

Methods for the assessment of opioid-induced hyperalgesia in the perioperative period*

Métodos para a avaliação da hiperalgesia induzida por opioides no período perioperatório

Plínio da Cunha Leal¹, Rioko Kimiko Sakata²

*Recebido da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20140064

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Opioid-induced hyperalgesia is a topic not yet fully understood in terms of mechanisms, diagnosis, prevention and treatment. Thus, it seems of great importance to evaluate this phenomenon that negatively affects the treatment of pain. The purpose of this study was to describe what tools to use to evaluate perioperative hyperalgesia.

CONTENTS: Several methods have been suggested to evaluate opioid-induced hyperalgesia, such as measure of pain intensity, opioid consumption, and evaluation of secondary hyperalgesia with algometer and Von Frey monofilaments. The measurement of some substances, such as cytokines, glutamate, and dynorphin has also been used.

CONCLUSION: There are several ways to evaluate opioid-induced hyperalgesia, easily reproducible tests should be chosen and which have also been described in previous studies.

Keywords: Analgesic opioid, Evaluation, Hyperalgesia, Pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hiperalgesia induzida pelo opioide é um tema ainda não totalmente esclarecido do ponto de vista dos mecanismos, do diagnóstico, da prevenção e do tratamento. Assim, parece de grande importância a avaliação desse fenômeno que afeta de maneira negativa o tratamento da dor. O objetivo deste estudo foi descrever quais instrumentos utilizar para avaliar a hiperalgesia perioperatória.

CONTEÚDO: Vários métodos têm sido indicados para avaliar

hiperalgesia induzida pelo opioide, tais como medida da intensidade da dor, consumo de opioide, e avaliação da hiperalgesia secundária com algômetro e monofilamentos de Von Frey. A dosagem de certas substâncias, como citocinas, glutamato e dinorfina, também tem sido utilizada.

CONCLUSÃO: Existem diversas maneiras de avaliar a hiperalgesia induzida pelo opioide; portanto devem ser escolhidos testes de fácil reprodutibilidade e que também foram descritos em estudos anteriores.

Descritores: Analgésico opioide, Avaliação, Dor, Hiperalgesia.

INTRODUÇÃO

A hiperalgesia induzida pelo opioide (HIO) é um tema ainda não totalmente esclarecido do ponto de vista dos mecanismos, do diagnóstico, da prevenção e do tratamento. Não há relato na literatura sobre incidência de HIO, porém, esse efeito pode ocorrer em todos os indivíduos que recebem opioides¹⁻³.

Trata-se de um fenômeno que ocorre tanto com a administração durante períodos prolongados^{1,3,4}, como durante curto período de tempo².

Vários métodos têm sido indicados para avaliar HIO, tais como medida da intensidade da dor, consumo de opioide, e avaliação da hiperalgesia secundária se utilizando de algômetro e monofilamentos de Von Frey⁵. Dessa maneira, é de fundamental importância conhecer os métodos de avaliação de hiperalgesia, embora muitos ainda sejam utilizados apenas em estudos e em pacientes de alto risco para desenvolver HIO.

O objetivo deste estudo foi descrever quais instrumentos utilizar para avaliar a hiperalgesia perioperatória.

INTENSIDADE DA DOR

A mensuração da dor é um desafio considerando-se a subjetividade e a complexidade da experiência dolorosa. A avaliação da intensidade da dor pode ser realizada com o uso de escalas uni ou multidimensionais. As unidimensionais são: escala numérica, que utiliza escores de zero a 10 ou de zero a 100; escala verbal que utiliza categorias como dor ausente, leve, moderada e intensa; e escala analógica visual, que utiliza uma reta em que uma extremidade representa dor ausente e a outra dor mais intensa imaginável e o indivíduo assinala onde acredita que seja a intensidade do momento⁶.

Conforme os conceitos atuais da dor, os estímulos nociceptivos são modulados ao nível da medula espinhal antes que alcancem as estru-

1. Hospital São Domingos, Departamento de Anestesiologia, Setor de Dor, São Luís, MA, Brasil.
2. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Setor de Dor, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 17 de junho de 2014.

Aceito para publicação em 23 de outubro de 2014.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: CAPES FAPESP 2009/53335-4.

