

ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E VARIÁVEIS CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA

ASSOCIATION BETWEEN MARKERS OF OXIDATIVE STRESS AND CLINICAL AND BIOCHEMICAL VARIABLES OF PATIENTS WITH CHRONIC PAIN

Amanda Eich Vieira¹
Lenara Schalanski Krause²
Ana Paula Weber Fell³
Karine Raquel Uhdich Kleibert⁴
Emilli Fin Hermann⁵
Christiane de Fátima Colet⁶

Resumo: A dor crônica é uma síndrome complexa, que exige atenção no diagnóstico e tratamento, e para os médicos da atenção primária à saúde, as doenças reumáticas são um grande desafio. O estudo teve como objetivo avaliar a associação entre marcadores de estresse oxidativo (EO) e variáveis clínicas e bioquímicas de pacientes com dor crônica. Trata-se de uma pesquisa transversal, quantitativa e analítica. A amostra desta pesquisa foi constituída por pacientes da atenção primária (PAP) de um município do Rio Grande do Sul, cujos dados foram coletados em agosto de 2021 e comparados com um grupo controle positivo (CP), pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide (AR) e um grupo de controle negativo (CN), pessoas sem doenças e sem uso de medicamentos. Dos 17 pacientes que participaram da pesquisa, 82,4% foram diagnosticados com AR e 17,6% com fibromialgia. Na análise de EO foi verificado valores de catalase superior no grupo PAP que nos demais, sendo esse aumento estatisticamente significativo, quando comparado com o controle. Tióis não-proteicos (SH) foi inferior no PAP e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico foi superior no PAP, com diferença significativa, quando comparado com o CP e CN. Nesse estudo, evidenciou-se que a dor crônica acometeu, predominantemente, o gênero feminino e com baixa escolaridade e a valores mais elevados dos marcadores supracitados sugerem aumento de estresse oxidativo no PAP, quando comparados com os resultados obtidos nos grupos CP e CN. Isso pode estar relacionado ao tratamento farmacológico prescrito aos pacientes da atenção primária que não seguem os protocolos.

Palavras-chave: Antioxidante; Radicais Livres; Tratamento Farmacológico.

Abstract: Chronic pain is a complex syndrome, which requires attention in diagnosis and treatment, and for physicians in primary health care, rheumatic diseases are a

¹ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. E-mail: amanda.vieira@sou.unijui.edu.br.

² Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. E-mail: lenara.krause@sou.unijui.edu.br.

³ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. E-mail: ana.fell@sou.unijui.edu.br.

⁴ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. E-mail: karie.u.k@hotmail.com.

⁵ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. E-mail: emellihermann@gmail.com.

⁶ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. E-mail: chriscolet@yahoo.com.br.

major challenge. The study aimed to evaluate the association between oxidative stress (OS) markers and clinical and biochemical variables of patients with chronic pain. This is a cross-sectional, quantitative, and analytical research. The sample of this research consisted of primary care patients (PCP) from a municipality of Rio Grande do Sul, whose data were collected in August 2021 and compared with a positive control group (PC), patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis (RA) and a negative control group (NC), people without diseases and without medication use. Of the 17 patients who participated in the study, 82.4% were diagnosed with AR and 17.6% with fibromyalgia. In the Analysis of OS, higher catalase values were verified in the PPA group than in the other ones, and this increase was statistically significant when compared to the control. HS was lower in PAP and substances reactive to thiobarbituric acid were higher in PAP, with significant difference when compared to PC and NC. In this study, it was evidenced that chronic pain predominantly affected the female gender and with low schooling and higher values of the markers suggest an increase in oxidative stress in PAP, when compared with the results obtained in the PC and NC groups. This may be related to pharmacological treatment prescribed to primary care patients who do not follow the protocols.

Key words: Antioxidants; Free Radicals; Pharmacological Treatment.

