

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 11/02/2028



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba - Faculdade de Odontologia

Larissa Viana Pinheiro

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO EXTRATO
DE CANNABIS *FULL SPECTRUM*, NO CONTROLE DA DOR
E QUALIDADE DO SONO EM PACIENTES COM
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR:
ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por
placebo**

Araçatuba - SP
2026

Larissa Viana Pinheiro

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO EXTRATO
DE CANNABIS *FULL SPECTRUM*, NO CONTROLE DA DOR
E QUALIDADE DO SONO EM PACIENTES COM
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR:
ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por
placebo**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.
Área de Concentração: Prótese Dentária.

Orientadora: Profa. Dra. Karina Helga Turcio de Carvalho

Araçatuba - SP
2026

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

P654a Pinheiro, Larissa Viana.
Avaliação da eficácia e segurança do extrato de cannabis full spectrum, no controle da dor e qualidade do sono em pacientes com disfunção temporomandibular muscular : ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo / Larissa Viana Pinheiro. - Araçatuba, 2025
95 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientadora: Profa. Karina Helga Turcio de Carvalho

1. Dor musculoesquelética 2. Síndrome da disfunção da articulação temporomandibular 3. Dor crônica 4. Cannabis I. T.

Black D3
CDD 617.6

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora, expresso minha profunda gratidão por iluminarem meus caminhos, fortalecerem inabalavelmente minha fé e serem o sustento em cada fase desta jornada. É em Seu constante amparo e presença que encontro a serenidade necessária para enfrentar os desafios e a verdadeira alegria nas vitórias.

Aos meus amados pais, José Luiz e Inês, dedico todo o meu amor e uma eterna gratidão pelo inestimável cuidado, pelos ensinamentos valiosos e por constituírem o meu porto seguro. Vocês me inspiraram com o valor da coragem, da honestidade e da dedicação. À minha irmã, Júlia, agradeço por ser minha confidente e melhor amiga, e por vibrar intensamente em cada conquista que alcanço. Ao meu esposo, Otavio, muito obrigada por ser meu maior incentivador, por ter fé em mim mesmo nos momentos de dúvida, pelo apoio discreto, pelas palavras gentis e por compartilhar este caminho comigo com tanto carinho. Vocês são a fonte da minha força.

Com imensa estima e reconhecimento, agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Karina de Carvalho, por sua orientação sensível, pela paciência demonstrada e pela forma como me conduziu neste trabalho, unindo firmeza e afeto. Aos demais membros da Banca Examinadora, estendo meu profundo reconhecimento pela leitura atenta e pelas valiosas contribuições. Ter a experiência e o olhar crítico de vocês neste momento é um privilégio que enriquece significativamente esta pesquisa.

Às minhas queridas companheiras de pós-graduação, Marcella e Estefanny, meu sincero reconhecimento por dividirmos não apenas risos, mas também os momentos de cansaço, incertezas e a satisfação das conquistas. Vocês trouxeram leveza aos dias mais exigentes e transformaram esta caminhada em um capítulo repleto de aprendizados e afeto.

Estendo meus agradecimentos à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), em particular à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, representada pelo diretor, Prof. Alberto Carlos Botazzo Delbem, e pelo vice-diretor, Prof. Luciano Tavares Ângelo Cintra, por me proporcionarem um ambiente que moldou positivamente tanto a minha vida acadêmica quanto a pessoal.

O desenvolvimento deste trabalho contou com o essencial suporte financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“DO INÍCIO ATÉ O ÚLTIMO PORTO, SÓ INTERESSA A VIAGEM: ÀS VEZES TEM TEMPESTADE, ONDAS ENORMES COBREM O BARCO; DEPOIS VEM A CALMARIA E PODEMOS DESFRUTAR DE UM HORIZONTE CLARO. MAS SE DURANTE ESSA TRAVESSIA A GENTE PROSSEGUIR DESEJANDO O BOM, O BELO E O VERDADEIRO, ENTÃO TUDO TERÁ VALIDO A PENA.”