Endereço para correspondência:

Plínio da Cunha Leal
Rua Botucatu, 593, Vila Clementino
18608-226 São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: pliniocunhaleal@hotmail.com

turas suprassegmentares, sendo que a experiência dolorosa deixou de ser vista como uma resposta direta e relacionada somente à extensão da área de lesão tecidual. Assim, são consideradas diferentes dimensões da dor: sensitivo-discriminativa; afetivo-motivacional; reações autonômicas; e avaliativa, sendo essas escalas denominadas multidimensionais, como o questionário de dor McGill⁷ (MPQ).

O MPQ foi elaborado em 1975 por Melzack, na Universidade McGill, em Montreal, Canadá, com o objetivo de fornecer medidas qualitativas de dor que possam ser analisadas estatisticamente. Esse é um dos questionários mais usados na prática clínica, e avalia qualidades sensoriais, afetivas, temporais e miscelâneas da dor, além de avaliar a intensidade de dor; assim, tem índices de validade e confiabilidade bem estabelecidos, além de poder discriminativo entre os diversos componentes da dor⁷.

ANALGESIA COMPLEMENTAR

Para a quantificação mais adequada da dose de analgésico necessária após a cirurgia, o mais comum é o consumo de analgésicos realizado por meio de analgesia controlada pelo paciente (ACP), sendo o opioide mais utilizado a morfina por via venosa (em bolus de 1-1,5mg, intervalo de bloqueio de 7-10 min e limite de 30-40mg em 4h), evitando o uso de prescrições em doses fixas e se necessário, que são de menor eficácia⁸.

USO DE MONOFILAMENTOS

A avaliação da hiperalgesia pode ser realizada com o uso de monofilamentos de Von Frey⁵. Os monofilamentos para avaliar a sensibilidade começaram a ser utilizados no final de 1800 por Von Frey, em estudos sobre tato e pressão com uso de cabelos e pelos de cavalo de diâmetros diferentes. A partir dos estudos desenvolvidos por Von Frey, outros pesquisadores tentaram aprimorar a técnica, entre eles Weinstein⁹.

Analisando os trabalhos de Weinstein⁹, Waylett-Rendall¹⁰ e Naafs e Dagne¹¹ constataram a possibilidade de utilizar um número reduzido de monofilamentos para avaliar a sensibilidade periférica, sem que houvesse prejuízo nos resultados obtidos, sendo um dos primeiros a introduzir e utilizar os monofilamentos de náilon com finalidade diagnóstica e controle da perda da função sensitiva.

Os filamentos de Von Frey têm sido usados para determinar parâmetros como limiar tátil, mecânico nociceptivo e “wind-up”⁵.

Diversas doenças têm sido avaliadas com o uso de monofilamentos, como hanseníase¹², síndrome do túnel do carpo¹³, lesão de plexo braquial¹⁴ e pós-quimioterapia¹⁵.

Embora inicialmente descrita para avaliar lesões em nervos periféricos, a investigação com uso de monofilamentos tem sido realizada para avaliar o limiar de sensibilidade e a dor próxima à incisão cirúrgica.

A resposta de sensibilidade pelos monofilamentos de Von Frey permite a avaliação da pressão sobre a pele. A sua eficácia na detecção de efeito anti-hiperalgésico foi testada em animais¹⁶ e no homem¹⁷. Além disso, utilizando monofilamentos, pode-se fazer um mapeamento e delimitar a área de hiperalgesia no pós-operatório¹⁸.

É padronizada a utilização de filamentos de náilon de comprimento constante, mas de diâmetros crescentes que se inclinam ou se curvam quando é atingida uma força de pressão. Esse procedimento de

avaliação da sensibilidade é sensível e reprodutível na detecção de alterações dos nervos periféricos¹⁹.

A hiperalgesia pode ser testada com monofilamentos de von Frey, constituídos por um conjunto de seis filamentos de nylon, de 38mm de comprimento, de diferentes diâmetros e pesos (0,05g; 0,2g; 2g; 4g; 10g e 300g) (SORRI-BAURU) (Tabela 1). Cada monofilamento é fixado a uma haste, em ângulo de 90°, e corresponde a um nível funcional representado por uma cor. Também pode ser feito teste com maior número de filamentos, porém o procedimento é muito longo, dificultando sua realização.

Para dor pós-operatória, o limiar de dor mecânica é avaliado antes da cirurgia e 24h após o seu término, para se comparar a sensibilidade no pré e pós-operatório. O teste começa com o monofilamento mais leve (verde) e é solicitado ao paciente de olhos fechados para responder “sim” quando sentir dor ao toque do filamento.

