

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/02/2021.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Fernanda Grüninger Mercante

**Influência da insônia na associação entre disfunção temporomandibular
dolorosa e sensibilização central**

Araraquara
2019



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Fernanda Grüninger Mercante

**Influência da insônia na associação entre disfunção temporomandibular
dolorosa e sensibilização central**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de mestre em Reabilitação Oral, na Área de Odontologia.

Orientadora: Profª Drª Daniela Aparecida de Godoi Gonçalves

Araraquara
2019

Mercante, Fernanda Gruninger

Influência da insônia na associação entre disfunção temporomandibular dolorosa e sensibilização central / Fernanda Gruninger Mercante. --

Araraquara: [s.n.], 2019

92 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Reabilitação oral) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Profa. Dra. Daniela Aparecida de Godoi Gonçalves

1. Síndrome da disfunção da articulação temporomandibular
2. Sensibilização do sistema nervoso central 3. Distúrbio do início e da manutenção do sono I. Título

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marley C. Chiusoli Montagnoli, CRB-8/5646

Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

Fernanda Grüninger Mercante

**Influência da insônia na associação entre disfunção temporomandibular
dolorosa e sensibilização central**

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Reabilitação Oral

Profª Drª Daniela Aparecida de Godoi Gonçalves

Profª Drª Renata Garcia Fonseca

Prof Dr Yuri Martins Costa

Araraquara, 26 de Fevereiro de 2019

DADOS CURRICULARES

Fernanda Grüninger Mercante

NASCIMENTO: 04/03/1993 – São Bernardo do Campo - SP

FILIAÇÃO: Renata de Oliveira Gruninger e Carmo Fabio Janson Mercante

2012-2016 Curso de Graduação
Faculdade de Odontologia de Araraquara
Universidade Estadual Paulista- UNESP

2017-2019 Curso de Mestrado - Área de Prótese
Programa de Pós-Graduação em Reabilitação Oral
Faculdade de Odontologia de Araraquara
Universidade Estadual Paulista- UNESP

Dedico esse trabalho a minha avó Cacilda, que não estará presente neste momento, mas esteve em tantos outros de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais Renata, Carmo e Juliane, por me darem todo apoio que eu poderia precisar para chegar até aqui.

À saudosa avó, Cacilda, que foi uma grande mulher e minha inspiração.

À minha querida orientadora, Daniela, com quem aprendi tanto, agradeço por todos os ensinamentos, todo o trabalho e toda a dedicação.

À minha querida co-orientadora, Giovana, que esteve comigo em todos os momentos, agradeço também por toda a dedicação e todo o trabalho.

Ao meu amor, Tomás, que caminhou comigo por esses anos, sempre presente.

Ao meu irmão, Vitor, meu primeiro companheiro de vida.

Às minhas amigas, Mariely e Letícia, sem as quais a jornada não teria sido tão leve.

À Juliana e Guilherme, só nós sabemos o quão trabalhoso foi o caminho. Muito obrigada por todo esforço, paciência e o quanto aprendi com vocês.

Às professoras doutoras Mônica Levy Andersen e Helena Hachul de Campos, do departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, agradeço pela colaboração, essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2017/14266-3) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

À equipe Felipe, Mayara e Ingrid obrigada pelo esforço e por tornarem possível a concretização desse trabalho.

A Faculdade de Odontologia de Araraquara, em nome da diretora Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato e vice-diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos, responsáveis por uma maravilhosa gestão e apoio indispensável a todos os alunos.

A pós-graduação em Reabilitação Oral, em nome da coordenadora Profa.Dra. Ana Cláudia Pavarina, por possibilitarem o início da minha carreira científica.

Aos funcionários da Faculdade de Odontologia de Araraquara, especialmente do Departamento de Materiais e Prótese, pela disposição em ajudar os alunos.

Agradeço finalmente ao universo, por ser sempre tão generoso comigo e me prover com infinitas oportunidades de aprendizado.

“Happiness can be found even in the darkest of times, if one only remembers to turn on the light.”

Albus Dumbledore*

* JK Rowling. Harry Potter and the Prisoner of Askaban, 2004.

Mercante FG. Influência da insônia na associação entre disfunção temporomandibular dolorosa e sensibilização central [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2019.

