

# Comportamento doloroso e cannabis medicinal

## *Painful behavior and medicinal cannabis*

Eduardo Aliende Perin<sup>1</sup>, César Augusto de Paula Santos<sup>2</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20230006-pt

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A dor é definida como uma experiência sensitiva e emocional complexa, e está entre as principais causas de busca por atendimento médico, sendo a dor crônica um dos problemas de saúde mais prevalentes no mundo atual, com milhões de pessoas debilitadas por condições sintomáticas. A descoberta do sistema endocanabinoide e seus efeitos orgânicos na modulação da dor, especialmente a crônica, representou uma fonte desconhecida de possibilidades para a produção de fármacos que, teoricamente, possuiriam grande potencial de melhorar a qualidade de vida de indivíduos portadores de dor crônica. Diante disso, o objetivo geral deste trabalho foi buscar na literatura estudos que investigaram o uso de canabinoides medicinais para o tratamento da dor crônica e do comportamento doloroso.

**CONTEÚDO:** Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura em que são apresentados aspectos do comportamento doloroso, como as distorções cognitivas associadas à experiência de dor, e a influência do trauma, do estresse e de comorbidades psiquiátricas nos desfechos de dor. O sistema endocanabinoide tem influência na modulação de todos esses pontos e também na própria regulação da dor.

**CONCLUSÃO:** Este estudo traz perspectivas sobre o comportamento doloroso e de como o sistema endocanabinoide pode interferir em diversos aspectos da dor e da forma como o paciente percebe a dor. Mais estudos sobre o assunto são de extrema relevância.

**Descritores:** Cannabis, Dor, Dor crônica.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Pain is defined as a complex sensory and emotional experience, and it is one of the most common causes for seeking health care, being the chronic pain one of the most prevalent health conditions in the world today, with millions of people debilitated by symptomatic conditions. The discovery of the endocannabinoid system and its organic effects on pain modulation, especially chronic pain, represented an unknown source of possibilities for the production of drugs that, theoretically, would have great potential to improve the quality of life of individuals with chronic pain. Given this, the general objective of this work was to search the literature for studies that investigated the use of medicinal cannabinoids for the treatment of chronic pain and pain behavior.

**CONTENTS:** This is a narrative review of the literature in which aspects of painful behavior are presented, such as cognitive distortions associated with the experience of pain, and the influence of trauma, stress and psychiatric comorbidities on pain outcomes. The endocannabinoid system influences the modulation of all these points and also the regulation of pain itself.

**CONCLUSION:** This study provides perspectives on painful behavior and how the endocannabinoid system can interfere with different aspects of pain and with the way the patient perceives pain. Further studies on this issue are extremely important.

### INTRODUÇÃO

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”<sup>1</sup>. De acordo com a IASP, a “dor é sempre uma experiência pessoal influenciada por vários graus de fatores biológicos, psicológicos e sociais”<sup>2</sup>. A dor está entre as principais causas de busca por atendimento médico, sendo a dor crônica (DC) um dos problemas de saúde mais prevalentes no mundo atual, com milhões de pessoas debilitadas por condições sintomáticas<sup>3</sup>.

A terapia farmacológica para DC proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) inclui o uso de analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opioides, que tem como objetivo atuar em dores nociceptivas e mistas<sup>4</sup>. Os opioides são considerados excelentes analgésicos, contudo seu uso contínuo pode apresentar um alto risco de tolerância, com a necessidade de doses cada vez maiores, o que, de fato, aumenta o risco de efeitos adversos, uso de altas doses e dependência química. Dessa forma, buscar novas alternativas farmacológicas para o tratamento da DC se faz necessário<sup>5</sup>.

Eduardo Aliende Perin – <https://orcid.org/0000-0001-6465-5506>;  
César Augusto de Paula Santos – <https://orcid.org/0000-0002-3799-5721>.