Data de submissão: 09.02.2022

Data de aprovação: 10.11.2022

Identificação e disponibilidade:

(<https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/4362>,
<http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v28i59.4362>).

1 INTRODUÇÃO

A dor crônica é uma experiência sensorial ou emocional desagradável, que ocorre em diferentes graus de intensidade, podendo resultar da estimulação do nervo trigêmeo em decorrência de lesão, doença ou distúrbio emocional (Gonçalves, 2018). Este sintoma está associado a alguns processos patogênicos crônicos, com duração variante entre meses e anos, e, em vários casos, a dor é a principal queixa, resultando em um impacto negativo na qualidade de vida do paciente (Carvalho et al., 2019).

Melo (2018) explica que a dor crônica é atualmente considerada uma síndrome clínica complexa, que exige importante atenção no tratamento, considerando que sua presença resulta em alterações biopsicossociais nos indivíduos diagnosticados com a mesma. Um dos principais prejuízos de pacientes que sofrem de dor crônica é o estresse, que costuma ser responsável por uma série de doenças e distúrbios associados à própria.

Uma das doenças cujo principal sintoma é a dor, trata-se da Fibromialgia (FM), uma síndrome crônica, com impacto biopsicossocial negativo na qualidade de vida dos pacientes. Graminha et al. (2020) complementam que a FM é uma síndrome reumática de etiopatogenia desconhecida, caracterizada por dor difusa crônica e presença de pontos dolorosos à palpação em áreas específicas, e classificada conforme critérios definidos pelo American College of Rheumatology (ACR) (Santos & Castro, 2020). A FM é mais comum em mulheres, com prevalência na população geral entre 0,2 e 6,6% (Nogueira, 2019).

Outra doença, na qual a dor representa um impacto negativo na qualidade de

vida, é a artrite reumatoide (AR), que é considerada como uma doença crônica inflamatória progressiva que acomete predominantemente mulheres e acarreta vários fatores, sendo que, dentre eles destaca-se a dor crônica. De acordo com Pinheiro (2018), a AR é uma doença sistêmica autoimune, com caráter inflamatório, sendo a principal característica é o acometimento poliarticular, simétrico, que leva à deformidade e a destruição das articulações devido à erosão óssea e de cartilagem. O convívio com a dor altera as atividades de vida diária e sociais, impactando diretamente na qualidade de vida, capacidade funcional e parâmetros psicossociais.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado oferecem à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (Brasil, 2020). Porém as doenças reumáticas, na atenção primária à saúde (APS), são consideradas um grande desafio para o médico da família, visto que os sintomas são diversos e afetam pessoas de todas as faixas etárias (Dias et al., 2016).

Além do exposto, a portaria nº 1083, do Ministério da Saúde, de 02 de outubro de 2012, aprova o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica que inauguram o Programa Nacional de Assistência à Dor e os Cuidados Paliativos surgiram intenção de desenvolver, entre outras coisas, iniciativas governamentais e não governamentais que contemplem pacientes com dor e em palição; incentivar e organizar serviços públicos de assistência; desenvolver diretrizes assistenciais nacionais, devidamente adaptadas adequadas à realidade brasileira (Brasil, 2012).

Desse modo, Jorge et al. (2017) explicam que o tratamento das doenças reumáticas baseia-se no uso de medicamentos, como anti-inflamatórios não esteroidais, imunossupressores ou imunomoduladores, antidepressivos, entre outros, com o objetivo de minimizar as manifestações articulares e extra articulares causadas pelas doenças em questão. Os medicamentos são a intervenção terapêutica mais utilizada e constituem uma tecnologia que exerce alto impacto sobre os gastos em saúde. As classes terapêuticas mais comumente utilizadas para o manejo dessa condição são: os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da recaptção de serotonina, os benzodiazepínicos, os anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, os analgésicos, os neuromoduladores, os miorelaxantes e os anticonvulsivantes. O tratamento farmacológico é frequentemente associado a uma modalidade não farmacológica (Nogueira, 2019).