RESUMO

Introdução: Estudos recentes demonstram a existência de sensibilização central (SC) associada com a disfunção temporomandibular (DTM) dolorosa. A presença de SC inclui hipofunção do sistema inibitório descendente da dor, afetando a modulação dos fenômenos nociceptivos. Há indícios de associação entre insônia e SC em pacientes com dores crônicas. Entretanto, a literatura não dispõe de estudos investigando esta associação em pacientes com DTM dolorosa. **Objetivos:** Estimar a associação entre SC, DTM dolorosa e insônia, e avaliar a qualidade, duração total, latência e eficiência de sono em indivíduos com e sem SC. **Metodologia:** O presente estudo clínico transversal, foi conduzido em uma amostra composta por 104 indivíduos adultos (20 a 65 anos de idade), distribuídos em dois grupos: 1) DTM; 2) DTM e insônia. A DTM foi classificada pelo *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*. O diagnóstico da insônia foi realizado de acordo com os critérios da 3ª Classificação Internacional de Distúrbios de Sono e quantificado por meio do questionário do Índice de Gravidade de Insônia. A presença de SC foi avaliada por meio dos testes quantitativos sensoriais (limiar de dor à pressão e somação temporal) e o teste de Modulação Condicionada da Dor (CPM). Os parâmetros dos testes quantitativos sensoriais foram transformados em valores de z-score. O teste ANCOVA a 2 fatores foi utilizado para testar a diferença entre os grupos. Para testar o efeito do CPM, utilizamos o teste ANCOVA a 2 fatores para medidas repetidas. Foi considerado o nível de significância de 5%. **Resultados:** Não foram encontradas associações entre os grupos para a somação temporal na área trigeminal ($F=0,242$; $p=0,624$) e na área extratrigeminal ($F=0,006$; $p=0,939$), assim como não foram encontradas associações entre os grupos para o teste de limiar de dor à pressão na área trigeminal ($F=0,023$; $p=0,880$) e na área extratrigeminal ($F=0,127$; $p=0,722$). Não foram encontradas diferenças estatísticas para o teste CPM na área trigeminal ($F=0,019$; $p=0,890$) e na área extratrigeminal ($F=0,809$; $p=0,371$). Além disso, não foram encontradas diferenças estatísticas para duração total ($F=0,130$, $p=0,643$; $F=1,590$, $p=0,211$), latência ($F=0,521$, $p=0,473$; $F=0,013$, $p=0,910$), eficiência ($F=0,687$, $p=0,410$; $F=1,075$; $p=0,310$) e qualidade do sono ($p=0,864$; $p=0,695$) para área trigeminal e extratrigeminal, respectivamente. **Conclusão:** A insônia não influenciou a magnitude de associação entre DTM e SC. Complementarmente, a SC não influenciou os parâmetros do sono.

Palavras – chave: Síndrome da disfunção da articulação temporomandibular. Sensibilização do sistema nervoso central. Distúrbios do início e da manutenção do sono.

Mercante FG. Effect of insomnia in the association between temporomandibular disorder pain and central sensitization [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

ABSTRACT

Previous studies have shown an association between temporomandibular disorders (TMD) and central sensitization (CS). The presence of CS includes hypofunction of the pain inhibitory system, affecting the modulation of the nociceptive function. There is evidence of the association between insomnia and CS in individuals with chronic pain. However, there are no studies about this association in patients with TMD.

Aim: To estimate the association between CS, TMD pain and insomnia and to assess sleep quality, duration, latency and efficiency in individuals with and without CS. **Methods:** This cross-sectional study was conducted in a sample of 104 individuals, aged between 20-65 years, stratified into two groups: 1) TMD; and 2) TMD and insomnia. TMD were classified according to Research Diagnosis Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD). Insomnia was assessed according to the criteria of the 3rd International Classification of Sleep Disorders, and quantified by the Insomnia Severity Index questionnaire. The presence of SC was evaluated through quantitative sensorial testing (QST), which were pressure pain threshold (PPT) and temporal summation (TS) and the conditioned pain modulation test (CPM). The QST parameters (LDP and ST) were transformed into z-score profiles. The 2-factor ANCOVA was used to test the difference between groups. To test the CPM effect, we used a 2-factor ANCOVA for repeated measures. The level of significance adopted was 5%. **Results:** There were no associations between groups for TS in the trigeminal ($F=0,242$; $p=0,624$) and extratrigeminal ($F=0,006$; $p=0,939$) areas. Also, there were no associations between groups for the PPT in the trigeminal ($F=0,023$; $p=0,880$) and extratrigeminal ($F=0,127$; $p=0,722$) area and no significant difference between groups for the CPM test in the trigeminal ($F=0,019$; $p=0,890$) and extratrigeminal ($F=0,809$; $p=0,371$) areas. Furthermore, no difference was found for total sleep duration ($F=0,130$, $p=0,643$; $F=1,590$, $p=0,211$), sleep latency ($F=0,521$, $p=0,473$; $F=0,013$, $p=0,910$), sleep efficiency ($F=0,687$, $p=0,410$; $F=1,075$; $p=0,310$) and sleep quality ($p=0,864$; $p=0,695$) for the trigeminal and extratrigeminal areas, in this order. **Conclusion:** Insomnia did not influence the association between TMD and CS. Also, CS did not influence subjective sleep parameters.

Keywords: Temporomandibular joint dysfunction syndrome. Central nervous system sensitization. Sleep initiation and maintenance disorders.

