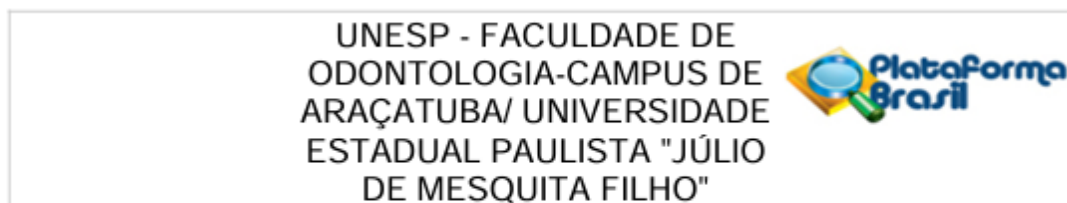
World Health Organization - WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a who consultation, Geneva: 1998.

Yao L, Sadeghirad B, Li M, Li J, Wang Q, Crandon HN, *et al*. Management of chronic pain secondary to temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2023; 383: e076226. doi: 10.1136/bmj-2023-076226.

Zhang SH, He KX, Lin CJ, Liu XD, Wu L, Chen J, *et al*. Efficacy of occlusal splints in the treatment of temporomandibular disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Odontol Scand*. 2020; Nov; 78(8): 580-589. doi: 10.1080/00016357.2020.1759818.

9. ANEXOS

ANEXO I – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia UNESP – Campus Araçatuba.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO EXTRATO DE CANNABIS FULL SPECTRUM, NO CONTROLE DA DOR, EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR

"Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo"

Pesquisador: Karina Helga Turcio de Carvalho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 70869723.4.0000.5420

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP

Patrocinador Principal: ASSOCIACAO TERAPEUTICA CANNABIS MEDICINAL FLOR DA VIDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.918.563

Apresentação do Projeto:

Dores crônicas são consideradas de difícil manejo por envolver processos de sensibilização periférica e/ou central. A Cannabis sativa e seus fitocanabinoides vêm sendo cada vez mais estudados como uma opção terapêutica para a redução da dor em pacientes crônicos, devido seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. Desse modo, o objetivo geral desta pesquisa é avaliar a eficácia e segurança do extrato de cannabis full spectrum (ECFE), no controle da dor, em pacientes com disfunção temporomandibular (DTM) muscular por um período de 60 dias. Caracterizado como um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, serão selecionados 50 pacientes com DTM muscular da Clínica do Núcleo de Diagnóstico e Tratamento das DTMs da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA/UNESP). Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os mesmos (n=50) serão randomizados em 2 grupos, placebo (n=25) e

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONÇA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3234 **Fax:** (18)3636-3203 **E-mail:** cep.foa@unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 6.918.563

tratado (n=25). O grupo tratado receberá o ECFE 22,49% fornecidos pela Associação Flor da Vida, com faixa terapêutica de 1,4 mg a 14 mg divididos em 2 administrações de acordo com o protocolo individualizado proposto pela equipe médica. Os pacientes serão acompanhados semanalmente para ajuste de dose, dos efeitos adversos e do nível de dor (Escala de Dor Crônica Graduada (GCPS) e Versão curta do questionário de dor McGill (SF-MPQ)), além de consultas presenciais quinzenais para aplicação dos testes de algometria, palpometria e dos questionários para avaliação da qualidade de sono e amplitude do movimento mandibular. Serão feitas também avaliações da atividade elétrica dos músculos mastigatórios, qualidade de vida e estresse no início e final da pesquisa. Após os 60 dias, será feita a análise estatística dos dados coletados e, na presença de efetividade do tratamento com ECFE, os pacientes do grupo placebo receberão a medicação pelo mesmo período proposto.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Que o ECFE reduza a dor crônica em pacientes com DTM muscular em comparados ao grupo placebo.

Objetivo Primário:

O objetivo principal deste estudo é avaliar a eficácia e segurança do extrato de cannabis full spectrum (ECFE), no controle da dor, em pacientes com disfunção temporomandibular muscular.