Existem várias situações clínicas inflamatórias relacionadas ao aumento do estresse oxidativo (EO) e percepção da dor (Wang et al., 2004). O aumento do EO resulta de um desequilíbrio entre produtos de oxidação e defesas antioxidantes (Pierezan et al., 2017). De acordo com Nogueira (2019), o organismo possui um complexo sistema de proteção antioxidante, um sistema que funciona como mecanismo de defesa contra os radicais livres, formados constantemente no metabolismo celular normal e em vários eventos patológicos, que quando em excesso, podem ocasionar a oxidação de moléculas biológicas. O desequilíbrio entre o desafio oxidativo e a capacidade de defesa antioxidante do organismo se denomina EO, o qual pode ser aumentado em pacientes com dor, em especial quando o tratamento farmacológico não for adequado às necessidades do paciente.

Diante disso, o estudo teve como objetivo avaliar a associação entre marcadores de estresse oxidativo e variáveis clínicas e bioquímicas de pacientes com dor crônica, bem como, se o tratamento adequado do paciente pode ser um modificador de curso de doença e minimizar outras doenças.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo, analítico e observacional. A amostra desta pesquisa foi constituída por pacientes da atenção primária do município de Novo Barreiro - RS. A escolha dos participantes ocorreu de forma aleatória e a amostragem foi intencional. Os critérios de inclusão foram: ter diagnóstico de FM ou AR feito pelo médico assistente do município, ser maior de 18 anos, aceitar participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), conforme o parecer nº 4.019.693/2020.

Foram excluídos pacientes com outras doenças autoimunes inflamatórias ou que não aceitaram participar da pesquisa. A coleta de dados foi realizada no mês de agosto de 2021.

Os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes foram coletados através de um questionário, no momento da entrevista. Foi aplicado um questionário, com questões relacionadas ao perfil dos participantes, tais como: idade, sexo, cor/raça, residência, se possuía filhos, estado civil, escolaridade, peso, altura, diagnóstico para doença reumática e outras doenças e utilização de medicamentos, que foram classificados pela Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (Santos & Castro, 2020).

Voltando-se para a comparação estatística, os participantes do estudo, ou seja, os pacientes da atenção primária (PAP), após realização dos testes bioquímicos e do EO, foram comparados com um grupo controle positivo, de pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide (CP - AR), de uma clínica particular do município de Ijuí - RS, e um grupo de controle negativo (CN), determinado a partir do pareamento por sexo e idade, no qual pessoas sem doenças e sem uso de medicamentos que aceitaram fazer parte da pesquisa foram incluídas.

As análises dos exames bioquímicos convencionais de Creatinina, Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO/AST) e Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP/ALT), foram realizadas em laboratório terceirizado, seguindo os protocolos deste local, no Município de Novo Barreiro - RS. Os exames bioquímicos convencionais foram realizados para determinar dano hepático e renal, com a finalidade de descartar outros danos celulares que possam levar à alteração do perfil oxidativo.

Os exames relacionados ao EO foram coletados pelo mesmo laboratório, porém as amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Estudos em Química da UNIJUÍ, para análise específica dos biomarcadores. Para quantificação da presença dos biomarcadores do EO foram utilizadas as técnicas laboratoriais como: catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), tióis não-proteicos (NP-SH) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). As técnicas estão descritas abaixo:

Para as análises dos biomarcadores de EO foi coletado sangue um tubo de ácido etileno-diamino-tetra-acético (EDTA) para obtenção dos eritrócitos (RBC), no qual as amostras de sangue total foram centrifugadas por 15 minutos a 2500rpm, lavado por duas vezes em Cloreto de Sódio (NaCl) 0,9% e recuperados por centrifugação. Após, essas foram congeladas em freezer a zero graus celsius até a análise. As técnicas foram realizadas utilizando espectrofotômetro UV -VIS, modelo IL-592-LC-BI da Kasuaki.