Lygia Fagundes Telles.

RESUMO

PINHEIRO, L. V. Avaliação da eficácia e segurança do extrato de cannabis full spectrum, no controle da dor e qualidade do sono em pacientes com disfunção temporomandibular muscular: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. 2026. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

A Cannabis sativa tem sido investigada como alternativa terapêutica para condições dolorosas crônicas, incluindo distúrbios musculoesqueléticos orofaciais. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de um extrato full spectrum de Cannabis sativa, contendo THC e CBD na proporção 1:1, no manejo da dor, estresse e qualidade do sono em pacientes com Disfunção Temporomandibular (DTM) muscular. Realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo 16 mulheres diagnosticadas com dor miofascial crônica, divididas em dois grupos, intervenção (G1) e placebo (G2), submetidas a tratamento por 60 dias, com titulação individualizada da dose. As avaliações incluíram dor subjetiva (SF-MPQ e VAS), dor objetiva (limiar de dor e sensibilidade mecânica à palpação), estresse/ansiedade/depressão, qualidade do sono, qualidade de vida e parâmetros laboratoriais de segurança. No G1 (n=9), observou-se redução significativa da dor subjetiva ao longo do tempo ($p=0,01$), com redução da média de 19,67 para 6,56 em 30 dias, mantendo 7,89 aos 60 dias. No G2 (n=7), também houve redução significativa ($p=0,045$), porém menos acentuada, de 19,1 para 10,0 em 30 dias e 9,43 aos 60 dias. Alterações no limiar de dor à pressão não foram detectadas em nenhum grupo ($p>0,05$), sugerindo ausência de efeito periférico mensurável. O extrato promoveu redução significativa e consistente dos níveis de estresse ($p<0,05$), superior ao placebo, enquanto ansiedade e depressão não diferiram entre grupos ($p>0,05$). A resposta em qualidade do sono foi heterogênea: o G2 apresentou melhora significativa ($p<0,05$), enquanto o G1 não mostrou mudança global ($p=0,889$). A análise da titulação demonstrou que o grupo ativo alcançou alívio dos sintomas com doses significativamente menores que o placebo, indicando efeito farmacológico distinto. Não foram observadas alterações relevantes nos parâmetros hepáticos, renais ou hematológicos, confirmando a segurança do produto. Conclui-se que o extrato full spectrum avaliado demonstrou eficácia como terapia adjuvante na DTM muscular, especialmente pela redução da dor subjetiva precoce e pela melhora

expressiva do estresse, com perfil de segurança favorável e necessidade de doses reduzidas para estabilização clínica.

Palavras-chave: dor musculoesquelética; síndrome da disfunção da articulação temporomandibular; dor crônica; cannabis sativa.

ABSTRACT

PINHEIRO, L. V. Evaluation of the efficacy and safety of full spectrum cannabis extract in pain control and sleep quality in patients with muscular temporomandibular disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. 2026. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