1. Universidade Federal de São Paulo, Mestrando em Psiquiatra, São Paulo, SP, Brasil.
2. Especialista em Psiquiatria e em Medicina da Dor pela Santa Casa de São Paulo; Preceptor Voluntário das Residências Médicas de Psiquiatria e Medicina da Dor da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 20 de junho de 2022.

Aceito para publicação em 06 de fevereiro de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

#### DESTAQUES

- Compostos formados no metabolismo secundário da cannabis apresentam propriedades farmacológicas de evidente interesse.
- Foram identificados erros específicos chamados de distorções cognitivas, como a abstração seletiva, supergeneralização, personalização e catastrofização.
- Associação entre fatores psicológicos, sono, sensibilização central, dor e comprometimento crônico no pescoço, costas, membros e multirregional.

#### Correspondência para:

Eduardo Aliende Perin

E-mail: eaperin@gmail.com

A descoberta do sistema endocanabinoide e seus efeitos orgânicos na modulação da dor, especialmente a crônica, representou uma fonte desconhecida de possibilidades para a produção de fármacos que, teoricamente, possuiriam grande potencial de melhorar a qualidade de vida de indivíduos portadores de DC<sup>6</sup>.

As flores de cannabis são uma matéria prima fundamental para a fabricação dos mais diversos extratos que se conhece atualmente. Diversos compostos formados no metabolismo secundário da cannabis apresentam propriedades farmacológicas de evidente interesse, com destaque para os canabinoides, principalmente o ácido tetra-hidrocanabinólico (THCA) e o ácido canabidiólico (CBDA), que, quando convertidos em suas formas neutras, o tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), apresentam efeitos farmacológicos paradoxais no sistema nervoso central (SNC)<sup>8</sup>. O THC é psicoativo com propriedades euforizantes, além de ter efeito antiemético e analgésico, enquanto o CBD é depressor, com propriedades anticonvulsivantes e ansiolíticas, com efeito antipsicótico e anti-inflamatório<sup>9</sup>.

A descoberta dos receptores canabinoides CB1 e CB2 norteou as primeiras pesquisas no assunto, sendo o CB1 bem distribuído pelo SNC, que, na presença de THC, leva à inibição de neurotransmissores, podendo modular as vias de dor<sup>10</sup>. Receptores de CB2 também participam da resposta à dor, principalmente por modular a liberação de dopamina<sup>11</sup>.

De fato, as pesquisas científicas com a cannabis fornecem evidências que sustentam suas propriedades medicinais, sendo o uso terapêutico na DC uma delas. Considerando a crescente incidência de problemas associados a dores crônicas e à necessidade do uso de terapias alternativas, compreender os aspectos envolvidos no uso de cannabis medicinal para o tratamento da dor torna-se algo relevante. Diante disso, o objetivo geral deste trabalho foi buscar na literatura estudos que abordaram aspectos comportamentais e cognitivos associados à DC e ao uso de cannabis medicinal.

## CONTEÚDO

### Cognições patológicas na dor

Um aspecto das cognições patológicas que vem sendo extensamente investigado nas dores crônicas é o campo das distorções cognitivas. O conceito de distorção cognitiva é emprestado dos modelos cognitivos da depressão<sup>12,13</sup> e se refere coletivamente a erros na lógica de interpretação das situações. O estudo de Beck et al. (1967) identificou vários erros específicos chamados de distorções cognitivas, como a (1) abstração seletiva - focar nos aspectos negativos de uma experiência; (2) supergeneralização - assumir que as consequências negativas de uma experiência se aplicam a eventos semelhantes no futuro; (3) personalização - ver a si mesmo como pessoalmente responsável por situações negativas; e (4) catastrofização - esperar que o pior desfecho possível vai ocorrer. A catastrofização, em especial, vem sendo estudada amplamente nas dores crônicas e parece implicar não exatamente na intensidade da dor, mas sim no grau de sofrimento e incapacidade física e mental imposta pela dor<sup>14</sup>.