As técnicas foram realizadas seguindo os procedimentos descritos a seguir:

Ensaio da catalase (CAT):

A atividade da CAT nas hemácias foi medida por método Aebi (1984) através da adição de RBC a uma cubeta com tampão fosfato 50 mM (pH 7,0) e a reação inicia

pela adição de H₂O₂ 0,5 mM (pH 7,0), recém preparado. A taxa de decomposição de H₂O₂ foi medida por espectrofotômetro em 240nm. A atividade da CAT expressa em µmol de H₂O₂/min/mL de RBC.

Ensaio da superóxido dismutase (SOD):

A atividade da SOD foi analisada pelo método descrito por (McCord & Fridovich, 1969), que se baseia na capacidade de SOD para inibir a auto oxidação de adrenalina para adrenocromo. O teste foi realizado com uma solução diluída de RBC, utilizando três volumes, sendo lido em espectrofotômetro em 480nm. A atividade de SOD expressa em U SOD/mL de hemoglobina.

Ensaio de tióis totais não proteicos (NPSH):

Os grupos tiol não proteicos de hemácias, os quais permitem verificar indiretamente os níveis de Glutathione (GSH), foram determinados utilizando RBC hemolizados com Triton 10%. A essa mistura acrescentado ácido tricloroacético (TCA) 20 % e centrifugado a 4000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi usado como amostra e a partir de então realizado a curva padrão, utilizando diferentes concentrações de GSH 1mM. Adicionado o DTNB e lido imediatamente em espectrofotômetro em 412 nM (Boyer & Ellman, 1972).

Ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS):

O TBARS utiliza RBC e seu preparo foi realizado com butilhidroxitolueno (BHT) 10 mM e TCA 20 %, para a homogeneização foi feita em vórtex e centrifugado por 5 minutos a 4000 rpm. A amostra foi o sobrenadante, a partir do qual foi realizada uma curva padrão usando diferentes concentrações e volume de água destilada, malondialdeído 0,03mM (MDA), ácido fosfórico (H₃PO₄) 10% e ácido tiobarbitúrico 0,6% (TBA). Os tubos foram colocados em banho-maria a 95C° por 60 minutos e foi realizada a leitura imediatamente em espectrofotômetro em 532nm (Moore et al., 1989).

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 23.0. A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados contínuos descritos através de média ± desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil), e os dados categóricos através de frequência absoluta e relativa. Para verificar a associação entre as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de comparação de médias para amostras pareadas por teste t de student. Para análise da intensidade da correlação, foi realizado o teste de Spearman, sendo considerado o nível de 5% de significância.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra do estudo foi composta por 17 pacientes em tratamento para a dor. A Tabela 1 apresenta as características da amostra dos pacientes referentes a: idade, escolaridade, estado civil e IMC.

Tabela 1 - Características da amostra de pacientes em tratamento para dor atendidos na Atenção primária. 2021.

Idade	Média ± DP	54,88±12,1
		n (%)
Escolaridade	<i>Ensino fundamental completo</i>	14 (82,4)
	<i>Ensino médio completo</i>	3 (17,6)
Estado civil	<i>Solteiro</i>	1 (5,9)
	<i>Casado</i>	13 (76,5)
	<i>Viúvo</i>	3 (17,6)
IMC	<i>Normal</i>	6 (35,3)
	<i>Sobrepeso</i>	6 (35,3)
	<i>Obesidade</i>	5 (29,4)

(n) Número; (DP) Desvio Padrão; IMC= Índice de Massa Muscular

Fonte: Elaborada pelos autores (2021).

