

Citocinas Pró-Inflamatórias em Pacientes com Dor Neuropática Submetidos a Tratamento com Tramadol*

Proinflammatory Cytokines in Patients with Neuropathic Pain Treated with Tramadol

Durval Campos Kraychete, TSA¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA², Adriana Machado Issy³, Olívia Bacellar⁴, Rogério Santos Jesus⁵, Edgar M Carvalho⁶

RESUMO

Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Jesus RS, Carvalho EM - Citocinas Pró-Inflamatórias em Pacientes com Dor Neuropática Submetidos a Tratamento com Tramadol.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As citocinas pró-inflamatórias têm função importante na fisiopatologia das síndromes dolorosas neuropáticas. O objetivo desse estudo foi avaliar os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias antes e após o tratamento com tramadol em pacientes com hérnia discal e síndrome do túnel do carpo e compará-los com indivíduos normais.

MÉTODO: Investigou-se 38 pacientes com dor neuropática por hérnia discal ou síndrome do túnel do carpo. Todos os pacientes foram tratados com tramadol de liberação controlada (100 mg em 12h) durante 10 dias. Realizaram-se coletas de sangue venoso (5 mL), no período matutino, antes do tratamento e no 11º dia e as amostras foram armazenadas até análise (-70°C). Foram utilizados testes enzimáticos ELISA para dosagem de citocinas plasmáticas (TNF- α , IL-1, IL-6) e receptores sTNF-R1, (R & D Systems). Realizou-se dosagem de citocinas em soro de 10 voluntários saudáveis.

RESULTADOS: A concentração de TNF- α antes ($5,8 \pm 2,8$ pg.mL⁻¹) foi significativamente maior que após o tramadol ($4,8 \pm 2,1$ pg.mL⁻¹; $p = 0,04$, Teste Mann-Whitney). Não houve diferença significativa de IL-1 β , IL-6 e sTNF-R1 antes e após o tratamento. As concentrações plasmáticas de TNF- α (sadios: $1,4 \pm 0,5$; pacientes com dor: $5,8 \pm 2,8$ pg.mL⁻¹; $p = 0,01$) e IL-6 (sadios: $1,2 \pm 0,8$; pacientes com dor: $3,5 \pm 2,6$ pg.mL⁻¹; $p = 0,01$) foram significativamente maiores nos pacientes com dor neuropática que nos voluntários, Teste de Mann-Whitney.

* Recebido da (Received from) Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA e Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP

1. Professor Adjunto de Anestesiologia da UFBA
2. Professora Associada da UNIFESP
3. Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP
4. Bioquímica do Laboratório de Imunologia da UFBA
5. Psiquiatra e Estatístico da UFBA
6. Professor Titular da UFBA

Apresentado (Submitted) em 29 de julho de 2008
Aceito (Accepted) para publicação em 20 de janeiro de 2009

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dra. Rioko Kimiko Sakata
R. Três de Maio 61/51
Vila Clementino
04044-020 São Paulo, SP
E-mail: riokoks.dcir@epm.br

CONCLUSÕES: Nos pacientes com hérnia discal e síndrome do túnel do carpo as concentrações plasmáticas de TNF- α e IL-6 foram maiores que em voluntários saudáveis, não havendo diferença das concentrações de sTNF-R e IL-1 β . Houve redução da concentração plasmática de TNF- α após tratamento com tramadol (100 mg em 12h), mas não de IL-6, sTNF-R e IL-1 β .

Unitermos: ANALGÉSICO: tramadol; CITOCINAS: IL-1, IL-6, TNF- α , sTNF-R; DOR, neuropática: hérnia de disco, síndrome do túnel do carpo.

SUMMARY

Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Jesus RS, Carvalho EM – Proinflammatory Cytokines in Patients with Neuropathic Pain Treated with Tramadol.

BACKGROUND AND METHODS: Proinflammatory cytokines play an important role in the pathophysiology of neuropathic pain syndromes. The objective of this study was to evaluate plasma levels of proinflammatory cytokines before and after treatment with tramadol in patients with herniated intervertebral disks and carpal tunnel syndrome, and to compare them with normal individuals.

METHODS: Thirty-eight patients with neuropathic pain secondary to herniated intervertebral disks or carpal tunnel syndrome participated in this study. All patients were treated with controlled release tramadol (100 mg every 12 hours) for 10 days. Venous blood (5 mL) was collected in the morning, before treatment and on the 11th day, and stored (-70°C) until analysis. ELISA was used to determine the plasma levels of cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) and receptors sTNF-R1 (R & D Systems). Plasma levels of cytokines of 10 healthy volunteers were also determined.