Objetivo Secundário:

- 1) Avaliar a influência do ECFE na atividade eletromiográfica dos músculos da mastigação.
- 2) Avaliar a influência do ECFE no estresse.
- 3) Avaliar a influência do ECFE na amplitude do movimento mandibular.
- 4) Avaliar a influência do ECFE na qualidade de vida e qualidade do sono.
- 5) Analisar se a introdução do ECFE permite a diminuição do número e da dose dos medicamentos utilizados pelos pacientes para controle de dor.
- 6) Avaliar os parâmetros bioquímicos das funções renais e hepáticas dos pacientes, antes e após o tratamento com ECFE e comparar com o placebo, para analisar a segurança do ECFE.

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3234

Fax: (18)3636-3203

E-mail: cep.foa@unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 6.918.563

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos da pesquisa em questão são mínimos, visto que, o produto a ser testado já é utilizado por outros pacientes em todo Brasil e para diferentes doenças, sem registro de efeitos colaterais graves. Entretanto, caso o paciente apresente alguma piora do quadro ou qualquer indisposição que possa estar associada ao início da pesquisa, ele será imediatamente retirado do esquema terapêutico e receberá toda assistência pelo médico responsável.

Benefícios:

Caso os desfechos primários e secundários dessa pesquisa sejam alcançados, os pacientes com DTM terão uma nova alternativa terapêutica para tratamento dos sintomas associados a essa doença e melhora da qualidade de vida. Além disso, caso seja demonstrado sucesso na terapia com o ECFE, todos os participantes do estudo receberão o ECFE e todo suporte da Associação Flor da Vida por 01 ano para seguimento do tratamento. Os pacientes que se encontravam no grupo placebo terão também direito a receber o ECFE por 02 meses, com acompanhamento regular do médico pesquisador colaborador desse ensaio clínico. É importante ressaltar que todos os resultados serão apresentados aos participantes envolvidos na pesquisa e publicados em revistas científicas indexadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

nada a declarar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

nada a declarar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

nada a declarar

Considerações Finais a critério do CEP:

Salientamos que, de acordo com a Resolução 466 CNS, de 12/12/2012 (título X, seção X.1., art. 3, item b, e, título XI, seção XI.2., item d), há necessidade de apresentação de relatórios semestrais, devendo o primeiro relatório ser enviado até 01/12/2024.

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3234

Fax: (18)3636-3203

E-mail: cep.foa@unesp.br

**UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"**



Continuação do Parecer: 6.918.563

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2182903_E1.pdf	03/06/2024 16:10:05		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_comite_atualizado.pdf	03/06/2024 16:09:36	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
Outros	Emendaprojeto.pdf	28/04/2024 20:56:30	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.docx	28/04/2024 20:55:36	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
Outros	estatutoflordavida.pdf	28/06/2023 08:58:00	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
Outros	termo_sbeceflordavida.pdf	28/06/2023 08:57:31	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostocomite.pdf	28/06/2023 08:50:45	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACATUBA, 28 de Junho de 2024

Assinado por:
André Pinheiro de Magalhães Bertoz
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3234

Fax: (18)3636-3203

E-mail: cep.foa@unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO EXTRATO DE CANNABIS FULL SPECTRUM, NO CONTROLE DA DOR, EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR

"Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo"

Pesquisador: Karina Helga Turcio de Carvalho

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 70869723.4.0000.5420

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP

Patrocinador Principal: ASSOCIACAO TERAPEUTICA CANNABIS MEDICINAL FLOR DA VIDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.264.185

Apresentação do Projeto:

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são representadas por um grupo de distúrbios que envolvem a região orofacial, compreendida pelos músculos da mastigação e/ou articulação temporomandibular (ATM), com diferentes manifestações clínicas, que podem incluir dor, limitações mecânicas ou ambas (Kleykamp et al., 2022; Maini & Dua, 2023). Nas DTMs musculares, o diagnóstico mais predominante é o de dor miofascial, caracterizada pelo espalhamento da dor dentro do mesmo músculo ou pela referência da dor para além dos limites daquela região muscular (Ferrillo et al., 2022). Essa doença também é representada por uma dor persistente ou recorrente por um período superior a 3 meses, ou seja, por uma dor crônica (Ferrillo et al., 2022). Dores crônicas são classificadas como dores de difícil gestão e com prejuízo significativo na qualidade de vida, visto que mais de um terço das pessoas com essa condição apresentam dificuldade em realizar suas atividades diárias e podem desenvolver depressão,