A associação de fatores psicológicos com a dor lombar crônica foi avaliada por um estudo transversal com 472 participantes. Destes, 125 participantes tinham dor lombar grave. Pacientes com cognições de catastrofização tinham 2,21 (intervalo de confiança - 95% = 1,30 - 3,77) maiores chances de ter dor intensa e 2,72 vezes (IC =

1,75 - 4,23) maiores chances de ter limitação funcional grave do que pacientes sem sintomas de catastrofização. Pacientes com crenças de-sadaptativas a respeito do repouso tinham 2,75 (IC = 1,37 - 5,52) mais chance de apresentarem dor intensa e 1,72 (IC = 1,04 - 2,83) vezes mais chance de terem limitação funcional grave. Pacientes com fobia de movimento tinham 3,34 (IC = 1,36 - 8,24) mais chance de apresentar dor grave e pacientes com isolamento social tinham 1,98 (IC = 1,25 - 3,14) mais chance de terem limitação funcional grave<sup>15</sup>. A modulação endógena da dor avaliada em humanos por um protocolo chamado Modulação Condicionada da Dor (CPM - *Conditioned Pain Modulation*) e a catastrofização foram associadas à incidência e à gravidade da dor aguda pós-cirurgia ortognática. Quanto mais fraca a CPM e maiores os níveis de catastrofização, maior a incidência e a gravidade da dor aguda pós-cirúrgica<sup>16</sup>.

Um estudo transversal com 172 pacientes ortopédicos com DC em pés e tornozelos (64% mulheres, idade média de 60,9 anos e índice de massa corporal - IMC - médio de 27,6 kg/m<sup>2</sup>) encontrou uma prevalência de sintomas depressivos em 48%, sensibilização central (SC) em 38% e catastrofização da dor em 24% dos casos. De forma interessante, a idade, o gênero e o IMC foram responsáveis por 12% da variância nos escores de dor, enquanto as variáveis psicológicas foram responsáveis por 28,2%. A catastrofização foi o maior fator preditor independente da gravidade de dor, sendo responsável por 14,4% da variância, seguida do IMC (10,7%) e dos sintomas depressivos (2,3%)<sup>17</sup>.

Em um ensaio clínico, 78 pacientes (56 mulheres) com DC fizeram sessões de terapia de aceitação e compromisso (ACT), sendo que antes e depois de cada sessão foram coletadas amostras de sangue que foram analisadas para a obtenção dos níveis de interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). A interferência nas atividades do indivíduo causada pela dor e a inflexibilidade psicológica melhoraram significativamente durante o tratamento, enquanto a intensidade da dor não mudou. Flexibilidade psicológica se refere à habilidade dos indivíduos de se engajar em atividades a despeito da dor ou do sofrimento e, portanto, não mede a intensidade da dor, mas sim reflete a interferência da dor nas atividades da pessoa. Os níveis de IL-6 e TNF-alfa não mudaram com o curso do tratamento. Os níveis médios basais de IL-6 e TNF-alfa ponderaram a melhora da inflexibilidade psicológica durante o curso do tratamento, mas não moderaram mudanças na interferência da dor ou na intensidade da dor. Ou seja, o nível de inflamação basal pode ser inversamente proporcional a uma maior inflexibilidade psicológica e, provavelmente, até mesmo a baixos níveis de inflamação seriam subjacentes à variabilidade no tratamento comportamental da DC<sup>18</sup>. Nesta mesma linha, outro estudo recente sobre pessoas com fibromialgia que participaram do programa de redução de estresse baseado em *mindfulness* (*mindfulness-based stress reduction* - MBSR) e demonstrou que maiores níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias (IL-6/IL-10) foram associadas a menores melhoras na inflexibilidade psicológica durante o tratamento<sup>19</sup>.