RESULTS: The concentration of TNF- α before (5.8 ± 2.8 pg.mL⁻¹) was significantly higher than after treatment with tramadol (4.8 ± 2.1 pg.mL⁻¹; $p = 0.04$, Mann-Whitney test). The levels of IL-1 β , IL-6, and sTNF-R1 before and after treatment with tramadol showed no significant differences. Plasma levels of TNF- α (healthy individuals: 1.4 ± 0.5 ; pain patients: 5.8 ± 2.8 pg.mL⁻¹; $p = 0.01$) and IL-6 (healthy individuals: 1.2 ± 0.8 ; pain patients: 3.5 ± 2.6 pg.mL⁻¹; $p = 0.01$) were significantly higher in patients with neuropathic pain, Mann-Whitney Test.

CONCLUSIONS: In patients with herniated intervertebral disks and carpal tunnel syndrome, plasma levels of TNF- α and IL-6 were higher than in healthy volunteers, while differences in the concentrations of sTNF-R and IL-1 β were not observed. Plasma levels of TNF- α , but not of IL-6, sTNF-R, and IL-1 β , decreased after treatment with tramadol (100 mg every 12 hours).

Keywords: ANALGESIC: tramadol; CYTOKINES: IL-1, IL-6, TNF- α , sTNF-R; PAIN, neuropathic: herniated intervertebral disk, carpal tunnel syndrome.

INTRODUÇÃO

As pesquisas mais recentes que estabelecem a relação entre a função neuroimune e a nocicepção estão focadas na compreensão do papel das citocinas, quimiocinas e neurotrofinas no desenvolvimento e na manutenção das síndromes dolorosas crônicas, principalmente a dor neuropática¹⁻³.

Os modelos experimentais em vertebrados e em invertebrados também sugerem a modulação da atividade sináptica pelas citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8), quando administradas por diversas vias (peritoneal⁴, plantar⁵, subcutânea⁶, neural⁷ e perineural⁸) aumentando a eficácia da transmissão nervosa, semelhante à encontrada nas síndromes dolorosas neuropáticas, ou seja, a redução do limiar para resposta nociceptiva e a geração de atividade neuronal ectópica nos aferentes sensitivos das fibras A δ e C⁹.

O TNF- α é considerado o protótipo da citocina pró-inflamatória, pela capacidade de iniciar ativação direta de tradutores de sinal, de receptores, de canais das fibras aferentes nociceptivas e de outras citocinas¹⁰, de fatores neurotróficos¹¹, da bradicinina¹² e do sistema nervoso neurovegetativo¹³, alterando a plasticidade sináptica para o estado de facilitação de longa duração⁵. O TNF- α pode ser liberado por diversas células, inclusive a de Schwann e exercer seus efeitos através da interação com o receptor do TNF- α tipo-1 (sTNF-R1), que tem sua expressão aumentada após a lesão neuronal¹⁴.

Vários estudos enfatizam a prevalência de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no líquido, no plasma ou no local da lesão tissular de pacientes com dor crônica.^{1-3,15} Esses autores tentaram correlacionar níveis de citocinas plasmáticas com intensidade da dor ou gravidade dos sintomas clínicos, entretanto, os estudos possuem amostra pequena de pacientes, fato que dificultou análise dos dados. A importância de associar níveis séricos elevados de citocinas com dor crônica de difícil controle significaria uma nova possibilidade de abordagem terapêutica do sintoma, incentivando pesquisas clínicas e experimentais com agentes antagonistas dessas substâncias.

O objetivo deste trabalho foi avaliar, de modo exploratório, a prevalência de níveis plasmáticos elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α , IL-6) e receptores sTNF-R1 em pacientes com dor crônica de natureza músculo-esquelética e neuropática quando comparados com indivíduos normais; além de observar os níveis dessas substâncias após tratamento com cloridrato de tramadol.

MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética e assinatura do consentimento, foi realizado estudo exploratório, de corte transversal, sendo incluídos 38 pacientes com idade entre 18 e 65 anos e que apresentaram dor maior que quatro pela escala numérica verbal, com duração maior que três meses.