LISTA DE ABREVIATURAS

DTM – Disfunção temporomandibular

SC – Sensibilização central

SNC – Sistema nervoso central

CTT – Cefaleia tipo-tensional

QST – Testes quantitativos sensoriais

CPM – Modulação condicionada da dor

LDP – Limiar de dor à pressão

PA – Pressão arterial

CIDS-3 - 3^a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono

PHQ-9 – Questionário sobre a saúde do paciente

GAD-7 – Questionário sobre transtorno de ansiedade generalizada

K - Kappa

CCI - Coeficiente de Correlação Intraclass

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 PROPOSIÇÃO	16
73 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 Disfunção Temporomandibular	17
3.2 Sensibilização Central e DTM.....	18
3.3 Insônia.....	21
4 MATERIAL E MÉTODO	24
4.1 Aspectos Éticos	24
4.1.1 Desenho de estudo.....	24
4.2 Método	24
4.2.1 Critérios de inclusão.....	24
4.2.2 Critérios de exclusão.....	24
4.2.3 Instrumentos e métodos de avaliação.....	25
4.3 Protocolo de Estudo.....	32
4.4 Análise Estatística	33
5 RESULTADO	35
5.1 Calibração Intraexaminador/Intrainstrumento.....	35
5.2 Resultados.....	37
5.2.1 Perfil somatossensorial.....	40
5.2.2 Parâmetros subjetivos do sono.....	45
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	55

ANEXOS68

1 INTRODUÇÃO

Disfunção Temporomandibular (DTM) é um conjunto de condições musculoesqueléticas e neuromusculares, caracterizada principalmente pela presença de dor nas articulações temporomandibulares, músculos da mastigação e/ou estruturas associadas. Sinais e sintomas não dolorosos como som articular, desvios ou restrições nos movimentos mandibulares também podem estar presentes¹.

A fisiopatologia da DTM pode envolver processos de sensibilização periférica e central. O aumento e a persistência da atividade nociceptiva periférica em conjunto com outros fatores, pode resultar no desenvolvimento da sensibilização central (SC)², definida pela IASP como uma responsividade aumentada dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central, frente a impulsos aferentes normais ou sub-limiares³. Nesse contexto, o SNC pode sofrer mudanças neuroplásticas levando a distorções e/ou amplificação dos impulsos nociceptivos e da dor. Tais fenômenos resultam em maior intensidade, duração e extensão espacial da dor, de forma que a resposta já não reflete diretamente as qualidades específicas dos estímulos nocivos periféricos, mas aponta para presença de alterações nos estados funcionais do SNC⁴.

Tem sido demonstrado que a SC pode fazer parte da fisiopatologia da DTM dolorosa⁵⁻⁹. Um estudo recente realizado por nosso grupo mostrou que mulheres com DTM dolorosa, livres de qualquer outra condição dolorosa, apresentavam menor limiar de dor à pressão não só na região trigeminal, mas também na região extratrigeminal, quando comparado com mulheres sem DTM dolorosa, refletindo possíveis alterações centrais e apontando para a existência de SC associada à DTM dolorosa⁹. A DTM é altamente prevalente na população¹⁰, podendo afetar significativamente a qualidade de vida e a capacidade funcional dos indivíduos¹¹. Seu tratamento é um desafio devido à etiologia multifatorial e fisiopatologia complexa. O conhecimento de possíveis fatores perpetuantes, bem como o envolvimento destes na fisiopatologia da dor por DTM é de extrema importância para um melhor controle da condição. Portanto, a existência de SC deve ser investigada e considerada na elaboração do plano de tratamento de pacientes com DTM dolorosa⁵⁻⁹.

É importante ressaltar que a SC não está envolvida somente na fisiopatologia da DTM dolorosa, mas também de outras condições que em conjunto são denominadas Síndromes de Dor Centralizada e incluem entre outras, a fibromialgia, algumas cefaleias, a síndrome do intestino irritável^{12,13}.

Estudos prévios apontam evidências de associação entre distúrbios de sono, dor e SC¹⁴⁻¹⁸. Ainda, a privação de sono em indivíduos saudáveis amplia a percepção da dor¹⁹, que parece ser reversível quando o mesmo é normalizado²⁰. Em pacientes com dor crônica, o sono não reparador está associado a aumento da sensibilidade a dor²¹ e parece influenciar consideravelmente no tratamento de condições dolorosas²².

Dentre os diversos distúrbios de sono, a insônia está presente em metade dos pacientes com dores crônicas^{21,23-27}. É definida como uma dificuldade persistente na iniciação, manutenção, consolidação e/ou qualidade do sono, que ocorre apesar de circunstâncias e oportunidades adequadas para dormir e resulta em algum prejuízo nas atividades diurnas²⁸. A insônia e a dor, separadamente, provocam redução significativa na qualidade de vida dos pacientes^{29,30}. É importante ressaltar que em torno de um quinto dos indivíduos com DTM dolorosa apresentam insônia associada à redução do limiar de dor dentro e fora da região orofacial, sugerindo a presença de SC³¹. Apesar de pouco esclarecido, a insônia parece desempenhar um papel importante no relacionamento entre dor e SC^{32,33}, embora esta relação ainda não tenha sido estudada em pacientes com DTM dolorosa.