De acordo com os resultados apresentados, é possível destacar que a média de idade da presente pesquisa foi ao encontro do estudo de Nagayoshi et al. (2018) sobre o perfil de pacientes e a sobrecarga de cuidadores atendidos no Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto/SP, nessa pesquisa a amostra foi de 41 pacientes com AR, com idade entre 27 e 81 anos, sendo a média de idade de 64,4 anos ($\pm 12,9$). Silva et al. (2017) corrobora com a discussão, afirmando que a ocorrência de doenças reumatológicas nas idades mais avançadas podem estar relacionadas ao desgaste do tecido conjuntivo, durante o processo de envelhecimento associada aos estresses mecânicos ao qual o indivíduo se expõe ao longo da vida, levando ao aparecimento dos sintomas nas idades mais avançadas.

Foi observado uma predominância do sexo feminino (70,55%, n=12), como no estudo realizado por Quirino et al. (2021) em 182 prontuários de pacientes em acompanhamento no serviço de reumatologia, no município de Marabá-PA, apontaram uma predominância de pacientes do sexo feminino (92,31%), com idade entre 61 a 70 anos (37,36%). O sexo que se destacou foi o feminino, para o qual pode-se inferir acerca da influência da menopausa no surgimento mais precoce das doenças reumatológicas em mulheres, a partir de 40 anos, cujo fator hormonal está diretamente interligado, uma vez que o estrógeno parece conferir fator protetor contra algumas doenças autoimunes e osteoarticulares, conforme destacado também por Rodrigues et al. (2019).

Quanto ao estado civil, não foram encontrados na literatura relatos sobre a sua associação com a prevalência da doença. Contudo, houve concordância deste estudo com a pesquisa de Lima et al. (2015), em que houve o predomínio de indivíduos casados (60%).

Na Tabela 2, pode ser observado o diagnóstico da doença reumática e outras doenças, de acordo com o relato do médico que atende na atenção.

Tabela 2- Doenças crônicas e uso de medicamentos em pacientes que sentem dor, atendidos na Atenção primária. 2021.

		n (%)
Doença reumática	<i>Artrite Reumatóide</i>	14 (82,4)
	<i>Fibromialgia</i>	3 (17,6)
Outra doença	<i>Hipertensão</i>	10 (58,82)
	<i>Diabetes</i>	2 (11,76)
	<i>Ap. digestivo</i>	1 (5,88)
	<i>Hipotireoidismo</i>	1 (5,88)
	<i>Colesterol Elevado</i>	7 (41,17)
	<i>Psicológicas</i>	4 (23,52)
	Utiliza medicamentos (geral)	<i>Anti-hipertensivos</i>
<i>Antidiabéticos</i>		3 (17,64)
<i>Estatinas</i>		6 (35,29)
<i>Anti-inflamatórios</i>		17 (100)
Uso de psicofármacos	<i>Duloxetina</i>	5 (29,41)
	<i>Pregabalina</i>	5 (29,41)
	<i>Clonazepam</i>	3 (17,64)
	<i>Amitriptilina</i>	4 (23,52)
	<i>Etoricoxibe</i>	1 (5,88)
	<i>Paracetamol+fosfato de codeína</i>	2 (11,76)
	<i>Trazodona</i>	1 (5,88)
	<i>Escitalopram</i>	1 (5,88)
	<i>Sertralina</i>	1 (5,88)
	<i>Zolpidem</i>	1 (5,88)
<i>Fluoxetina</i>	1 (5,88)	
	<i>Tramadol</i>	1 (5,88)

(n) Número; (DP) Desvio Padrão;

Fonte: Elaborada pelos autores (2021).

Estudos realizados por Bonetti et al. (2020) em prontuários das primeiras consultas de pacientes atendidos no ambulatório de reumatologia das clínicas integradas de uma Universidade do Extremo Sul Catarinense, observaram maior ocorrência de osteoartrite, seguido por doenças reumatológicas autoimunes, osteopenia/osteoporose e fibromialgia. Entre as doenças reumatológicas autoimunes, artrite reumatoide apareceu em maior número, assemelhando a literatura e o presente estudo, que demonstram ser está a doença reumatológica autoimune de maior prevalência e incidência.