Cannabis sativa has been investigated as a potential therapeutic option for chronic pain conditions. This randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial aimed to evaluate the efficacy and safety of a full-spectrum Cannabis extract containing THC and CBD in a 1:1 ratio for managing pain, stress, and sleep quality in patients with myogenous Temporomandibular Disorders (TMD). Sixteen women with chronic myofascial pain were monitored for 60 days under an individualized dose-titration regimen. Assessments included subjective pain (SF-MPQ and VAS), objective pain measures (pressure pain threshold and palpation sensitivity), emotional symptoms (DASS-21), sleep quality (PSQI), quality of life (SF-36), and laboratory parameters for safety monitoring. In the intervention group ($n = 9$), subjective pain significantly decreased over time ($p = 0.01$), with scores dropping from 19.67 at baseline to 6.56 at 30 days and stabilizing at 7.89 at 60 days. The placebo group ($n = 7$) also showed a significant reduction ($p = 0.045$), but to a lesser extent (19.1 to 10.0 at 30 days, and 9.43 at 60 days). No significant changes were detected in pressure pain thresholds in either group ($p > 0.05$), suggesting no measurable peripheral analgesic effect. The Cannabis extract produced a robust and consistent reduction in stress levels, outperforming the placebo ($p < 0.05$), while anxiety and depression showed no significant between-group differences ($p > 0.05$). Sleep quality showed a heterogeneous response: the placebo group improved significantly ($p < 0.05$), whereas the intervention group did not demonstrate global changes ($p = 0.889$). Dose analysis revealed that participants receiving the active extract achieved clinical stabilization with substantially lower doses than those in the placebo group, supporting a pharmacological rather than purely expectancy-based effect. Laboratory parameters remained stable across all evaluations, with no evidence of hepatic, renal, or hematological toxicity. In conclusion, the full-spectrum Cannabis extract demonstrated efficacy as an adjuvant therapy for myogenous TMD, particularly by promoting early reductions in subjective pain and producing substantial improvements in stress levels.

The treatment showed a favorable safety profile and required lower doses to achieve symptom control.

Keywords: musculoskeletal pain; temporomandibular joint dysfunction syndrome; chronic pain; cannabis sativa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos principais receptores endocanabinoides (CB1 e CB2) no organismo humano.	19
Figura 2 – Estrutura morfológica da planta Cannabis sativa	20
Figura 3 – Representação esquemática da divisão dos grupos no ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	25
Figura 4 – Fluxograma do desenvolvimento da pesquisa clínica e das etapas do protocolo experimental	28
Figura 5 – Localização dos pontos anatômicos padronizados utilizados para avaliação objetiva do nível de dor por meio dos testes de algometria e palpometria nos músculos examinados	32
Figura 6 – Fluxograma CONSORT das etapas de triagem, randomização, acompanhamento e análise dos participantes incluídos no ensaio clínico	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Esquema de titulação posológica do extrato de Cannabis full spectrum, com progressão da dose diária de 15 a 150 mg/dia.	27
Tabela 2 – Instrumentos de avaliação, domínios analisados e tempos de mensuração no ensaio clínico com pacientes com DTM muscular.	30
Tabela 3 – Evolução dos escores de dor subjetiva pelo Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2) ao longo do estudo, com variação temporal, comparação intergrupos e diferença mínima clinicamente importante (MCID)	35
Tabela 4 – Evolução do limiar de dor à pressão (kgf/cm ²) nos músculos mastigatórios dos grupos intervenção (G1) e placebo (G2) nos diferentes momentos de avaliação do estudo.	37
Tabela 5 – Evolução da sensibilidade mecânica à palpação (NRS 0–10) nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2) ao longo do estudo	37
Tabela 6 – Evolução dos escores de depressão, ansiedade e estresse, segundo as subescalas do DASS-21, nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2) ao longo do estudo.	39
Tabela 7 – Variação dos escores de qualidade de vida nos domínios do SF-36 nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2), com comparação intergrupos e frequência de melhora clinicamente importante.	41
Tabela 8 – Indicadores de impacto clínico e magnitude de efeito (G1 vs.G2) nos domínios do SF-36.	42
Tabela 9 – Evolução temporal dos escores de qualidade do sono, avaliados pelo Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2), com análise intragrupo, comparação intergrupos e taxa de resposta clínica.	44
Tabela 10 – Comparação da dose terapêutica titulada, expressa em gotas por dia, estabelecida ao final do estudo nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2).	44
Tabela 11 – Evolução dos marcadores bioquímicos de segurança sistêmica nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2), com análise intragrupo, comparação intergrupos das variações e interpretação clínica.	46
Tabela 12 – Matriz de correlações entre os desfechos clínicos e a dose medicamentosa nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2)	47