Enquanto existem evidências da associação entre insônia e SC em pacientes com dores crônicas¹⁵, e de associação entre DTM dolorosa e insônia³¹, ainda não foi esclarecida a influência da insônia na associação entre SC e DTM dolorosa. Desta forma, é evidente a necessidade de estudos que investiguem esta associação utilizando metodologia adequada para correta identificação e controle de possíveis fatores de confusão frequentemente associados às três condições estudadas (insônia, SC e DTM dolorosa).

7 CONCLUSÃO

A insônia não influenciou a magnitude de associação entre DTM e SC. Complementarmente, não foi encontrada associação entre SC e os parâmetros subjetivos do sono.

REFERÊNCIAS*

1. Leeuw RKG. Orofacial pain: guidelines for assesment, diagnosis and management. 5th ed. Chicago: Quintessence; 2013.
2. Svensson P. Muscle pain in the head: overlap between temporomandibular disorders and tension-type headaches. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20(3): 320-5.
3. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 2017. [Acesso 2018 nov 15] Disponível em: <https://www.iasppain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Centralsensitization>
4. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2012; 152(3): 1-31.
5. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia.* 2017; 37(7): 1-13.
6. Magri LV, Carvalho VA. Effectiveness of low-level laser therapy on pain intensity , pressure pain threshold, and SF-MPQ indexes of women with myofascial pain. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(2): 419-28.
7. García DM, Villanueva IL, Alacreu HB, La Touche R. Patients with concomitant chronic neck pain and myofascial pain in masticatory muscles have more widespread pain and distal hyperalgesia than patients with only chronic neck pain. *Pain Med.* 2016; 18(3): 526-37.
8. Kothari SF, Baad-hansen L, Hansen LB, Bang N, Sorensen LH, Eskildsen HW, Svensson P. Pain profiling of patients with temporomandibular joint arthralgia and osteoarthritis diagnosed with different imaging techniques. *J Headache Pain.* 2016; 17(1): 61.
9. Campi LB, Jordani PC, Tenan HL, Camparis CM, Gonçalves DAG. Painful temporomandibular disorders and central sensitization: implications for management—a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46(1): 104-10.
10. Gonçalves DAG, Dal Fabbro AL, Campos JA, Bigal ME, Speciali JG. Symptoms of temporomandibular disorders in the population: an epidemiological study. *J Orofac Pain.* 2010; 24(3): 270-8.
11. Ruivo M. Prevalence of pain at the head , face and neck and its association with quality of life in general population of Piracicaba city , Sao Paulo: an epidemiological study. *Dor.* 2015; 16(1): 15-21.

* De acordo com o manual da FOAr/UNESP, adaptadas das normas Vancouver. Disponível no site: <http://www.foar.unesp.br/#!/biblioteca/manual>

12. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs*. 2011; 12(1): 15-24.
13. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36(6): 339-56.
14. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*. 2006; 10(5): 357-69.
15. Sivertsen B, Lallukka T, Petrie KJ, Steingrimsdóttir ÓA, Stubhaug A, Nielsen CS. Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain*. 2015; 156(8): 1433-39.
16. Tommaso M, Delussi M, Vecchio E, Sciruicchio V, Invitto S, Livrea P. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *J Headache Pain*. 2014; 15(1): 1-11.
17. Ibironke GF, Ajonijebu CO. Sleep deprivation-induced hyperalgesia in rodents: some neurochemical mechanisms. *Neurophysiology*. 2014; 46(5): 411-14.
18. Chiu YH, Silman AJ, Macfarlane G, Dickens C. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold: Results of a population based study. *Pain*. 2005; 115(3): 316-21.
19. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007; 30(9): 1145-52.
20. Onen S, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*. 2001; 10(1): 35-42.
21. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004; 8(2): 119-32.
22. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev*. 2001; 5(5): 385-96.
23. Call-Schmidt T, Richardson S. Prevalence of sleep disturbance and its relationship to pain in adults with chronic pain. *Pain Manag Nurs*. 2003; 4(3): 124-33.
24. Almoznino G, Benoliel R, Sharav Y, Haviv Y. Sleep disorders and chronic craniofacial pain: Characteristics and management possibilities. *Sleep Med Rev*. 2016; 3(3): 39-50.
25. Vanini G. Sleep deprivation and recovery sleep prior to a noxious inflammatory insult influence characteristics and duration of pain. *Sleep*. 2016; 39(1): 133-42.