A presença de hiperalgesia é testada na eminência tenar da mão não dominante e na região peri-incisional a 2cm da cicatriz cirúrgica. A eminência tenar é um local sem relação com o estímulo da cirurgia e onde pode ser observado o efeito da hiperalgesia do opioide sem influência da hiperalgesia da incisão cirúrgica. Para dor crônica a hiperalgesia também pode ser testada na eminência tenar, antes e após o início da administração de opioide.

A aplicação dos diferentes monofilamentos é feita com intervalo de pelo menos 30 segundos para reduzir respostas antecipadas provocadas pelo estímulo anterior feito nas proximidades do novo. São feitas três avaliações com o mesmo monofilamento. Na ausência de resposta, é continuado com o próximo filamento mais pesado (azul), e assim sucessivamente. As cores dos monofilamentos, em ordem progressiva de aplicação, são: verde, azul, violeta, vermelho escuro, laranja e vermelho magenta. Ao se aplicar o teste, a percepção do paciente ao contato com essas hastes dá a resposta da sensibilidade da região estudada. Se o paciente não relata dor, é considerado como limiar de dor o filamento mais pesado (300g).

A pressão na pele é feita até se obter a curvatura do filamento e mantida durante aproximadamente um segundo e meio, sem permitir que o mesmo deslize sobre a pele. O limiar de dor mecânica é aquele onde o paciente identifica dois dos três estímulos como dolorosos.

Tabela 1. Monofilamentos

Tipos de monofilamentos	
Verde	0,05g
Azul	0,2g
Violeta	2g
Vermelho escuro	4g
Laranja	10g
Vermelho magenta	300g

EXTENSÃO DA HIPERALGESIA

Para dor pós-operatória, a extensão da hiperalgesia é demarcada próxima à incisão. Utiliza-se um filamento do *kit* de monofilamentos, dependendo do *kit* escolhido e de quantos gramas tem o monofilamento, iniciando o estímulo fora da área de hiperalgesia, onde nenhuma sensação de dor é relatada, continuando o estímulo de 0,5 em 0,5cm até a incisão cirúrgica em quatro pontos (superior,

lateral direito, lateral esquerdo e inferior). O primeiro ponto onde o paciente queixa-se de dor é marcado. Se nenhuma sensação de dor é relatada, o estímulo é terminado a 0,5cm da incisão.

A distância de cada ponto à incisão cirúrgica é medida e a soma das distâncias é determinada⁵.

ALODÍNIA DINÂMICA

Para dor pós-operatória, a alodínia dinâmica é avaliada utilizando uma escova suave na eminência tenar da mão não dominante e na região peri-incisional. É considerada alodínia quando o estímulo causa clara sensação de dor⁵.

USO DE ALGÔMETRO

O limiar de dor mecânica por pressão na eminência tenar da mão não dominante e na região periumbilical também pode ser avaliado com algômetro, instrumento que avalia a pressão exercida na pele aumentando gradativamente 0,1Kgf.sec⁻¹ 5. A avaliação pode ser realizada por examinadores diferentes com a mesma capacidade de reprodução, porém, deve ser realizada uma média de três avaliações²⁰.

O algômetro tem sido utilizado para avaliar o limiar de pressão em uma série de doenças. É usado para avaliar síndrome do túnel do carpo¹³ e outras síndromes dolorosas como fibromialgia, lombalgia, síndrome miofascial e cefaleia²¹⁻²³.

A dor durante o trabalho de parto pode ser predita por meio do limiar de pressão com uso de algômetro²⁴. O limiar de sensibilidade próximo à cicatriz cirúrgica também foi avaliado com uso de algômetro^{5,25}.

Embora muito utilizado para avaliação do limiar de sensibilidade em várias situações clínicas, deve-se levar em consideração outras características, como gênero²⁶, idade e peso²⁷, além de características emocionais²⁸.

OUTROS TESTES SENSITIVOS

Outros testes sensitivos (calor, frio, vibração e estimulação elétrica) podem ser empregados para observar diferentes limiares de sensibilidade e provar o efeito do fármaco estudado. Porém, esses procedimentos não poderiam ser reproduzidos devido ao longo tempo necessário para a realização (>30 minutos), além de serem de difícil entendimento pelo paciente²⁹.

DOSAGEM DE CITOCINAS

A dor está relacionada com o sistema imunológico de maneira intrínseca, de tal forma que não se sabe ao certo se o bloqueio da nocicepção reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, ou se a redução da formação de citocinas pró-inflamatórias resulta em dor de menor intensidade³⁰.