### Trauma, estresse e comorbidades psiquiátricas

Sintomas de depressão, ansiedade e estresse têm uma influência significativa nas dores musculoesqueléticas. Técnicas de modificação comportamental são efetivas para manejar essas variáveis. Uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu 41 ensaios clínicos

randomizados e controlados avaliou a eficácia de técnicas de modificação comportamental telemática (*telematic behavioral modification techniques* - e-BMT) para aquelas variáveis psicológicas em pacientes com DC musculoesquelética. A e-BMT alcançou relevância, embora com tamanho de efeito pequeno sobre sintomas depressivos, e com tamanho de efeito pequeno a moderado para ansiedade nessa população, mas não foi efetiva para sintomas de estresse, com moderado nível de evidência, talvez pela heterogeneidade das medidas de estresse, bem como de situações traumáticas nessa população<sup>20</sup>.

Há evidência substancial, primariamente derivada de estudos transversais, de que as mulheres que experimentaram violência interpessoal vivida com parceiro (IPV - tanto física, quanto sexual, psicológica e através de comportamentos de controle) têm pior saúde física e mental do que as que não experimentaram<sup>22,23</sup> e que a IPV entre as mulheres está associada a uma ampla gama de problemas de saúde, como trauma cranioencefálico, convulsões, artrite, migrânea, DC, doença cardiovascular, doença inflamatória pélvica crônica, doenças gastrointestinais funcionais, como a síndrome do intestino irritável, suicidalidade, ansiedade e depressão<sup>21,23,24</sup>.

A violência afeta a saúde por meio de injúria física, comportamentos de risco à saúde, iniciados ou escalados ao gerenciar emoções, ou estresse relacionado à violência<sup>25</sup>, além da sobrecarga da ativação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HPA) do estresse crônico que causa reações fisiológicas (por exemplo, inflamatórias, neuroendócrinas, imunológicas) relacionadas ao desenvolvimento de doenças crônicas, como depressão, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e DC<sup>26,27</sup>. A melhora da saúde mental dessas mulheres geralmente depende da redução ou cessação da violência<sup>28-30</sup>, com maior nível de melhora logo após a violência ter acabado<sup>31</sup>. Porém, as mulheres podem não recuperar completamente sua saúde mental<sup>22,30,32,33</sup>. Além disso, o tipo e a gravidade do abuso podem impactar na recuperação dessas mulheres<sup>34-36</sup>.

Um estudo longitudinal no Canadá explorou ao longo de quatro anos as mudanças na saúde mental de mulheres após a separação de um parceiro abusivo. Os resultados mostraram que as mulheres melhoraram sua qualidade de vida após a separação, mas permaneceram com altos níveis de depressão, sintomas de TEPT e DC incapacitante ao longo dos quatro anos de seguimento. Abusos mais graves se associaram a maiores escores de depressão, TEPT e DC sem relação com o tempo transcorrido após a separação. O tipo e gravidade do abuso tiveram forte efeito nesses desfechos de saúde ao longo do tempo, sugerindo a existência de efeitos cumulativos do abuso na saúde, resultando em problemas a longo prazo<sup>37</sup>.

A associação entre fatores psicológicos, sono, sensibilização central (SC), dor e comprometimento crônico no pescoço, costas, membros e multirregional foi avaliada em uma pesquisa com um questionário online aplicado em 1730 adolescentes. A SC pode ser definida como um estado de responsividade aumentada dos neurônios nociceptivos no SNC, levando à redução no limiar de ativação dessas células<sup>38</sup>. Além disso, uma amplificação no processamento da dor devido a um desequilíbrio entre mecanismos inibitórios e facilitatórios podem estar presentes<sup>39,40</sup>. Nesse estudo, os sintomas de SC aumentaram as chances de dor no pescoço, costas e em diferentes regiões. Depressão, ansiedade e estresse, além de falta de atividade física, aumentaram as chances de dor multirregional. O medo de se movimentar aumentou os níveis de dores nos membros. Uma

pior qualidade do sono teve associação com comprometimento no pescoço, nos membros superiores e com dor multirregional. Medo de se movimentar e sintomas de SC tiveram associação com dor e comprometimento multirregionais<sup>41</sup>.