26. Park JW, Chung JW. Inflammatory cytokines and sleep disturbance in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Facial Pain Headache*. 2016; 30(1): 27-33.
27. Daniel J. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007; 30(2): 213-18.
28. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien: AASM. 2014.
29. Larson D, Brownstein A. Quality of life in patients suffering from insomnia. *Innov Clinic Neurosc*. 2012; 9(10): 13-26.
30. Skevington SM, Carse MS, Williams A, Validation of the WHOQOL-100 : pain management improves quality of life for chronic pain patients. *Clin J Pain*. 2001; 17(3): 264-75.
31. Smith M, Wickwire E, Grace E, Edwards RR, Buonaver LF, Peterson S, et al. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. *Sleep*. 2009; 32(6): 779-90.
32. Campbell CM, Buenaver LF, Finan P, Bounds SC, Redding M, McCauley L et al. Sleep, pain catastrophizing, and central sensitization in knee osteoarthritis patients with and without insomnia. *Arthritis Care Res*. 2015; 67(10): 1387-96.
33. Burton E, Campbell C, Robinson M, Bounds S, Buenaver L, Smith M. Sleep mediates the relationship between central sensitization and clinical pain. *J Pain*. 2016; 17(4): S56.
34. Celić R, Braut V, Petricević N. Influence of depression and somatization on acute and chronic orofacial pain in patients with single or multiple TMD diagnoses. *Coll Antropol*. 2011; 35(3): 709-13.
35. Liao CH, Chang CS, Chang SN, Lane HY, Lyu SY, Morisky DE, et al. The risk of temporomandibular disorder in patients with depression: A population-based cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2011; 39(6): 525-31.
36. Kindler S, Samietz S, Houshmand M, Grabe HJ, Bernhardt O, Biffar R, et al. Depressive and anxiety symptoms as risk factors for temporomandibular joint pain: A prospective cohort study in the general population. *J Pain*. 2012; 13(12): 1188-97.
37. Sanders AE, Slade GD, Bair E, Fillingim RB, Knott C, Dubner R, et al. General health status and incidence of first-onset temporomandibular disorder: The OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12): T51-T62.

38. Smith SB, Mir E, Bair E, Slade GD, Dubner R, Fillingim RB, et al. Genetic variants associated with development of TMD and its intermediate phenotypes: The genetic architecture of TMD in the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12): T91-T101.
39. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, et al. Psychological factors associated with development of TMD: The OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12): T75-T90.
40. Ohrbach R, Bair E, Fillingim RB, Gonzalez Y, Gordon SM, Lim PF, et al. Clinical orofacial characteristics associated with risk of first-onset tmd: The OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12): T33-T50.
41. Minghelli B, Morgado M, Caro T. Association of temporomandibular disorder symptoms with anxiety and depression in Portuguese college students. *J Oral Sci*. 2014; 56(2): 127-33.
42. Soares MG, Rizzatti-Barbosa CM. Chronicity factors of temporomandibular disorders: a critical review of the literature. *Braz Oral Res*. 2015; 29(1):1-6.
43. De Kanter RJ, Truin GJ, Burgersdijk RC, Vanthof MA, Battistuzzi PG, Kalsbeek H, et al. Prevalence in the Dutch adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorder. *J Dent Res*. 1993; 72(11): 1509-18.
44. Progiante PS, Pattussi MP, Lawrence HP, Goya S, Grossi PK, Grossi ML. Prevalence of temporomandibular disorders in an adult brazilian community population using the Research diagnostic criteria (axes I and II) for temporomandibular disorders. *Int J Prosthodont*. 2015; 28(6): 600-09.
45. Karthik R, Hafila MIF, Saravanan C, Vivek N, Priyadarsini P, Ashwath B. Assessing prevalence of temporomandibular disorders among university students: a questionnaire study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017; 7(1): S24-S29.
46. Slade GD, Bair E, Greenspan JD, Dubner R, Fillingim RB, Diatchenko L, et al. Signs and symptoms of first-onset TMD and sociodemographic predictors of its development: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013; 14(12): T20-T32.e3.
47. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, et al. Painful temporomandibular disorder: decade of discovery from OPPERA studies. *J Dent Res*. 2016; 95(10): 1084-92.
48. Leresche L. Epidemiology of temporomandibular disorders : implications for the investigation. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997; 8(3): 291-305.