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3234

Fax: (18)3636-3203

E-mail: cep.foa@unesp.br

**UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"**



Continuação do Parecer: 7.264.185

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Salientamos que, de acordo com a Resolução 466 CNS, de 12/12/2012 (título X, seção X.1., art. 3, item b, e, título XI, seção XI.2., item d), há necessidade de apresentação de relatórios semestrais, de-vendo o primeiro relatório ser enviado até 01/05/2025.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2456183_E2.pdf	11/11/2024 12:49:33		Aceito
Outros	EMENDA_CAAE_11_11.pdf	11/11/2024 12:47:28	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAAE.docx	11/11/2024 12:42:47	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_comite_atualizado.pdf	03/06/2024 16:09:36	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
Outros	estatutoflordavida.pdf	28/06/2023 08:58:00	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
Outros	termo_sbeceflordavida.pdf	28/06/2023 08:57:31	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostocomite.pdf	28/06/2023 08:50:45	Karina Helga Turcio de Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3234

Fax: (18)3636-3203

E-mail: cep.foa@unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 7.264.185

ARACATUBA, 03 de Dezembro de 2024

Assinado por:
André Pinheiro de Magalhães Bertoz
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3234

Fax: (18)3636-3203

E-mail: cep.foa@unesp.br

Página 06 de 06

ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARCIDO (TCLE)

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO COMPONENTE DA ANSIEDADE EM INDIVÍDUOS COM DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR SUBMETIDOS À TRATAMENTO COM UM EXTRATO DE CANNABIS FULL SPECTRUM E A INFLUÊNCIA FARMACOGENÉTICA NA RESPOSTA AO TRATAMENTO. “Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e estudo in sílico”

Pesquisadores: Prof. Dr. Ricardo Dias de Castro; Profa. Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque e a orientanda do curso de doutora, Chahira Taha Mahd Ibrahim Issa.

Natureza da pesquisa: O(a) sr(a) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade principal: avaliar os efeitos do extrato de cannabis full spectrum (OCFE), no controle da ansiedade, em pacientes com disfunção temporomandibular muscular. Além dos objetivos a seguir:

- 1- Analisar o perfil dos constituintes e a quantificação dos canabinóides no OCFE.
- 2- Avaliar a influência do OCFE nos parâmetros que avaliam a atividade do SNA.
- 3- Avaliar a influência do OCFE no parâmetro fisiológico para o nível de estresse, cortisol sérico.
- 4- Avaliar a influência do OCFE no grau de ansiedade, através de questionário validado.
- 5- Avaliar a influência do OCFE no estado de humor.

Participantes da pesquisa: serão selecionados criteriosamente 50 participantes que buscam tratamento na clínica do Núcleo de Diagnóstico e Tratamento das DTMs (NDTDTM), da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA-UNESP) e que apresentem diagnóstico de DTM muscular crônica.

Envolvimento na pesquisa: ao participar deste estudo o(a) sr(a) aceitará utilizar a medicação do estudo (extrato de cannabis full spectrum na concentração de 15%) durante 60 dias (2 meses), como forma de tratamento para a disfunção temporomandibular muscular crônica. O(a) sr(a) permitirá que os pesquisadores por meio de anamnese e exame físico, além de questionários e instrumentos para avaliação dos níveis de ansiedade, do humor, atividade do sistema nervoso autônomo, além de permitir coleta de células do interior da bochecha através de técnica indolor, usando um cotonete, para análise do perfil genético.

O(a) sr(a) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa sem qualquer prejuízo para o(a) sr(a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone da pesquisadora do projeto e, se necessário, através do telefone do Comitê Ética em Pesquisa. Além disso, após o estudo, mediante as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética, o(a) sr(a), caso faça parte de grupo controle, receberá o mesmo tratamento proposto desde que o mesmo seja efetivo para o controle dos sintomas no grupo teste. Na ausência de efetividade, caso deseje, receberá tratamento por outros métodos convencionais indicados, como fisioterapia e confecção de placa intraoclusal.

É importante ressaltar que o(a) sr(a) terá acompanhamento por 2 médicos, caso necessário, Dr. José Luiz de Oliveira Schiavon, Radiologista e médico espacial e Dra. Eliane Nunes Lima Guerra, Psiquiatra e Psicanalista, ambos com bastante experiência em prescrição de produtos à base de Cannabis, e integrantes da equipe desse estudo.