Os pacientes foram admitidos no estudo de forma sequencial e submetidos à anamnese, aos exames físico geral, ortopédico e neurológico, padronizados e direcionados para avaliação da dor. Foram estudados pacientes com hérnia de disco lombar ou cervical confirmado por ressonância magnética ou com síndrome do túnel do carpo confirmado pela eletroneuromiografia. Foram excluídos do protocolo os pacientes portadores de doença psiquiátrica, inflamatória sistêmica, viral, parasitária, bacteriana, hepática; história de alergia e câncer.

A dor foi avaliada pela escala numérica (de zero a 10), na qual se atribui zero à ausência de dor e dez à dor mais intensa possível.

O tamanho da amostra foi baseado nos relatos da literatura e no estudo preliminar em 10 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com hérnia de disco lombar (n = 7) ou com síndrome do túnel do carpo (n = 3), com relato de dor irradiada e intensa, sendo observados valores de TNF- α de 1,68 a 10,7 vezes maiores que o valor padrão do teste que foi de 1,25 pg.mL⁻¹.

A amostra foi de conveniência, sendo estudados os pacientes do ambulatório.

Os pacientes receberam 100 mg de cloridrato de tramadol de liberação controlada a cada 12 horas por 10 dias.

Foram colhidos, no período da manhã, antes do tratamento e no 11^o dia, 5 mL de sangue venoso em tubo simples, sem anticoagulante, que foi centrifugado para a retirada do plasma e armazenado a -70°C até a realização dos exames. Foram utilizados testes enzimáticos ELISA para a dosagem de citocinas plasmáticas (TNF- α , IL-1, IL-6) e seus receptores sTNFR1 (R & D Systems).

Os exames foram realizados no Serviço de Imunologia Clínica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (Salvador, Bahia).

Também foi realizada dosagem de citocinas em soro de 10 pessoas saudáveis, entre 18 a 65 anos, como grupo de comparação.

Foi utilizado teste Mann-Witney (curva de distribuição não normal) para comparar os níveis de citocinas entre os pacientes e os do grupo de comparação e avaliar diferenças nas médias de citocinas intragrupo de variáveis categóricas dicotômicas. O teste de Wilcoxon foi utilizado para análise pareada. O coeficiente de Spearman foi utilizado para determinar a correlação entre citocinas e os parâmetros clínicos relacionados às variáveis contínuas. Foi utilizado o *software* SPSS versão 9.0 e nas análises estatísticas a probabilidade do erro tipo-I $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$) foi considerada significativa.

RESULTADOS

Dos 38 pacientes, 26 (76,3%) eram portadores de hérnia de disco lombar (n = 26) ou cervical (n = 3) e nove (23,7%) de síndrome do túnel do carpo. Devido ao tamanho da amostra, os pacientes foram analisados como grupo único. A média de idade foi de 42 \pm 9 anos; a de peso foi de 66 \pm 11 kg; a de

estatura foi de 163 ± 9 cm e o de índice de massa corpórea, de 25 ± 4 kg.m⁻². Quanto ao sexo, 36,8% foi do sexo masculino e 63,2% do sexo feminino.

As alterações no exame físico foram: hipoestesia (22 pacientes), diminuição da força muscular (9 pacientes), alteração do reflexo tendíneo (6 pacientes) e atrofia muscular (1 paciente). Vinte e sete pacientes concluíram o estudo.

A intensidade da dor foi de 9 ± 2 pela escala numérica e a duração da dor foi de 88 ± 114 meses.

Os níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 foram significativamente maiores que os controles (Tabela I). Os níveis de TNF- α diminuíram significativamente após tramadol. Não houve diferença estatística significativa entre os níveis de IL-1 β , IL-6 e sTNF-R1 antes e após o tratamento com tramadol (Tabela II).

Pelo coeficiente de Spearman, não houve correlação entre intensidade da dor e citocinas (Tabela III).