49. Bingefors K, Isacson D. Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain - A gender perspective. *Eur J Pain*. 2004; 8(5): 435-50.
50. Gonçalves DAG, Dal Fabbro AL, Campos JADB, Bigal ME, Speciali JG. Symptoms of temporomandibular disorders in the population: an epidemiological study. *J Orofac Pain*. 2010; 24(3): 270-8.
51. Maixner W, Diatchenko L, Dubner R, Fillingim RB, Greenspan JD, Knott C, et al. Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study-the OPPERA study. *J Pain*. 2011; 12(11): T4-11.e1-2.
52. Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain: a comprehensive review. *Pain*. 2014; 155(12): 2448-60.
53. Slade GD. Epidemiology of temporomandibular joint disorders and related painful conditions. *Mol Pain*. 2014; 10(1): O16.
54. Vilanova L, Goncalves T, Meirelles L, Garcia R. hormonal fluctuations intensify temporomandibular disorder pain without impairing masticatory function. *Int J Prosthodont*. 2015; 28(1): 72-4.
55. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain – basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil*. 2010; 37(6):391-410.
56. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: old ideas and new concepts. *Cephalalgia*. 2017; 37(7): 692-704.
57. Okeson JP. Bell's orofacial pains: the clinical management of orofacial pain. 6th ed. Chicago: Quintessence; 2006.
58. Harper DE, Schrepf A, Clauw DJ. Pain mechanisms and centralized pain in temporomandibular disorders. *J Dental Res*. 2016; 95(10): 1102-8.
59. Staud R. Is it all central sensitization? Role of peripheral tissue nociception in chronic musculoskeletal pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12(6): 448-54.
60. Anderson GC, John MT, Ohrbach R. Influence of headache frequency on clinical signs and symptoms of TMD in subjects with temple headache and TMD pain. *Pain*. 2011; 152(4): 765-71.
61. Caspersen N, Hirsvang JR, Kroell L, Jadidi F, Baad-Hansen L, Svensson P, et al. Is there a relation between tension-type headache, temporomandibular disorders and sleep? *Pain Res Treat*. 2013; 8(4): 56-84.
62. Gonçalves DAG, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: a controlled study. *Clin J Pain*. 2011; 27(7): 611-15.

63. Costa YM, Conti PCR, de Faria FAC, Bonjardim LR. Temporomandibular disorders and painful comorbidities: clinical association and underlying mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 123(3): 288-97.
64. Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ. A nationwide population-based study of tension-type headache in Brazil. *Headache*. 2009; 49(1): 71-8.
65. Franco AL, Gonçalves DAG, Castanharo SM, Speciali JG, Bigal ME, Camparis CM. Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2010; 24(3): 287-92.
66. Stovner LJ, Al Jumah M, Birbeck GL, Gururaj G, Katsarava G, Queiroz LP, et al. The methodology of population surveys of headache prevalence, burden and cost: principles and recommendations from the Global Campaign Against Headache. *J Headache Pain*. 2014; 15(1): 1-30.
67. Queiroz LP, Silva Junior AA. The prevalence and impact of headache in Brazil. *Headache*. 2015;55(S1):32-8.
68. Sanders AE, Akinkugbe AA, Bair E, Fillingim RB, Greenspan JD, Ohrbach R, et al. Subjective sleep quality deteriorates before development of painful temporomandibular disorder. *J Pain*. 2016; 17(6): 669-77.
69. Schmitter M, Kares-Vrincianu A, Kares H, Bermejo JL, Schindler HJ. Sleep-associated aspects of myofascial pain in the orofacial area among temporomandibular disorder patients and controls. *Sleep Med*. 2015; 16(9): 1056-61.
70. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol*. 2014; 119: 513-27.
71. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *J Am Med Assoc*. 2014; 311(15): 1547-55
72. Latremoliere A, Woolf C. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009; 10(9): 895-926.
73. Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, Kincaid S, Silva S. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain*. 1998; 76(1-2): 71-81.
74. Sarlani E, Grace EG, Reynolds MA, Greenspan JD. Evidence for up-regulated central nociceptive processing in patients with masticatory myofascial pain. *J Orofac Pain*. 2004; 18(1): 41-55.

75. Zhang Y, Shao S, Zhang J, Wang L, Wang K, Svensson P. Temporal summation and motor function modulation during repeated jaw movements in patients with temporomandibular disorder pain and healthy controls. *Pain*. 2017; 158(7): 1272-9.
76. Michelotti A, Farella M, Stellato a, Martina R, De Laat A. Tactile and pain thresholds in patients with myofascial pain of the jaw muscles: a case-control study. *J Orofac Pain*. 2008; 22(2): 139-45.
77. Fernández-de-las-Peñas C, Galán-del-Río F, Fernández-Carnero J, Pesquera J, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in women with myofascial temporomandibular disorder: Evidence of impairment in central nociceptive processing. *J Pain*. 2009; 10(11): 1170-8.
78. Greenspan J, Slade G, Bair E, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, et al. Pain sensitivity risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case control study. *J Pain*. 2011; 12(11): 61-74.
79. Silveira A, Armijo-Olivo S, Gadotti IC, Magee D. Masticatory and cervical muscle tenderness and pain sensitivity in a remote area in subjects with a temporomandibular disorder and neck disability. *J Oral Facial Pain headache*. 2014; 28(2): 138-46.
80. Oono Y, Wang K, Baad-Hansen L, Futarmal S, Kohase H, Svensson P, et al. Conditioned pain modulation in temporomandibular disorders (TMD) pain patients. *Exp Brain Res*. 2014; 232(10): 3111-19.
81. Kothari SF, Baad-Hansen L, Oono Y, Svensson P. Somatosensory assessment and conditioned pain modulation in temporomandibular disorders pain patients. *Pain*. 2015; 156(12): 2545-55.
82. La Touche R, Paris-Alemany A, Hidalgo-Pérez A, López-de-Uralde-Villanueva I, Angulo-Díaz-Parreño S, Muñoz-García D. Evidence for central sensitization in patients with temporomandibular disorders: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pain Pract*. 2018; 18(3): 388-409.
83. Ciancaglini R, Radaelli G. The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. *J Dent*. 2001; 29(2): 93-8.
84. Pfau DB, Rolke R, Nickel R, Treede R-D, Daublaender M. Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2009; 147(1-3): 72-83.
85. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014; 264(8): 651-60.