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Evolução dos escores de dor subjetiva avaliados pelo Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2) ao longo dos momentos de avaliação do estudo (D0, D30 e D60). 36
- Gráfico 2 – Comparação da redução dos escores de estresse, depressão e ansiedade entre os grupos intervenção (G1) e placebo (G2) ao final do período experimental. 40
- Gráfico 3 – Trajetória temporal dos escores de qualidade do sono pelo Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2), nos momentos D0, D30 e D60 do estudo 41
- Gráfico 4– Comparação da dose terapêutica média final, em gotas/dia, estabelecida nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2) ao final do estudo. 45
- Gráfico 5 – Comparação dos coeficientes de correlação de Pearson entre dose medicamentosa e desfechos clínicos relacionados à dor, qualidade do sono, ansiedade e saúde mental nos grupos intervenção (G1) e placebo (G2) 48
- Gráfico 6 – Diagramas de dispersão da correlação entre a variação da qualidade do sono e as variações dos escores de ansiedade e estresse no grupo intervenção 49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Administração Científica do Trabalho
AIT	Associação Internacional do Trabalho
ALT/TGP	Alanina Aminotransferase / Transaminase Glutâmico-Pirúvica
ANS	Ansiedade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST/TGO	Aspartato Aminotransferase / Transaminase Glutâmico – oxalacética
ATM	Articulação Temporomandibular
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CB1	Receptor Canabinoide tipo 1
CB2	Receptor Canabinoide tipo 2
CBD	Canabidiol
DASS-21	Depression, Anxiety and Stress Scale - 21 itens (Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse)
DC/TMD	Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (Critérios de Diagnóstico para Desordens Temporomandibulares)
DEP	Depressão
DTM	Disfunção Temporomandibular
ECFE	Extrato de Cannabis Full Spectrum
EST	Estresse
EVA/VAS	Escala Visual Analógica (Visual Analog Scale)
FOA/UNESP	Faculdade de Odontologia de Araçatuba / Universidade Estadual Paulista
G1	Grupo Intervenção
G2	Grupo Placebo
IES	Instituição de Ensino Superior
LDP	Limiar de Dor à Pressão
MASS DIR	Músculo Masseter direito
MASS ESQ	Músculo Masseter esquerdo

MCID	Minimal Clinically Important Difference (Diferença Mínima Clinicamente Importante)
MEC	Ministério da Educação
NNT	Number Needed to Treat (Número Necessário para Tratar)
NRS	Numeric Rating Scale (Escala de Avaliação Numérica)
OHIP-14	Oral Health Impact Profile - 14 itens (Perfil de Impacto na Saúde Bucal)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PII	Pain Intensity Index (Índice de Intensidade da Dor)
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh)
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
SBEC	Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis
SF-36	Short-Form Health Survey 36 (Questionário de Qualidade de Vida)
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire (Versão curta do questionário de dor McGill)
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEMP DIR	Músculo Temporal direito
TEMP ESQ	Músculo Temporal esquerdo
THC	Tetrahydrocannabinol
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2 Objetivos Específicos	21
3 METODOLOGIA	21
3.1 Delineamento da Pesquisa	21
3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	22
3.3 Cálculo Amostral	23
3.4 Recrutamento, Randomização e Cegamento	23
3.5 Composição, Posologia e Orientações de Uso dos Produtos Investigados	24
3.5.1 Composição do ECFE e Placebo	24
3.5.2 Posologia e Protocolo de Titulação	25
3.5.3 Orientações sobre o Uso e Acesso ao Tratamento	27
3.6 Instrumentos Avaliativos	28
3.6.1 Instrumentos para avaliação do nível de dor	29
3.6.2 Avaliação subjetiva	29
3.6.3 Avaliações objetivas	30
3.6.4 Instrumento para avaliação de estresse, ansiedade e depressão	32
3.6.5 Instrumentos para avaliação da qualidade de vida	32
3.6.6 Instrumentos para avaliação da qualidade de sono	32
3.6.7 Avaliação dos parâmetros laboratoriais	33
3.7 Análise dos Dados	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Resultados Correspondentes à Dor Orofacial Subjetiva	35
4.2 Resultados Correspondentes à Dor Orofacial Objetiva	36
4.3 Resultados Correspondentes os Dados Psicométricos (Depressão, Ansiedade e Estresse)	38
4.4 Resultados Correspondentes à Qualidade de Vida	40
4.5 Resultados Correspondentes à Qualidade de Sono	42
4.6 Resultados Correspondentes à Dose Utilizada	44
4.7 Resultados Correspondentes aos Exames Clínicos Laboratoriais	45
4.8 Resultados Correspondentes às Correlações	47