Tabela I - Valores de Citocinas e Receptores nos Controles e nos Pacientes com Dor Crônica (lombociatalgia, cervicobraquialgia e síndrome do túnel do carpo)

Citocinas (pg.mL ⁻¹)	Controle (n = 10)	Pacientes (n = 38)	p
TNF- α	$1,4 \pm 0,5$	$5,8 \pm 2,7$ *	0,01
IL-1 β	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,3$	0,82
sTNF-R	$581,0 \pm 49,5$	$574,0 \pm 42,5$	0,83
IL-6	$1,2 \pm 0,8$	$3,5 \pm 2,6$ *	0,01

*p \leq 0,05; teste de Mann Whitney

TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; IL-1 β = interleucina-1 beta; IL-6 = interleucina-6; sTNF-R = receptor de fator de necrose tumoral solúvel; n = número de pacientes

Tabela II - Valores de Citocinas e Receptores antes e após o Emprego de Cloridrato de Tramadol nos Pacientes com Dor Crônica (lombociatalgia, cervicobraquialgia e síndrome do túnel do carpo)

Citocinas (pg.mL ⁻¹)	Antes (n = 27)	Após (n = 27)	p
TNF- α	$5,8 \pm 2,8$ *	$4,8 \pm 2,1$	0,04
IL-1 β	$0,5 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,5$	0,39
sTNF-R	$573,9 \pm 41,4$	$577,5 \pm 41,1$	0,76
IL-6	$3,8 \pm 2,9$	$4,3 \pm 3,3$	0,232

*p \leq 0,05; teste de Mann Whitney

TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; IL-1 β = interleucina-1 beta; IL-6 = interleucina 6; sTNF-R = receptor de fator de necrose tumoral solúvel; n = número de pacientes

Tabela III - Correlação entre Citocinas e Duração da Dor e Intensidade da Dor

Citocinas	Tempo de dor (meses)	Intensidade de dor (escala numérica verbal)
TNF- α	r = 0,04; p = 0,80	r = 0,15; p = 0,35
IL-1 β	r = -0,14; p = 0,40	r = -0,13; p = 0,42
RTNF- α	r = 0,08; p = 0,61	r = -0,02; p = 0,89
IL-6	r = 0,16; p = 0,35	r = 0,16; p = 0,32

Correlação significativa: p \leq 0,05

TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; IL-1 β = interleucina-1 beta; IL-6 = interleucina 6

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram encontrados níveis elevados de IL-6 e TNF- α no plasma de pacientes com hérnia de disco (lombor ou cervical) ou síndrome do túnel do carpo e que apresentaram dor moderada ou intensa. Autores correlacionaram aumento de citocinas plasmática, dor e gravidade de doença para dor osteoarticular¹⁶ e para síndrome dolorosa complexa regional¹⁷. Um estudo mostrou que há alguma associação entre aumento de IL-6, níveis baixos de cortisol e gravidade de sintomas em pacientes com hérnia de disco¹⁶. Em outro estudo os picos plasmáticos de IL-6 foram maiores à noite no grupo de pacientes com dor ciática e os níveis de cortisol não se elevaram ao despertar, favorecendo a ideia de que exista um ciclo circadiano para liberação de citocinas e possível disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário para produção de cortisol¹⁷. Um estudo experimental em animais mostrou que a administração periférica de citocinas, induz a expressão de RNA mensageiro (c-fos) nos núcleos hipotalâmicos responsáveis pela síntese de hormônio liberador de corticotrofina e nas fibras noradrenérgicas centrais que regulam a secreção de hormônio liberador de corticotrofina¹⁸. Assim, as citocinas poderiam ativar o eixo neuroendócrino, aumentando a secreção de cortisol. Esse efeito modularia a resposta hiperalgésica das citocinas, reduzindo a dor e funcionando como mecanismo de controle de alça negativo. Uma falha nesse sistema poderia explicar a liberação prolongada e o aumento da secreção plasmática dessas substâncias. Outra possibilidade seria uma resposta imune alterada, com menor produção de IL-10 e IL-4, como já foi evidenciada no líquido ou no plasma de pacientes com dor crônica^{19,20}. Essas substâncias modulam o aumento excessivo ou prolongado da secreção de citocinas pró-inflamatórias²¹ tanto que alguns autores constataram a redução da hiperalgésia através da imunoterapia com IL-10²².