Sobre as entrevistas: durante esta pesquisa, o(a) sr(a) passará inicialmente por consulta médica e odontológica, exame de sangue, e aplicação de instrumentos avaliativos. Em seguida, receberá o produto (OCFE ou placebo) com as devidas orientações e terá acompanhamento semanal para ajuste de dose, avaliação dos eventos adversos.

Riscos e desconfortos: risco mínimo, visto que o produto que será testado já é utilizado por outros pacientes em todo o Brasil e para diferentes doenças, sem registro de efeitos colaterais graves. Entretanto, caso apresente alguma piora do quadro ou qualquer indisposição que possa estar associada ao início da pesquisa, será imediatamente retirado do esquema terapêutico e receberá toda assistência pelo médico responsável.

Confidencialidade: todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.

Benefícios: caso os desfechos dessa pesquisa sejam alcançados, os pacientes com DTM terão uma nova alternativa terapêutica para tratamento dos sintomas associados a essa doença e melhora da qualidade de vida. Além disso, caso seja demonstrado sucesso na terapia com o OCFE, todos os participantes do estudo receberão o OCFE e todo o suporte da Associação Flor da Vida por 01 ano para seguimento do tratamento. Os pacientes que se encontravam no grupo placebo terão também direito a receber o OCFE por 02 meses, com acompanhamento regular do médico pesquisador colaborador desse ensaio clínico. É importante ressaltar que todos os resultados serão apresentados aos participantes envolvidos na pesquisa e publicados em revistas científicas indexadas.

Pagamento: o(a) sr(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como, nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto, preencha, por favor, os itens que se seguem: Confirmando que recebi via deste termo de consentimento e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs.: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do orientador

Assinatura do coorientador

ANEXO III - Termo de Responsabilidade sobre a ausência de adicção ou uso de produtos à base de cannabis e/ou outras substâncias psicoativas.

TERMO DE RESPONSABILIDADE



Eu, _____, portador do RG de nº _____, declaro que **não faço/ não farei uso/ não fiz uso nos últimos 3 meses**, de qualquer produto à base de cannabis e **não** possuo adicção a esta e/ou outras substâncias psicoativas.

Araçatuba, ____ de _____ de 2023.

Nome:

ANEXO IV - Autorização Judicial da Associação Flor da Vida para produzir e fornecer o OCFE para os seus associados.

DOCUMENTO PROTOCOLADO, REGISTRADO E ARQUIVADO EM MICROFILME SOB N. 12091

INSTITUTO SOCIAL DA ASSOCIAÇÃO TERAPÊUTICA CANNABIS MEDICINAL FLOR DA VIDA

CAPÍTULO I - DA DENOMINAÇÃO, SEDE E FINS:

Artigo 1º - A ASSOCIAÇÃO TERAPÊUTICA CANNABIS MEDICINAL FLOR DA VIDA, também designada por **FLOR DA VIDA**, fundada em 22 de maio de 2019, sob a forma de associação, é uma Pessoa Jurídica de Direito Privado, sem fins lucrativos e duração por tempo indeterminado, de caráter social, científico, educativo, esportivo, cultural, recreativo, de assistência social e representativo, com sede provisória e foro no município e Comarca de Franca, Estado de São Paulo, sito a **Rua Saldanha Marinho, nº 758, Bairro Higienópolis, CEP. 14.405-100.**

Artigo 2º - ASSOCIAÇÃO TERAPÊUTICA CANNABIS MEDICINAL FLOR DA VIDA, será regulamentada por este Estatuto, e de acordo com a legislação em vigor e terá abrangência nacional.

Artigo 3º - A ASSOCIAÇÃO TERAPÊUTICA CANNABIS MEDICINAL FLOR DA VIDA, possui as seguintes finalidades:

- I- Agregar e representar pessoas com enfermidades, seus familiares e afetos, objetivando a melhoria das condições de tratamento e de sua qualidade de vida;
- II- Promover a assistência social beneficente gratuita às pessoas com enfermidades, sem qualquer discriminação;
- III- Realizar estudos, ensaios e pesquisas sobre a planta cannabis e seus derivados com expressa autorização do Poder Público e Órgãos de Saúde, divulgando os seus resultados à sociedade e a mídia em geral;
- IV- Promover eventos, tais como congressos, seminários, simpósios, cursos, oficinas, workshops e encontros beneficentes, com expressa autorização do Poder Público e Órgãos de Saúde, buscando fomentar a informação e possíveis benefícios sobre a planta cannabis a fim de dar qualificação educacional, técnica e gerencial a profissionais de qualquer área de conhecimento;
- V- Requerer junto aos órgãos competentes o direito de plantar a cannabis, "exclusivamente" para fins medicinais e/ou científicos, visando a produção de um composto de caráter medicinal para seus associados;
- VI- Representar seus associados ou familiares enfermos deste, em qualquer entidade pública ou privada, bem como em qualquer Poder da República, inclusive podendo propor medida judicial ou extrajudicial que vise tutelar direito fundamental ao tratamento de saúde, no Brasil ou no exterior, com a cannabis e/ou derivado, a fim de buscar melhores condições de vida ao enfermo e para a cura de enfermidades graves ou diminuição dos males causados por diversas patologias;
- VII- Celebrar convênios e parcerias com entidades públicas e privadas, nacionais ou estrangeiras, visando o uso medicinal da cannabis;

ASSOCIAÇÃO TERAPÊUTICA CANNABIS MEDICINAL FLOR DA VIDA 8



República Federativa do Brasil - Estado de São Paulo
2º Oficial de Títulos e Documentos e Pessoa Jurídica de Franca
Bel. José Carlos Capra - Oficial Registrador

Certidão de Negativa - Protocolo nº 3456

1 - Certidão

CERTIFICA atendendo a pedido feito pela parte interessada, que revendo no Registro de Títulos e Documentos e Civil das Pessoas Jurídicas a seu cargo, nos livros de registros, fichários, sistema de processamento de dados, deles verificou **NADA CONSTAR**, em nome da pessoa jurídica nomeada abaixo:

2 - Nome

ASSOCIAÇÃO TERAPÊUTICA CANNABIS MEDICINAL FLOR DA VIDA

3 - Encerramento

Esta certidão é feita em atenção ao provimento 10/98, Egrégia Corregedoria Geral da Justiça de São Paulo, que alterou a redação do item 3, Cap XVII das Normas de Serviço da CGJSP. Feita por processamento eletrônico de dados, esta certidão só se refere aos nomes nela integralmente grafados, não abrangendo nomes diferentes ainda que próximos, semelhantes ou resultantes de erros de grafia. O referido é verdade e dou fé.

Franca, 27/06/2019

4 - Emolumentos

Custas e emolumentos	
Cartório	5,72
Estado	1,63
Sec.Fazenda	1,11
Reg.Civ.	0,30
Tribunal de Justiça	0,30
Ministério Público	0,25
ISS	0,29
Total	9,71
Depósito	0,00
Saldo	-9,71

*Custas e emolumentos discriminados em reais



Selo digital
1238284CECE00003456CE197

conferido por
Cintia Beatriz Teixeira - Escrevente

assinado por
Bel. José Carlos Capra - Oficial Registrador

A autenticidade desta certidão com certificação digital disponibilizada pela ICP-Brasil, nos termos da Medida Provisória nº 2200-2, de 24 de agosto de 2001, está contida no QR CODE impresso e atende aos termos do artigo 7º, V, do Provimento CG nº 30/2018 da Corregedoria Geral da Justiça, publicado no DUE de 31/08/2018 e às especificações dos requisitos do software do Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo. A consulta do selo digital através do endereço <https://selodigital.tjsp.jus.br> possibilita a verificação da procedência e das informações referentes aos dados do ato praticado pela serventia.

ANEXO V - Questionário de efeitos adversos com uso do ECFLE.

**QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS RELATADOS PELOS
PACIENTES**

Tem sofrido algum efeito secundário do uso medicinal da cannabis presente nesta lista?	
Alucinações	
Ansiedade	
Astenia (perda ou diminuição da força física)	
Aumento do apetite	
Boca seca	
Confusão	
Depressão	
Desorientação	
Diarreia	
Fadiga	
Inquietação	
Insônia	
Irritação na pele	
Nausea	
Problemas de equilíbrio	
Problemas gastrointestinais	
Psicoses	
Redução do apetite	
Sonolência	
Tontura	
Vômito	
OUTROS	
NENHUM	

Referência: Abelev S, Warne LN, Benson M, Hardy M, Nayee S, Barlow J. Medicinal Cannabis for the Treatment of Chronic Refractory Pain: An Investigation of the Adverse Event Profile and Health-Related Quality of Life Impact of an Oral Formulation. Med Cannabis Cannabinoids. 2022 Feb 9;5(1):20-31. doi: 10.1159/000521492. PMID: 35950052; PMCID: PMC9235063.