86. Schlereth T, Heiland A, Breimhorst M, Fechir M, Kern U, Magerl W, et al. Association between pain , central sensitization and anxiety in postherpetic neuralgia. *Eur J Pain*. 2015; 19(2): 193-201.
87. Campbell CM, Buenaver LF, Bounds SC, Redding M, McCauley L, et al. Sleep, pain catastrophizing and central sensitization in knee osteoarthritis patients with and without insomnia. *Sleep*. 2016; 67(10): 1387-96.
88. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017; 18(1): 37.
89. Svensson P, Eliav E, Benoliel R. Quantitative sensory testing of pain responsiveness. In: Greene CS, Laskin DM, (eds). *Treatment of TMDs: bridging the gap between advances in research and clinical patient managment*. Chicago: Quintessence; 2013. p. 79-89.
90. Siao P, Cros DP. Quantitative sensory testing. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003; 14(2): 261-86.
91. Hilgenberg-Sydney PB, Kowacs PA, Conti PCR. Somatosensory evaluation in Dysfunctional Syndrome patients. *J Oral Rehabil*. 2016; 43(2): 89-95.
92. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2012; 13(10): 936-44.
93. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. 2006; 10(1): 77-88.
94. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010; 150(3): 439-50.
95. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Darien: AASM; 2015.
96. Krystal AD. Insomnia in women. *Clin Cornerstone*. 2003; 5(3): 41-50.
97. Li RHY, Wing YK, Ho SC, Fong SY. Gender differences in insomnia - a study in the Hong Kong Chinese population. *J Psychosom Res*. 2002; 53(1): 601-9.
98. Livingston G, Blizzard B, Mann A. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *Br J Gen Pract*. 1993; 43(376): 445-48.

99. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med.* 2006; 7(2): 123-30.
100. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med.* 2010; 11(10):1010-18.
101. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol.* 2013; 74(4): 537-46.
102. Chiu YH. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold . Results of a population based study. *Pain.* 2005; 115(3): 316-21.
103. Smith MT, Edwards RR, McCann UD. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep.* 2007; 30(4): 494-505.
104. Vanini G. Sleep deprivation and recovery sleep prior to a noxious inflammatory insult influence characteristics and duration of pain. *Sleep.* 2016;39 (1): 133-42.
105. Davies KA, Macfarlane GJ, Nicholl BI, Dickens C, Morriss R, Ray D et al. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: Results from the EPIFUND study. *Rheumatology.* 2008; 47(12): 1809-13.
106. Edwards R, Grace E, Peterson E, Klick B, Haythornthwaite J, Smith M. Sleep continuity and architecture: associations with paininhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain.* 2009; 13(10): 1043-7.
107. Hagen KK. Headache and insomnia in population-based epidemiological studies. *Cephalalgia.* 2014; 34(10): 745-51.
108. Okifuji A, Hare BD. Do sleep disorders contribute to pain sensitivity? *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13(6): 528-34.
109. Araujo P, Tufik S, Andersen ML. Sleep and pain: a relationship that begins in early life. *Pain Phys.* 2014; 17(6): E787-E789.
110. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain.* 2013; 14(12): 1539-52.
111. Johnson EO, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: Exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res.* 2006; 40(8): 700-8.
112. Sivertsen B, Lallukka TEA, Salo P, Øverland S. Insomnia as a risk factor for ill health : results from the large population-based prospective HUNT study in Norway. *J Sleep Res.* 2014; 23(2): 124-32.