5 DISCUSSÃO	49
6 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXOS	62

1 INTRODUÇÃO

De origem multifatorial, as disfunções temporomandibulares (DTMs) são representadas por um grupo de distúrbios que envolvem a região orofacial, compreendendo os músculos da mastigação e/ou a articulação temporomandibular (ATM), com diferentes manifestações clínicas (Kleykamp et al., 2022; Maini; Dua, 2023; Schiffman et al., 2014; American Academy of Orofacial Pain, 2013). Nas DTMs musculares, o diagnóstico mais predominante é o de dor miofascial, caracterizada pelo espalhamento da dor dentro do mesmo músculo ou pela sua referência para além dos limites daquela região muscular, podendo constituir uma fonte de dor crônica. Uma revisão sistemática e meta-análise recente sugeriu que a prevalência de DTM pode variar de 25,2% a 34,9%, com predominância do diagnóstico de dor miofascial (10,3–15,4%) (Bueno et al., 2018; Ferrillo et al., 2022).

Quando denominada “crônica”, a dor é caracterizada como contínua ou recorrente, com duração mínima de três meses, muitas vezes de etiologia incerta, e não desaparece com o emprego de procedimentos terapêuticos convencionais (Merskey; Bogduk, 1994). Trata-se de dor de difícil manejo, com prejuízo significativo para a qualidade de vida, visto que mais de um terço das pessoas com essa condição apresentam dificuldade para realizar suas atividades diárias e podem desenvolver depressão, ansiedade ou perturbações do sono (Poli et al., 2018).

O sono é um processo fisiológico essencial à vida, responsável pela manutenção de mecanismos fundamentais da homeostase humana (Tononi; Cirelli, 2006). Sua privação provoca alterações no funcionamento físico, ocupacional, cognitivo e social, além de comprometer a qualidade de vida (Jansen et al., 2007).

Em pacientes com DTM muscular dolorosa, os distúrbios do sono são frequentes, especialmente a queixa de má qualidade do sono. Estudos apontam uma relação bidirecional entre dor e sono: a dor pode predispor a distúrbios do sono e, por sua vez, a pior qualidade do sono agrava a dor, sobretudo nos quadros crônicos (Andersen et al., 2018; Smith; Haythornthwaite, 2004). Esse processo pode ser explicado, em parte, por mecanismos neurobiológicos, já que o sono inadequado pode inibir a produção de neurotransmissores importantes para a modulação da dor e para a regulação do humor, do estresse e da ansiedade, fatores diretamente relacionados ao seu controle (Boakye et al., 2016).

As terapias conservadoras são a primeira escolha no tratamento das DTMs musculares (Ferrillo et al., 2022). Entretanto, nem todos os indivíduos respondem adequadamente, o que resulta em pacientes refratários que permanecem com dor (Poli et al., 2018). O caráter multifatorial das DTMs, associado à presença de sintomas depressivos, somatização, catastrofização e baixa capacidade de enfrentamento, parece contribuir para esse quadro (Litt; Porto, 2013). Assim, como o principal objetivo terapêutico é a redução da dor, há grande interesse em novas alternativas de tratamento.