—



Nº 1048.24
1 de 1

ORCAMENTO/PROTOCOLO: 0297.24R01

AMOSTRA: Edward; Extrato; Solução Oral

LOTE: 120324

DATA DE FABRICAÇÃO: 12/03/2024

DATA DE VALIDADE: 12/09/2024

AMOSTRAGEM: Realizada pelo Cliente

DATA DE RECEBIMENTO: 20/03/2024

REALIZAÇÃO DOS ENSAIOS: 25/03/2024

EMISSÃO DOS RESULTADOS: 03/04/2024

Ensaio	Especificação do Cliente ¹	Resultado	Método
Determinação do Teor de Canabinoides por HPLC	40% de THC 2% de CBD	THC: 22,49% CBD: 21,28%	HPLC (POP.401)

1. Referência: Farmacopeia Alemã.

Assinado de forma digital por
GUSTAVO BERTOL:04128423947
Dados: 2024.04.03 13:39:22
-03'00'

Gustavo Bertol
Gerente Técnico

Observação: A presente análise tem valor restrito à amostra recebida pela DALL PhytoLab. As informações constantes neste Certificado são confidenciais e pertencentes ao solicitante. É permitida a reprodução desde que integralmente e sem nenhuma alteração. Conforme § 2º do Art. 6º da RDC 390 / 2020, a DALL PhytoLab deixa sob a responsabilidade da Contratante a transmissão para a Anvisa dos resultados analíticos presentes neste relatório caso pertençam a produtos monitorados pela agência.

ANEXO VII - INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO (IDATE-T)

Elaborado por Spielberger et al. (1970).

Adaptado por Spielberger, Biaggio e Natalício (1979).

Avaliação de Traço de Ansiedade.

Instruções: A seguir serão feitas algumas afirmações que têm sido usadas para descrever

sentimentos pessoais. Faça um X no número que melhor indicar o estado como você geralmente se sente. Não há respostas erradas ou corretas. Não gaste muito tempo numa

única afirmação, mas tente assinalar a alternativa que mais se aproximar de como você

geralmente se sente.

Avaliação: 1 = quase nunca; 2 = às vezes; 3 = frequentemente; 4 = quase sempre.					
Afirmações		1	2	3	4
1	Sinto-me bem.				
2	Canso-me facilmente.				
3	Tenho vontade de chorar.				
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser.				
5	Perco oportunidade porque não consigo tomar decisões rapidamente.				
6	Sinto-me descansada				
7	Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo.				
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver.				
9	Preocupo-me demais com coisas sem importância.				
10	Sou feliz.				
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas.				
12	Não tenho muita confiança em mim mesmo.				
13	Sinto-me seguro(a).				
14	Evito ter que enfrentar crises ou problemas.				
15	Sinto-me deprimido(a).				
16	Estou satisfeito(a).				
17	Ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando.				
18	Levo os desapontamentos tão sérios que não consigo tirá-los da cabeça.				
19	Sou uma pessoa estável.				

20	Fico tenso(a), perturbado(a) quando penso nos meus problemas no momento.				
----	--	--	--	--	--

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO (IDATE-E)

Elaborado por Spielberger et al. (1970).

Adaptado por Spielberger, Biaggio e Natalício (1979).

Avaliação de Estado de Ansiedade.

Instruções: A seguir serão feitas algumas afirmações que têm sido usadas para descrever

sentimentos pessoais. Faça um X no número que melhor indicar o estado como você

geralmente se sente. Não há respostas erradas ou corretas. Não gaste muito tempo numa

única afirmação, mas tente assinalar a alternativa que mais se aproximar de como você

geralmente se sente.

Avaliação: 1 = absolutamente não; 2 = um pouco; 3 = bastante; 4 = muitíssimo.					
Afirmações		1	2	3	4
1	Sinto-me bem.				
2	Sinto-me seguro(a).				
3	Estou tenso(a).				
4	Estou arrependido(a).				
5	Sinto-me à vontade.				
6	Sinto-me perturbado(a).				
7	Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios.				
8	Sinto-me descansado(a).				
9	Sinto-me ansioso(a).				
10	Sinto-me "em casa".				
11	Sinto-me confiante.				
12	Sinto-me nervoso(a).				
13	Estou agitado(a).				
14	Sinto-me uma pilha de nervos.				
15	Estou descontraído(a).				
16	Sinto-me satisfeito(a).				
17	Estou preocupado(a).				
18	Sinto-me superexcitado(a) e confuso(a).				
19	Sinto-me alegre.				
20	Sinto-me bem.				