113. Zhai L, Zhang H, Zhang D. Sleep duration and depression among adults: A meta-analysis of prospective studies. *Depress Anxiety*. 2015; 32(9): 664-70.
114. Oliveira LK, Almeida G de A, Lelis ÉR, Tavares M, Fernandes Neto AJ. Temporomandibular disorder and anxiety, quality of sleep, and quality of life in nursing professionals. *Braz Oral Res*. 2015; 29(1): 1-7.
115. Generaal E, Vogelzangs N, Penninx BW DJ. Insomnia, sleep duration, depressive symptoms, and the onset of chronic multisite musculoskeletal pain. *Sleep*. 2017;40(1).
116. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain*. 2013; 14(5): 438-45.
117. Petruccelli JS, Saboia AL (org); Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Características étnico - raciais da população: classificação e identidades. Rio de Janeiro: IBGE; 2013. [acesso 2017 set 15]. Disponível em:
<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf>
118. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. [acesso 2017 set 15]. Disponível em:
<http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=12>
119. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*. 1992; 6(4): 301-55.
120. Pereira Júnior FJ, Favilla EE, Dworkin S, Huggins K. Critérios de diagnóstico para pesquisa das disfunções temporomandibulares (RDC/TMD). Tradução oficial para a língua portuguesa. *J Bras Clin Odontol Integr*. 2004; 8(47): 384-95.
121. Kosminsky M, Lucena LBS, Siqueira JTT, Pereira Junior F, Góes PSA. Adaptação cultural do questionário Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Axis II para o português. *J Bras Clin Odontol Integr*. 2004; 8: 51-61.
122. Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain*. 2013; 154(8): 1377-82.
123. Nahman-Averbuch H, Yarnitsky D, Granovsky Y, Gerber E, Dagul P, Granot M. The role of stimulation parameters on the conditioned pain modulation response. *Scand J Pain*. 2013; 4(1):10-14.

124. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonesen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010; 149(3): 573-81.
125. Rezaii T, Hirschberg AL, Carlström K, Ernberg M. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. *J Pain*. 2012; 13(7): 646-55.
126. Cioffi I, Landino D, Donnarumma V, Castroflorio T. Frequency of daytime tooth clenching episodes in individuals affected by masticatory muscle pain and pain-free controls during standardized ability tasks. *Clin Oral Investig*. 2017; 21(4): 1139-48.
127. Chaves TC, Nagamine HM, de Sousa LM, de Oliveira AS, Grossi DB. Intra- and interrater agreement of pressure pain threshold for masticatory structures in children reporting orofacial pain related to temporomandibular disorders and symptom-free children. *J Orofac Pain*. 2007; 21(2): 133-42.
128. Santos RS, Conti PCR, Lauris JRP, da Silva ROF, Pegoraro LF. Pressure pain threshold in the detection of masticatory myofascial pain: an algometer-based study. *J Orofac Pain*. 2005; 19(4): 318-24.
129. Duarte MA, Goulart EM PF. Limiar de dor e idade na infância e adolescência. *J Pediatr*. 1999; 75(4): 244-8.
130. Goubert D, Danneels L, Cagnie B, Van Oosterwijck J, Kolba K, Noyez H, et al. Effect of pain induction or pain reduction on conditioned pain modulation in adults: a systematic review. *Pain Pract*. 2015; 15(8): 765-77.
131. Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, Almeida LS, Silva NT, Tams BD, et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cad Saude Publica*. 2013; 29(8): 1533-43.
132. Visscher CM, Lobbezoo F, Naeije M. Comparison of algometry and palpation in the recognition of temporomandibular disorder pain complaints. *J Orofac Pain*. 2004; 18(3): 214-9.
133. Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E, et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*. 2008; 136(1-2): 142-9.
134. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(9): 2907-16.

135. Oono Y, Nie H, Matos RL, Wang K, Arendt-Nielsen L. The inter- and intra-individual variance in descending pain modulation evoked by different conditioning stimuli in healthy men. *Scand J Pain*. 2011; 2(4): 162-9.
136. Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain*. 2015; 19(6): 805-6.
137. Bastien CH, Vallières A MC. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001; 2(4): 297-307.
138. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9): 742–8.
139. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument psychiatric practice and research. *Psych Res*. 1989; 28(2): 193-213.
140. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, Barba ME, et al. Validation of the brazilian portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011; 12(1): 70-5.
141. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. *J Gen Intern Med*. 2001; 16(9): 606-13.
142. Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, Almeida LS, Silva NT, Tams BD, et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cad Saude Publica*. 2013; 29(8): 1533-43.
143. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097.
144. Moreno AL, DeSousa DA, Souza A. Factor structure, reliability, and item parameters of the brazilian-portuguese version of the GAD-7 Questionnaire. *Temas Psicol*. 2016; 24(1): 367-76.
145. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalagia*. 2013;33(9):629-808.
146. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006; 123(3): 231-43.
147. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33(1): 159-174.

148. Fermanian J. Measure de l'accord entre deux juges: cas quantitatif. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1984; 32(1): 408-13.
149. Ciancaglini R, Radaelli G. The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. *J Dent*. 2001; 29(2): 93-8.
150. Mason EC, Harvey AG. Insomnia before and after treatment for anxiety and depression. *J Affect Disord*. 2014; 168: 415-21.
151. Campi LB, Jordani PC, Tenan HL, Camparis CM, Goncalves DAG. Painful temporomandibular disorders and central sensitization: Implications for management-a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 46(1): 104-10.
152. Dokyoung SY, Meagher M. Childhood adversity and pain sensitization. *Psychosom Med*. 2016; 78(9): 1084–93.