As citocinas podem exercer seus efeitos localmente ou, quando produzidas em excesso, podem agir como hormônios, alcançando a corrente sanguínea. Assim, são responsáveis por respostas locais ou sistêmicas, gerando alterações imunológicas, metabólicas, hemodinâmicas, endócrinas e neurais³¹.

Essas moléculas podem desencadear efeitos em curto e longo prazo, podendo levar a hiperexcitabilidade crônica e alterações na expressão dos nociceptores, processamento anormal de estímulos dolorosos e exacerbação dos processos de dor³².

Após lesão tecidual, as primeiras citocinas formadas são a IL-1 β e o TNF- α , as quais atuam diretamente sobre receptores específicos dos neurônios sensitivos e levam à síntese de outras citocinas, que, por sua vez, causam proliferação de células glias no sistema nervoso central, com a liberação de citocinas pró-inflamatórias^{30,32,33}. As citocinas estão relacionadas a HIO e podem funcionar como sinalizadores da HIO.

O uso de opioide está associado ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, que modulam indiretamente a dor por meio da liberação de substâncias como óxido nítrico, radicais de oxigênio livres, prostaglandinas e aminoácidos excitatórios da microglia e astrócitos. Com isso, ocorre ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), induzindo sensibilização periférica e central, e hiperalgesia^{1,3}.

A liberação de citocinas ocorre 2 a 4h após lesão tecidual, e a magnitude depende da extensão do trauma³³. As primeiras citocinas produzidas após a lesão tecidual são o TNF- α e a IL-1. Porém, a IL-6 é considerada o marcador mais relevante do grau de lesão tecidual durante uma cirurgia³⁴.

Após lesão, concentrações plasmáticas de IL-6 são detectáveis em 60 minutos, com pico entre 4 e 6h e podem persistir por 10 dias. A IL-8 tem sua produção estimulada pela IL-6, com pico de ação próximo, sendo descrita como um marcador de várias condições clínicas, entre as quais a dor pós-operatória³⁵.

As citocinas anti-inflamatórias são moléculas que regulam a produção de citocinas inflamatórias, atuando, assim, na regulação da resposta imune. Existem várias citocinas anti-inflamatórias, como o inibidor do receptor IL-1, a IL-4, IL-10 e IL-13^{35,36}. Porém, a IL-10 é a principal citocina anti-inflamatória, que atua inibindo a produção de IL-1, IL-6 e TNF- α ³⁰. A administração aguda de IL-10 suprime a facilitação de dor em diversos modelos animais³⁶ e pacientes com dor crônica apresentam baixos níveis de IL-4 e IL-10³⁷.

OUTROS MARCADORES

A ativação de receptores NMDA por glutamato está implicada nos mecanismos de HIO^{1,2}. O aumento da liberação de glutamato no corno dorsal da medula espinhal e o aumento mantido de resposta de receptores NMDA, parecem ser os principais mecanismos implicados na HIO^{38,39}.

A HIO tem sido associada ao aumento de colecistocinina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância-P e nociceptina na medula rostral ventromedial⁴⁰.

Outro mecanismo envolve vias descendentes facilitadoras que são mediadas via opioides em *on cells* localizadas na medula rostral ventromedial⁴⁰. A exposição à morfina causa alterações neuropilásticas na medula ventromedial rostral, facilitação descendente via *on cells*, com aumento da dinorfina³.

As prostaglandinas e quimocinas também podem ser relevantes no desenvolvimento de HIO^{1,3}. Observa-se aumento de proteína fos-C em neurônios sensitivos da medula^{1,3}. O sistema óxido nítrico sintase e hemoxigenase podem estar envolvidos na HIO¹. Outro possível mecanismo é a redução do controle inibitório glicinérgico¹.

CONCLUSÃO

Existem várias maneiras de avaliar a HIO, porém devem ser escolhidos testes de fácil reprodutibilidade e que também foram descritos em estudos anteriores, além de utilizar mais de um método de avaliação.