A interação entre a produção local e a concentração plasmática de citocinas no trauma tissular ainda não foi elucidada. Uma hipótese é que haja comunicação bidirecional entre o sistema nervoso periférico e o central na percepção da agressão, ou seja, a ativação da fibra nociceptiva e a secreção de

citocinas no local da lesão provocariam liberação dessas substâncias para a circulação sanguínea, assim como de outros hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário, principalmente na reação inflamatória de fase aguda²³. Um fato intrigante é que na reação de fase aguda a hiperalgesia tem como objetivo imobilizar o paciente no leito, para que a recuperação da homeostase orgânica seja rápida. Contudo, na dor crônica, isso seria um contrassenso fisiológico. Para justificar a relação entre aumento de citocinas sistêmicas e dor localizada, significa inferir que as citocinas circulantes agiriam somente na amplificação do sinal da fibra nociceptiva lesada e provavelmente através da identificação de marcadores de superfície da membrana nervosa. No presente estudo, não se evidenciou correlação entre intensidade e duração da dor e níveis plasmáticos de citocinas. É provável que valores fixos do escore de dor (moda de 10) e o tamanho da amostra poderiam ser variáveis para confusão na análise estatística.

Quanto à manutenção dos níveis plasmáticos de IL-1 β e do sTNF-R1 dentro da normalidade, diferente do encontrado por outros autores^{1,20} para dor neuropática, pode ser explicado por diferenças na sequência de liberação dessas substâncias, pela internalização do complexo citocina-receptor específico, pela modulação da secreção de citocinas por outros neuromediadores, desproporção entre a quantidade de citocinas e a dos receptores, diferenças na constituição genética, ou falha nos mecanismos de tradução do sinal²⁴.

O tratamento da dor osteomuscular e neuropática envolve o emprego de opioides, anticonvulsivantes e antidepressivos^{25,26}. O tramadol atua em receptores opioides e monoaminérgicos com possibilidade terapêutica e vantagens relacionadas à baixa toxicidade e potencial para dependência, e efeitos colaterais bem tolerados²⁷. Por tratar-se de estudo exploratório de corte transversal e não ensaio clínico, não se pode inferir sobre o papel do tramadol sobre o sistema imune e a transmissão dolorosa, contudo, o resultado obtido com o tramadol favorece a ideia de que o fármaco pode ser utilizado em futuras pesquisas clínicas. Como não houve grupo controle com placebo, é possível que o alívio da dor não tenha sido promovido somente pelo tramadol; é possível que parte do efeito seja decorrente da evolução natural da doença.

Pode-se concluir que nos pacientes com hérnia de disco e síndrome do túnel do carpo as concentrações plasmáticas de TNF- α e IL-6 foram maiores que em indivíduos saudáveis, não havendo diferença das concentrações de sTNF-R e IL-1 β . Houve redução da concentração plasmática de TNF- α após tratamento com tramadol (100 mg em 12h), mas não de IL-6 sTNF-R e IL-1 β .

Novos estudos devem ser realizados para avaliar a relação entre níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e intensidade da dor, atividades da vida diária, perfil psicológico, incapacidade física, prognóstico e resposta ao tratamento. Isso poderia validar as citocinas como possíveis marcadores na avaliação e na mensuração da dor crônica. Como

foram estudadas duas causas de dor neuropática, pode haver diferença nas concentrações de citocinas. O tratamento da dor crônica é difícil e muitas vezes frustrante para o profissional que lida com essa doença. A descoberta de novos inibidores ou moduladores da produção de citocinas representa uma nova possibilidade de tratamento clínico, já que os existentes têm indicação limitada.