Há evidência substancial de que o manejo inadequado da dor em crianças está associado a problemas neurológicos e comportamentais, inclusive ao aumento da sensibilidade à dor ao longo de toda a vida<sup>42</sup>. Por exemplo, crianças com doença falciforme que têm alta frequência de episódios vaso-oclusivos são mais propensas a ter uma resposta altamente dolorosa durante a punção venosa<sup>43</sup>. Crianças com câncer, doença falciforme e outras doenças hematológicas são submetidas a procedimentos invasivos rotineiros ao longo de meses ou anos e, não surpreendentemente, a dor causada por estes procedimentos diagnósticos ou terapêuticos é uma das queixas físicas mais relatadas por crianças com câncer<sup>44</sup>.

A sedação ou analgesia podem ser utilizadas para o controle da dor, embora os riscos da sedação, inclusive a hipóxia, suplanta o benefício em procedimentos de rotina. Portanto, identificar intervenções não farmacológicas para manejar a dor, como a distração, que muda o foco de atenção da dor para objetos, imagens ou vídeos prazerosos, pode reduzir os riscos de problemas neurológicos e comportamentais<sup>45,46</sup>.

A imaginação guiada por áudio (*guided imagery* – GI) e um jogo 3D em que crianças podem ser jogadores ativos ou simplesmente assistir passivamente (*virtual reality* – VR) foram comparadas como estratégias de distração num ensaio clínico randomizado e controlado transversal em indivíduos de 8 a 25 anos de idade (n=50) com doenças hematológicas ou oncológicas e com indicação de transplante de sangue ou medula, não sedadas, e que seriam submetidas a um procedimento invasivo como venopunção. Aqueles que tinham altos escores de catastrofização relataram menos nervosismo durante o procedimento com a VR do que com a GI. A ansiedade-estado diminuiu entre o pré e pós-intervenção no grupo VR. Os que tinham alta ansiedade-traço tiveram menos dor durante a GI. Ou seja, crianças que haviam sido marcadas por histórias e crenças a respeito da dor tiveram melhor resposta à VR, enquanto aquelas que tinham altos níveis de ansiedade basal (ansiedade-traço) tiveram melhor resposta com a GI. A GI se iniciava com exercícios de respiração diafragmática, enquanto a VR não, o que pode ter contribuído mais para os indivíduos que já tinham uma ansiedade-traço mais alta<sup>47</sup>.

## CONCLUSÃO

O comportamento e as cognições associadas à DC, principalmente a catastrofização, as comorbidades psiquiátricas, a obesidade, bem como o estresse e a ativação do eixo HPA têm influência substancial na intensidade da dor referida e, especialmente, no grau de incapacidade funcional do paciente.

Nenhum tratamento isolado é capaz de modificar tantas variáveis, como a própria dor, a depressão, a ansiedade, o sono, a desativação do eixo HPA, a SC, o apetite, como a cannabis medicinal. Ainda não há estudos que comprovem que a cannabis modifica cognições associadas à dor, mas é provável que sim, o que tende a torná-la uma ferramenta muito útil para o manejo destes pacientes na prática clínica.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

### Eduardo Aliende Perin

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição, Software, Supervisão, Validação, Visualização

### Cesar Augusto de Paula Santos

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição, Software, Supervisão, Validação, Visualização