Estudos recentes apontam benefícios da Cannabis sativa e de seus fitocanabinoides no tratamento da dor crônica, especialmente do tetrahydrocannabinol (THC) (Bellnier; Brown; Ortega, 2018; Degenhardt et al., 2015; Poli et al., 2018; Safakish et al., 2020). Esses compostos também vêm sendo estudados como possíveis substitutos dos opioides, reduzindo a necessidade de seu uso no controle da dor (Lucas, 2012; Poli et al., 2018). Isso é relevante porque os opioides apresentam baixa margem terapêutica, importantes efeitos adversos, elevado potencial de abuso e baixa eficácia em longo prazo (Abelev et al., 2022).

Sabe-se que o organismo possui dois principais receptores endocanabinoides: CB1, encontrado no sistema nervoso central, e CB2, presente em tecidos, órgãos e no sistema imune (Chaves; Bittencourt; Pelegrini, 2020). Como esse sistema participa do processamento da inflamação e da dor por meio da interação com vias endógenas nociceptivas, a Cannabis sativa e seus fitocanabinoides têm sido considerados alternativas terapêuticas promissoras para dores crônicas (Baron et al., 2018; Abelev et al., 2022).

6 CONCLUSÃO

O ensaio clínico randomizado sugere a eficácia e a segurança do extrato de Cannabis full spectrum (1:1) como terapia adjuvante na DTM muscular. A intervenção apresentou resultados favoráveis na redução da dor subjetiva, com diferença em relação ao placebo em parte do acompanhamento, além de redução mais específica do estresse. A dissociação entre o alívio relatado e a manutenção da sensibilidade mecânica à palpação sugere atuação predominante sobre dimensões centrais da experiência dolorosa. Além disso, os benefícios sobre o sono pareceram variar de acordo com a gravidade basal das participantes, e a estabilidade clínica alcançada com doses significativamente menores no grupo tratado reforça a importância da titulação individualizada para otimizar a segurança e o conforto terapêutico.

REFERÊNCIAS

- ABELEV, S. *et al.* 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. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 5, n. 1, p. 20-31, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1159/000521492>.
- ALQUTAIBI, A. Y. *et al.* Global prevalence of temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 39, n. 2, p. 48-65, 2025. DOI: <https://doi.org/10.22514/jofph.2025.025>.
- AMERICAN ACADEMY OF OROFACIAL PAIN. **Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management**. 5. ed. Chicago: Quintessence Publishing, 2013.
- ANDERSEN, M. L. *et al.* Sleep disturbance and pain. **Chest**, v. 154, n. 5, p. 1249-1259, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.019>.
- BARON, E. P. *et al.* Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. **The Journal of Headache and Pain**, v. 19, n. 1, p. 37, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0862-2>.
- BELNIER, T.; BROWN, G. W.; ORTEGA, T. R. Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. **Mental Health Clinician**, v. 8, n. 3, p. 110-115, 2018. DOI: <https://doi.org/10.9740/mhc.2018.05.110>.
- BEN-SHABAT, S. *et al.* An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. **European Journal of Pharmacology**, v. 353, n. 1, p. 23-31, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00392-6](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00392-6).
- BERTOLAZI, A. N. **Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh**. 2008. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

BOAKYE, P. A. *et al.* A critical review of neurobiological factors involved in the interactions between chronic pain, depression, and sleep disruption. **The Clinical Journal of Pain**, v. 32, n. 4, p. 327-336, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000260>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Registrado primeiro medicamento à base de Cannabis sativa**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registrado-primeiro-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa>. Acesso em: 22 jun. 2023.

BRAZIER, J. The Short-Form 36 (SF-36) Health Survey and its use in pharmaco-economic evaluation. **Pharmacoeconomics**, v. 7, n. 5, p. 403-415, 1995. DOI: <https://doi.org/10.2165/00019053-199507050-00005>.

BUENO, C. H. *et al.* Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 45, n. 9, p. 720-729, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/joor.12661>.