ANEXO VIII - Questionário para avaliação do estado emocional

(Adaptado de Gulluni et al., 2018)

1- Com relação à ansiedade, como se sente?

- ☐ Nada ansioso(a).
- ☐ Pouco ansioso(a).
- ☐ Muito ansioso(a).

2- Com relação à sensação de calma, como se sente?

- ☐ Nada calmo(a).
- ☐ Pouco calmo(a).
- ☐ Muito calmo(a).

3- Com relação à sensação de fome, como se sente?

- ☐ Sem fome.
- ☐ Pouca fome.
- ☐ Muita fome.

4- Com relação à sensação de hilaridade (achar as coisas engraçadas), como se sente?

- ☐ Nada hilariante.
- ☐ Pouco hilariante.
- ☐ Muito hilariante.

5- Com relação à sensação de fadiga (cansaço), como se sente?

- ☐ Nada fadigado(a).
- ☐ Pouco fadigado(a).
- ☐ Muito fadigado(a).

6- Com relação à sensação de apatia (indiferente ou sem emoção), como se sente?

- ☐ Nada apático(a).
- ☐ Pouco apático(a).
- ☐ Muito apático(a).

7- Com relação à sensação de energia (disposição), como se sente?

- ☐ Nada disposto(a).
- ☐ Pouco disposto(a).
- ☐ Muito disposto(a).

8- Com relação à sensação de estar com os olhos pesados, como se sente?

- ☐ Nada pesados.
- ☐ Pouco pesados.
- ☐ Muito pesados.

10. APÊNDICE

APÊNDICE I



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

ANAMNESE INICIAL

1- Dados pessoais:

- Nome _____
- Data de Nascimento / Idade _____
- Gênero / autopercepção _____
- Endereço _____
- Telefone _____
- Status ocupacional _____
- Status educacional _____

2- Histórico pessoal e familiar de doenças:

- História de doenças crônicas _____
- História de doenças prévias _____
- Cirurgias prévias _____
- Uso de medicamentos contínuos ou que esteja em uso no momento _____
- _____
- Possui alguma alergia? () sim () não
- Se sim, à quê? _____
- História familiar de doenças psiquiátricas, em especial, transtornos de ansiedade _____
- _____

3- Hábitos de vida:

- Você consome tabaco? () Sim () Não

Se sim, com que frequência? _____

- Você consome bebida alcoólica? () Sim () Não

Se sim, com que frequência? _____

- Você consome algum outro tipo de substância alucinógeno ou psicoativa não prescrita por um profissional de saúde? () Sim () Não

Se sim, qual e com que frequência? _____

- Você tem hábito de ingerir café ou outra bebida que contenha cafeína ou seja estimulante do sistema nervoso central, como bebidas energéticas? () Sim () Não

Se sim, qual e com que frequência? _____

- Você pratica algum tipo de atividade física? () Sim () Não

Se sim, qual e com que frequência? _____

4- História da doença atual (ansiedade):

- Você já havia percebido que se sente ansioso (a)? _____

- Há quanto tempo? _____

- Você já procurou algum profissional por esse motivo? _____

- Você já fez ou faz algum tipo de tratamento para ansiedade? _____

- Quais sintomas persistem e como se sente, atualmente _____

- Tem tido dores de cabeça: () sim () não

Se sim, com que frequência? _____

- Tem tido palpitações: () sim () não

Se sim, com que frequência? _____

- Tem tido sudorese: () sim () não

Se sim, com que frequência? _____

Passou por algum evento estressor recentemente? () sim () não

Se sim, pode relatar? _____

5- Dados antropométricos:

- Peso _____ - Índice de massa corporal (IMC) _____

- Altura _____ - Classificação conforme IMC _____

- Circunferência da cintura _____

6- Parâmetros para avaliação do SNA:

- Pressão arterial: _____

- Frequência cardíaca: _____

- Frequência de pulso: _____

- Frequência respiratória: _____

- Temperatura da pele: _____