REFERÊNCIAS

01. Backonja MM, Coe CL, Muller DA et al. - Altered cytokine levels in the blood and cerebrospinal fluid of chronic pain patients. *J Neuroimmunol* 2008;195:157-163.
02. Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ et al. - Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS. *Pain* 2005;116:213-219
03. Van de Beek WJ, Remarque EJ, Westendorp RGJ et al. - Innate cytokine profile in patients with complex regional pain syndrome is normal. *Pain* 2001;91:259-261.
04. Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE et al. - Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res* 1994;654:15-26.
05. Woolf CJ, Allchorne A, Safieh-Garabedian B et al. - Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha. *Br J Pharmacol* 1997;121:417-424.
06. Junger H, Sorkin LS - Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNF α . *Pain* 2000;85:145-151.
07. Wagner R, Myers RR - Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain behaviors. *Neuroreport* 1996;7:2897-2901.
08. Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R et al. - Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience* 1997;81:255-262.
09. Clatworthy AL, Castro GA, Budelmann BU et al. - Induction of a cellular defense reaction is accompanied by an increase in sensory neuron excitability in aplasia. *J Neurosci* 1994;14:3263-3270.
10. Sommer C, Kress M - Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett* 2004;361:184-187.
11. McDermott MF - TNF and TNFR biology in health and disease. *Cell Mol Biol* 2001;47:619-635.
12. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Cunha FQ et al. - Bradykinin release of TNF-alpha plays a key role in the development of inflammatory hyperalgesia. *Agents Actions* 1993;38:C7-9.
13. Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S et al. - Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. *Br J Pharmacol* 1991;104:765-767.
14. Schafers M, Geis C, Svensson CI et al. - Selective increase of tumour necrosis factor-alpha in injured and spared myelinated primary afferents after chronic constrictive injury of rat sciatic nerve. *Eur J Neurosci* 2003;17:791-804.
15. Brisby H, Olmarker K, Larsson K et al. - Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J* 2002;11:62-66.
16. Geiss A, Varadi E, Steinbach K et al. - Psychoneuroimmunological correlates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy. *Neurosci Lett* 1997;237:65-68.
17. Kunz-Ebrecht SR, Mohamed-Ali V, Feldman PJ et al. - Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain Behav Immun* 2003;17:373-383.
18. Machelaska H, Stein C - Immune mechanisms in pain control. *Anesth Analg* 2002;95:1002-1008.
19. Uceyler N, Valenza R, Stock M et al. - Reduced levels of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006;54:2656-2664.
20. Uceyler N, Rogausch JP, Toyka KV et al. - Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology* 2007;69:42-49.
21. Mosmann TR, Coffman RL - TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-173.
22. Plunkett JA, Yu CG, Easton JM et al. - Effects of interleukin-10 (IL-10) on pain behavior and gene expression following excitotoxic spinal cord injury in the rat. *Exp Neurol* 2001;168:144-154.
23. Heinrich PC, Castell JV, Andus T - Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-636.
24. Aderka D - The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:231-240.
25. Le Roux PJ, Coetzee JF - Tramadol today. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:457-461.
26. Rowbotham MC, Reisman-Keller LA, Fields HL - Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1024-1028.
27. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C et al. - Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.

RESUMEN

Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Jesus RS, Carvalho EM - Interleucinas Proinflamatorias en Pacientes con Dolor Neuropático Sometidos a Tratamiento con Tramadol.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Las interleucinas proinflamatorias tienen una función importante en la fisiopatología de los síndromes dolorosos neuropáticos. El objetivo de este estudio, fue evaluar los niveles plasmáticos de interleucinas proinflamatorias antes y después del tratamiento con tramadol en pacientes con hernia de disco y síndrome del túnel del carpo, y compararlos con individuos normales.

MÉTODO: Se investigaron 38 pacientes con dolor neuropático por hernia de disco o síndrome del túnel del carpo. Todos los pacientes fueron tratados con tramadol de liberación controlada (100 mg en 12h) durante 10 días. Se realizaron muestras de sangre venosa (5 mL), por la mañana, antes del tratamiento y en el 11º día, y las mismas se almacenaron para ser analizadas (-70°C). Se utilizaron test enzimáticos ELISA para la dosificación de las interleucinas plasmáticas (TNF- α , IL-1, IL-6) y receptores sTNF-R1, (R & D Systems). Se realizó la dosificación de interleucinas en suero de 10 voluntarios sanos.

RESULTADOS: La concentración de TNF- α antes ($5,8 \pm 2,8$ pg.mL⁻¹) fue significativamente mayor que después del tramadol ($4,8 \pm 2,1$ pg.mL⁻¹; $p = 0,04$, Test de Mann-Whitney). No hubo diferencia significativa de IL-1 β , IL-6 y sTNF-R1 antes y después del tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de TNF- α (sanos: $1,4 \pm 0,5$; pacientes con dolor: $5,8 \pm 2,8$ pg.mL⁻¹; $p = 0,01$) y IL-6 (sanos: $1,2 \pm 0,8$; pacientes con dolor: $3,5 \pm 2,6$ pg.mL⁻¹; $p = 0,01$) fueron significativamente mayores en los pacientes con dolor neuropático que en los voluntarios, test de Mann-Whitney.

CONCLUSIONES: En los pacientes con hernia discal y síndrome del túnel del carpo, las concentraciones plasmáticas de TNF- α y IL-6, fueron más elevadas que en los voluntarios sanos, no habiendo ninguna diferencia en las concentraciones de sTNF-R y IL-1 β . Hubo una reducción de la concentración plasmática de TNF- α ; después del tratamiento con tramadol (100 mg en 12h), pero no de IL-6 sTNF-R y IL-1 β .