## REFERÊNCIAS

- Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(7):502-11.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. 2nd ed. IASP Task Force on Taxonomy. 1994.
- Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(2):306.
- Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. 2012 [Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Livros/LivroPCDT\\_VolumeIII.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Livros/LivroPCDT_VolumeIII.pdf)].
- Abrams DL. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol*. 2016;23(2):S8-S14.
- Bonfá L, Vinagre RCdO, Figueiredo NVd. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Rev Bras Anestesiol*. 2008;58(3):267-79.
- Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018;227:300-15.
- Robert C. Clarke MDM. Cannabis: Evolution and Ethnobotany. 2013; 434p.
- Matias GFS, Lima MAC, Costa TA, Faria MS, Nascimento IBO, Debbo A. Use of cannabis for chronic pain treatment: a systematic review. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd>. 2022.
- Raichlen DA, Foster AD, Gerdeman GL, Scillier A, Giuffrida A. Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the 'runner's high'. *J Exp Biol*. 2012;215(Pt 8):1331-6.
- Zhang HY, Gao M, Shen H, Bi GH, Yang HJ, Liu QR, Wu J, Gardner EL, Bonci A, Xi ZX. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addict Biol*. 2017;22(3):752-65.
- Beck AT. Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press; 1967.
- Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. Cognitive therapy of depression: a treatment manual. Philadelphia: AT Beck. 1978.
- Moss-Morris R, Petrie KJ. Cognitive distortions of somatic experiences: revision and validation of a measure. *J Psychosom Res*. 1997;43(3):293-306.
- Corrêa LA, Mathieson S, Meziat-Filho NAM, Reis FJ, Ferreira AS, Nogueira LAC. Which psychosocial factors are related to severe pain and functional limitation in patients with low back pain? Psychosocial factors related to severe low back pain. *Braz J Phys Ther*. 2022;26(3):100413.
- Takashima K, Oono Y, Takagi S, Wang K, Arendt-Nielsen L, Kohase H. Acute postoperative pain after orthognathic surgery can be predicted by the preoperative evaluation of conditioned pain modulation and pain catastrophizing. *Pain Rep*. 2022;7(2):e989.
- Holt M, Swallow CL, Silveira GH, Tippett V, Walsh TP, Platt SR. Pain catastrophizing, body mass index and depressive symptoms are associated with pain severity in tertiary referral orthopaedic foot/ankle patients. *J Foot Ankle Res*. 2022;15(1):32.
- Karshikoff B, Åström J, Holmström L, Lekander M, Kemani MK, Wicksell RK. Baseline pro-inflammatory cytokine levels moderate psychological inflexibility in behavioral treatment for chronic pain. *J Clin Med*. 2022;11(9):2285.
- Andrés-Rodríguez L, Borrás X, Felíu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanel A, Montero-Marín J, Maes M, Luciano JV. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): a randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav Immun*. 2019;80:109-19.
- Cuenca-Martínez F, Suso-Martí L, Herranz-Gómez A, Varangot-Reille C, Calatayud J, Romero-Palau M, Blanco-Díaz M, Salar-Andreu C, Casaña J. Effectiveness of telematic behavioral techniques to manage anxiety, stress and depressive symptoms in patients with chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3231.
- Campbell J, Jones AS, Dienemann J, Kub J, Schollenberger J, O'Campo P, Gielen AC, Wynne C. Intimate partner violence and physical health consequences. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1157-63.
- Loxton D, Dolja-Gore X, Anderson AE, Townsend N. Intimate partner violence adversely impacts health over 16 years and across generations: a longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178138.
- Bacchus LJ, Ranganathan M, Watts C, Devries K. Recent intimate partner violence against women and health: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ Open*. 2018;8(7):e019995.
- Dillon G, Hussain R, Loxton D, Rahman S. Mental and physical health and intimate partner violence against women: a review of the literature. *Int J Family Med*. 2013;2013:313909.
- Rheingold A, Acierio R, Resnick H. Trauma, posttraumatic stress disorder, and health risk behaviors. In P. Schnurr & B. Green (Eds.), *Trauma and health: physical health consequences of exposure to extreme stress*. American Psychological Association; 2004.