REFERÊNCIAS

1. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a quantitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104(3):570-87.
2. DuPen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag Nurs*. 2007;8(3):113-21.
3. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*. 2008;24(6):479-96.
4. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93(2):409-17.
5. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-55.
6. Sakata RK, Issy AM. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2008.
7. Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain. *Anesthesiology*. 1971;34(1):50-9.
8. Scherperel P. Patient-controlled analgesia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1991;10(3):269-83.
9. Weinstein S. Fifty years of somatosensory research: from the Semmes-Weinstein monofilaments to the Weinstein Enhanced Sensory Test. *J Hand Ther*. 1993;6(1):11-22.
10. Waylett-Rendall J. Sensibility evaluation and rehabilitation. *Orthop Clin North Am*. 1988;19(1):43-56.
11. Naafs B, Dagne T. Sensory testing: a sensitive method in the follow-up of nerve involvement. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1977;45(4):364-8.
12. Villarreal MF, Orsini MB, Lima RC, Antunes CM. Comparative study of the cutaneous sensation of leprosy-suspected lesions using Semmes-Weinstein monofilaments and quantitative thermal testing. *Lepr Rev*. 2007;78(2):102-9.
13. Barbosa RI, da Silva Rodrigues EK, Tamanini G, Marcolino AM, Elui VM, de Jesus Guirro RR, et al. Effectiveness of low-level laser therapy for patients with carpal tunnel syndrome: design of a randomized single-blinded controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:248.
14. Bertelli JA, Ghizoni MF. Grafting the C5 root to the musculocutaneous nerve partially restores hand sensation in complete palsies of the brachial plexus. *Neurosurgery*. 2012;71(2):259-63.
15. Boyette-Davis JA, Eng C, Wang XS, Cleeland CS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, et al. Subclinical peripheral neuropathy is a common finding in colorectal cancer patients prior to chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(11):3180-7.
16. Zahn PK, Brennan TJ. Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in a rat model for postoperative pain. *Anesthesiology*. 1998;88(1):143-56.
17. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology*. 1998;89(1):58-66.
18. Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain*. 2000;86(1-2):19-24.
19. Bell-Krotoski J, Tomancik E. The repeatability of testing with Semmes-Weinstein monofilaments. *J Hand Surg*. 1987;12(1):155-61.
20. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain*. 2007;23(9):760-6.
21. Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Noxious inhibition of temporal summation is impaired in chronic tension-type headache. *Headache*. 2010;50(3):403-12.
22. Öz S, Gökçen-Röhlig B, Saruhanoglu A, Tuncer EB. Management of myofascial pain: low-level laser therapy versus occlusal splints. *J Craniofac Surg*. 2010;21(6):1722-8.
23. Lee YC, Lu B, Edwards RR, Wasan AD, Nassikas NJ, Clauw DJ, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):59-68.
24. Carvalho B, Zheng M, Aiono-Le Tagaloa L. Evaluation of experimental pain tests to predict labor pain and epidural analgesic consumption. *Br J Anaesth*. 2013;110(4):600-6.
25. Tuncer S, Yalçın N, Reisli R, Alper Y. The effects of lornoxicam in preventing remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia. *Agri*. 2009;21(4):161-7.
26. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain*. 2003;101(3):259-66.
27. Janczak AM, Ranheim B, Fosse TK, Hild S, Nordgreen J, Moe RO, et al. Factors affecting mechanical (nociceptive) thresholds in piglets. *Vet Anaesth Analg*. 2012;39(6):628-35.
28. Pollatos O, Füstös J, Critchley HD. On the generalized embodiment of pain: how interoceptive sensitivity modulates cutaneous pain perception. *Pain*. 2012;153(8):1680-6.
29. Schmidt S, Bethge C, Förster MH, Schäfer M. Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanyl in patients without significant surgical site pain. *Clin J Pain*. 2007;23(7):605-11.
30. Shavit Y, Fridel K, Beilin B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1(4):443-51.
31. Watkins LR, Hutchinson MR, Johnston IN, Maier SF. Glia: novel counter-regulators of opioid analgesia. *Trends Neurosci*. 2005;28(12):661-9.
32. Obata H, Eisenach JC, Hussain H, Bynum T, Vincler M. Spinal glial activation contributes to postoperative mechanical hypersensitivity in the rat. *J Pain*. 2006;7(11):816-22.
33. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, et al. Responses of plasma adrenocorticotropic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1992;77(3):426-31.
34. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*. 2000;135(3):291-5.
35. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37.
36. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Glial activation and pathological pain. *Neurochem Int*. 2004;45(2-3):389-95.
37. Uçeyler N, Valenza R, Stock M, Schedel R, Sprötte G, Sommer C. Reduced levels of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2656-64.
38. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000;92(2):465-72.
39. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain*. 2002;100(3):213-7.
40. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;27(8):729-37.