BUYSSE, D. J. *et al.* The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).

CASTRILLON, E. E. *et al.* Comparison of glutamate-evoked pain between the temporalis and masseter muscles in men and women. **Pain**, v. 153, n. 4, p. 823-829, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.003>.

CAXIAS, F. P. *et al.* Impact event and orofacial pain amid the COVID-19 pandemic in Brazil: a cross-sectional epidemiological study. **Journal of Applied Oral Science**, v. 29, p. e20210122, 2021a. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2021-0122>.

CAXIAS, F. P. *et al.* Nerve growth factor-induced sensitization of the sternocleidomastoid muscle and its effects on trigeminal muscle sensitivity and pain profiles: a randomized double-blind controlled study. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 35, n. 1, p. 7-16, 2021b. DOI: <https://doi.org/10.11607/ofph.2593>.

CHAVES, C.; BITTENCOURT, P. C. T.; PELEGRINI, A. Ingestion of a THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Pain Medicine**, v. 21, n. 10, p. 2212-2218, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa303>.

CICONELLI, R. M. **Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36)**. 1997. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997.

COSTA, L. C. M. *et al.* The brazilian-portuguese versions of the McGill Pain Questionnaire were reproducible, valid, and responsive in patients with musculoskeletal pain. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 8, p. 903-912, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.12.009>.

CUSCHIERI, S. The CONSORT statement. **Saudi Journal of Anaesthesia**, v. 13, sup. 1, p. S27-S30, 2019. DOI: https://doi.org/10.4103/sja.SJA_559_18.

DEGENHARDT, L. *et al.* Experience of adjunctive cannabis use for chronic non-cancer pain: findings from the Pain and Opioids IN Treatment (POINT) study. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 147, p. 144-150, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.11.031>.

DROBEK, W.; SCHOENAERS, J.; DE LAAT, A. Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 29, n. 11, p. 1042-1051, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.2002.00988.x>.

DWORKIN, S. F.; LERESCHE, L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. **Journal of Craniomandibular Disorders**, v. 6, n. 4, p. 301-355, 1992.

FERRILLO, M. *et al.* Pain management and rehabilitation for central sensitization in temporomandibular disorders: a comprehensive review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 20, p. 12164, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232012164>.

HADDAD, D. S.; BRIOSCHI, M. L.; ARITA, E. S. Thermographic and clinical correlation of myofascial trigger points in the masticatory muscles. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 41, n. 8, p. 621-629, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1259/dmfr/98504520>.

HAWKER, G. A. *et al.* Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short

Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). **Arthritis Care & Research**, v. 63, sup. 11, p. S240-S252, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20543>.

HENDERSON, L. A. *et al.* Medicinal cannabis in the treatment of chronic pain. **Australian Journal of General Practice**, v. 50, n. 10, p. 724-732, 2021. DOI: <https://doi.org/10.31128/AJGP-04-21-5939>.

HILL, M. N. *et al.* Functional interactions between stress and the endocannabinoid system: from synaptic signaling to behavioral output. **The Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 45, p. 14980-14986, 2010. 10.1523/JNEUROSCI.4283-10.2010.

HILL, M. N. *et al.* The endocannabinoid system and the regulation of stress and anxiety. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 4, p. 1–17, 2010.

JANSEN, J. M. *et al.* **Medicina da noite**: da cronobiologia à prática clínica. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2007.

JENSEN, K. *et al.* Pressure-pain threshold in human temporal region: evaluation of a new pressure algometer. **Pain**, v. 25, n. 3, p. 313-323, 1986. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90235-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90235-6).

JOHNSON, J. R. *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 39, n. 2, p. 167-179, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>.

KLEYKAMP, B. A. *et al.* The prevalence of comorbid chronic pain conditions among patients with temporomandibular disorders: a systematic review. **Journal of the American Dental Association**, v. 153, n. 3, p. 241-250.e10, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.08.008>.