- Keeshin BR, Cronholm PF, Strawn JR. Physiologic changes associated with violence and abuse exposure: an examination of related medical conditions. *Trauma Violence Abuse*. 2012;13(1):41-56.
- McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1186:190-222.
- Hedtkke Hedtkke KA, Ruggiero KJ, Fitzgerald MM, Zinzow HM, Saunders BE, Resnick HS, Kilpatrick DG. A longitudinal investigation of interpersonal violence in relation to mental health and substance use. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76(4):633-47.
- Krause ED, Kaltman S, Goodman LA, Dutton MA. Avoidant coping and PTSD symptoms related to domestic violence exposure: a longitudinal study. *J Trauma Stress*. 2008;21(1):83-90.
- La Flair LN, Bradshaw CP, Campbell JC. Intimate partner violence/abuse and depressive symptoms among female health care workers: longitudinal findings. *Womens Health Issues*. 2012;22(1):e53-9.
- Anderson DK, Saunders DG. Leaving an abusive partner: an empirical review of predictors, the process of leaving, and psychological well-being. *Trauma Violence Abuse*. 2003;4(2):163-91.
- Cavanaugh C, Campbell J, Messing JT. A longitudinal study of the impact of cumulative violence victimization on comorbid posttraumatic stress and depression among female nurses and nursing personnel. *Workplace Health Saf*. 2014;62(6):224-32.
- Tsai AC, Tomlinson M, Comulada WS, Rotheram-Borus MJ. Intimate partner violence and depression symptom severity among south african women during pregnancy and postpartum: population-based prospective cohort study. *PLoS Med*. 2016;13(1):e1001943.
- Blasco-Ros C, Sánchez-Lorente S, Martínez M. Recovery from depressive symptoms, state anxiety and post-traumatic stress disorder in women exposed to physical and psychological, but not to psychological intimate partner violence alone: a longitudinal study. *BMC Psychiatry*. 2010;10:98.
- Hill TD, Schroeder RD, Bradley C, Kaplan LM, Angel RJ. The long-term health consequences of relationship violence in adulthood: an examination of low-income women from Boston, Chicago, and San Antonio. *Am J Public Health*. 2009;99(9):1645-50.
- Suvak MK, Taft CT, Goodman LA, Dutton MA. Dimensions of functional social support and depressive symptoms: a longitudinal investigation of women seeking help for intimate partner violence. *J Consult Clin Psychol*. 2013;81(3):455-66.
- Ford-Gilboe M, Varcoe C, Wuest J, Campbell J, Pajot M, Heslop L, et al. Trajectories of depression, post-traumatic stress, and chronic pain among women who have separated from an abusive partner: a longitudinal analysis. *J Interpers Violence*. 2022;8862605221090595.
- International Association for the Study of Pain | IASP: @IASPPAIN; 2017 [Available from: <https://www.iasp-pain.org/>].
- Hilgenberg-Sydney PB, Kowacs PA, Conti PC. Somatosensory evaluation in Dysfunctional Syndrome patients. *J Oral Rehabil*. 2016;43(2):89-95.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-S15.
- Andias R, Silva AG. Impact of sex, sleep, symptoms of central sensitization and psychosocial factors in adolescents with chronic musculoskeletal pain-an exploratory study. *Pain Med*. 2022;23(10):1777-92.
- Young KD. Pediatric procedural pain. *Ann Emerg Med*. 2005;45(2):160-71.
- Schlenn AM, McClellan CB, Mark TR, McKelvy AD, Puffer E, Roberts CW, Sweitzer SM, Schatz JC. Sensitization to acute procedural pain in pediatric sickle cell disease: modulation by painful vaso-occlusive episodes, age, and endothelin-1. *J Pain*. 2012;13(7):656-65.
- Hedström M, Haglund K, Skolin I, von Essen L. Distressing events for children and adolescents with cancer: child, parent, and nurse perceptions. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2003;20(3):120-32.
- Vessey JA, Carlson KL, McGill J. Use of distraction with children during an acute pain experience. *Nurs Res*. 1994;43(6):369-72.
- Sahiner NC, Bal MD. The effects of three different distraction methods on pain and anxiety in children. *J Child Health Care*. 2016;20(3):277-85.
- Hoag JA, Karst J, Bingen K, Palou-Torres A, Yan K. Distracting through procedural pain and distress using virtual reality and guided imagery in pediatric, adolescent, and young adult patients: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2022;24(4):e30260.