Ainda na Tabela 2, é observado o tratamento dos pacientes, todos eles fazem uso de algum tipo de medicamento, tais como: anti-hipertensivos (47,05%), antidiabéticos (17,64%), estatinas (35,29%) e todos afirmaram fazer uso de anti-inflamatórios (100%). Entre os psicofármacos, a duloxetina (29,41%), pregabalina (29,41%), amitriptilina (23,52%), clonazepam (17,64%) e o paracetamol com fosfato de codeína (11,76%) foram mais utilizados.

As principais comorbidades encontradas associadas foram HAS e DM, e os principais medicamentos utilizados foram a pregabalina e a duloxetina, em

concordância com o principal diagnóstico. Importante destacar que a HAS e a DM são as doenças mais prevalentes entre os brasileiros, da mesma forma em que é um fator de risco para processos inflamatórios, uma vez que os pacientes diabéticos apresentam maiores níveis de concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-17 e TNF- α , que podem potencializar quadros de inflamação (Quirino et al., 2021).

Peres (2016) corrobora com esse achado ao expor, em sua dissertação, que a HAS foi a comorbidade mais relatada por pacientes com AR; de acordo com esse autor, esta doença foi relatada por 40,7% dos participantes, predominando na faixa etária acima de 60 anos.

O estudo de Marques et al. (2016), aponta que as comorbidades tem associação com a incapacidade funcional e limitação da mobilidade dentre os pacientes com AR, fato que chama atenção para os profissionais da saúde, visto que, pacientes com AR além de apresentar vários sintomas que podem prejudicar as atividades cotidianas, estão sujeitos a dor crônica e comorbidades associadas, como as alterações psicológicas. Esse fator relaciona-se com os resultados obtidos no estudo, uma vez que 23,52% dos participantes declararam diagnóstico para alterações psicológicas.

Mesmo não tendo sido constatado no estudo, tratando-se de uma limitação, os fatores associados à AR dos participantes, convém salientar que o desenvolvimento da AR é influenciado por complexas variantes como os fatores hormonais, ambientais, imunológicos e genéticos, além de outras causas como tabagismo e infecções periodontais, que atuam em concomitância para causar a doença, visto que estes fatores isolados não são suficientes para provocá-la. Devido a esta característica multifatorial a AR apresenta complexidade, portanto dificuldade na compreensão e manejo de apresentação clínica, diagnóstico e tratamento (Brasil, 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde (2020), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) adotado no Brasil, para o tratamento da AR, é prescrito em duas etapas: primeiramente, são utilizados os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDS), com o metotrexato a primeira escolha. Na segunda etapa estão os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDBIO). Ainda, o protocolo inclui os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como uso reservado ao alívio de sintomas enquanto aguarda o efeito do MMCD sintético ou biológico, mas o uso crônico desse medicamento indica que a atividade da AR não esta sendo controlada, e o tratamento precisa ser avaliado (Brasil, 2020). No presente estudo, os participantes não fazem uso dos MMCDS ou MMCDBIO, apenas AINEs. Fato que pode estar associado com os resultados obtidos e as formas alternativas dos tratamentos prescritos. Da mesma, podem estar relacionados ao fato de que esses pacientes não foram atendidos por médico especialista, um reumatologista, sendo o diagnóstico realizado pelo médico da atenção primária do município. Nessa perspectiva, os resultados obtidos demonstram fragilidades no tratamento destes pacientes uma vez que os MMSDS e MMCDBIO são considerados padrão ouro para essas doenças.

Vários mecanismos estão relacionados com a patogênese da AR. Dentre eles, as espécies reativas de oxigênio podem ativar diferentes vias de sinalização tendo uma grande importância na fisiopatologia da AR (Phull et al., 2018). Na literatura é descrito que pacientes com AR tratados com produtos biológicos, bloqueadores do fator de necrose tumoral (infiximabe, etanercepte) ou com IL-6 -bloqueador biológico (tocilizumab), há diminuição do EO (Hirao et al., 2012) o que pode ser verificado no grupo controle positivo, no qual os pacientes faziam uso da terapia supracitada como mais adequada.