KNEZEVIC, N. N. *et al.* Justice for placebo: placebo effect in clinical trials and everyday practice. **Medicines**, v. 12, n. 1, p. 5, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines12010005>.

KOLLER, V. *et al.* Safety of medical cannabis: liver and kidney function in chronic use. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 1–12, 2020.

LITT, M. D.; PORTO, F. B. Determinants of pain treatment response and nonresponse: identification of TMD patient subgroups. **The Journal of Pain**, v. 14, n. 11, p. 1502-1513, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.07.017>.

LUCAS, M. A. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 44, n. 2, p. 125-133, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1080/02791072.2012.684624>.

MACCALLUM, C. A.; RUSSO, E. B. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. **European Journal of Internal Medicine**, v. 49, p. 12-19, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>.

MAINI, K.; DUA, A. **Temporomandibular syndrome**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.

MASUDA, M. *et al.* Referred pain and sensations evoked by standardized palpation of the masseter muscle in healthy participants. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 32, n. 2, p. 159-166, 2018. DOI: <https://doi.org/10.11607/ofph.2019>.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. (ed.). **Classification of chronic pain**: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press, 1994.

POLI, P. *et al.* Medical cannabis in patients with chronic pain: effect on pain relief, pain disability, and psychological aspects. a prospective non randomized single arm clinical trial. **La Clinica Terapeutica**, v. 169, n. 3, p. e102-e107, 2018. DOI: <https://doi.org/10.7417/T.2018.2062>.

RUSSO, E. B. Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 1, n. 1, p. 154-165, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2016.0009>.

RUSSO, E. B.; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical Hypotheses**, Amsterdam, v. 66, n. 2, p. 234–246, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.026>.

SAFAKISH, R. *et al.* Medical cannabis for the management of pain and quality of life in chronic pain patients: a prospective observational study. **Pain Medicine**, v. 21, n. 11, p. 3073-3086, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa163>.

SCHIFFMAN, E. *et al.* 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. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 28, n. 1, p. 6-27, 2014. DOI: <https://doi.org/10.11607/jop.1151>.

SERRANO-HERNANZ, G. *et al.* Importance of standardized palpation of the human temporomandibular joint. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 33, n. 2, p. 220-226, 2019. DOI: [10.11607/ofph.2235](https://doi.org/10.11607/ofph.2235).

SILVA JÚNIOR, E. A. *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 in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 46, p. e20210396, 2024. DOI: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0396>.

SMITH, M. T.; HAYTHORNTHWAITE, J. A. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. **Sleep Medicine Reviews**, v. 8, n. 2, p. 119-132, 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3).

STITH, S. S. *et al.* Cannabis use and markers of liver health. **Cannabis and Cannabinoid Research**, New Rochelle, v. 3, n. 1, p. 1–9, 2018

TONONI, G.; CIRELLI, C. Sleep function and synaptic homeostasis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 10, n. 1, p. 49-62, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.05.002>.

VIGNOLA, R. C.; TUCCI, A. M. Adaptation and validation of the depression, anxiety and stress scale (DASS) to Brazilian Portuguese. **Journal of Affective Disorders**, v. 155, p. 104-109, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.031>.

DE VITA, M. J. *et al.* Association of cannabinoid administration with experimental pain in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 11, p. 1118-1127, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2503>.

WONG, S. S. C.; CHAN, W. S.; CHEUNG, C. W. Analgesic effects of cannabinoids for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 15, n. 4, p. 801-829, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09905-y>.

WYTRĄŻEK, M. *et al.* Evaluation of palpation, pressure algometry, and electromyography for monitoring trigger points in young participants. **Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**, v. 38, n. 3, p. 232-243, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2014.12.005>.

ZIELIŃSKI, G.; PAJAŁ-ZIELIŃSKA, B. Association between estrogen levels and temporomandibular disorders: an updated systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 18, p. 9867, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25189867>.