De acordo com Brasil (2020), uma avaliação da condição clínica do paciente é necessária para que a prescrição dos fármacos seja feita com segurança, isto pode ser realizado por meio de uma avaliação global da doença, pelo próprio paciente e pelo médico responsável, além da mensuração da dor por meio de escala, da avaliação da capacidade funcional do paciente e melhora em um dos reagentes inflamatórios de fase aguda. Especificamente nesse estudo, os pacientes foram diagnosticados pelo médico da atenção primária do município, sendo que não foram realizados a avaliação global da doença, nem foi associado com a capacidade funcional e com a eficácia dos medicamentos utilizados.

Verifica-se que os valores dos marcadores de estresse oxidativo, a CAT foi superior no grupo PAP que nos demais, sendo esse aumento estatisticamente significativo quando comparado com o controle. SH foi inferior no PAP e TBARS foi superior no PAP, com diferença significativa quando comparado com o CP e CN. A SOD não apresentou variabilidade entre os grupos.

Tabela 3 - Perfil dos marcadores de estresse Oxidativo de pacientes em tratamento para dor atendidos na Atenção primária em tratamento farmacológico, grupo controle negativo e grupo controle positivo (Artrite reumatoide). 2021.

	PAP	CN	CP	p ¹	p ²	p ³
CAT	106,31±23,21	86,95±27,15	99,81±32,95	0,015*	0,502	0,285
SOD	322,69±359,52	209,72±123,07	289,10±308,52	0,439	0,802	0,276
SH	113,78±48,52	1547,38±456,01	2235,26±1181,15	0,000*	0,000*	0,029*
TBARS	14,26±5,20	2,81±1,40	5,45±3,99	0,000*	0,000*	0,025*

PAP – pacientes da atenção primária; CN – controle negativo; CP – controle positivo; (p¹) PAP x Controle Negativo; (p²) PAP x Controle Positivo; (p³) Controle Negativo x Controle Positivo; (CAT) Catalase (mmol/H₂O₂/mL eri); (SOD) Superóxido Dismutase (μSOD/mL Hb); (NP-SH) Tióis Não-Proteicos (nmol NP-SH/mL eri); (TBARS) Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (nmol MDA/mL eri). (p) do teste de t de Student para amostras emparelhadas; (*) p < 0,05.

Fonte: Elaborada pelos autores (2021).

Para a associação entre marcadores de estresse oxidativo e variáveis clínicas e bioquímicas verificou-se que os valores dos marcadores de EO, a CAT foi estatisticamente significativa superior no grupo PAP que nos demais, quando comparada com o controle. SH foi inferior no PAP e TBARS foi superior no PAP, com diferença significativa quando comparado com o CP e CN. A SOD não apresentou variabilidade entre os grupos. Esses resultados podem ser relacionados, como sugerem Rosa Neto & Carvalho (2009), a monitoração de atividade de doença, comprovada por meio de análises de biomarcadores de inflamação em doenças reumatológicas para correlacionados com outros dados clínicos e laboratoriais, pois possibilitam diferenciar uma doença ativa e presença de infecções. Desse modo, as diferenças significativamente superiores para os biomarcadores CAT e TBARS, no grupo de pacientes diagnosticados pelo médico da atenção primária, chamam atenção para o EO, decorrente da dor crônica vivenciada com as doenças reumatológicas, bem como, pelo tratamento utilizado, que não estão de acordo com o padrão ouro sugerido na terapia para essa doença.

Barbosa et al. (2010) explicam que o sistema de defesa enzimático inclui as enzimas SOD, CAT e Glutathione Peroxidase (GPx). Essas enzimas agem por meio de mecanismos de prevenção, impedindo e/ou controlando a formação de radicais livres

e espécies não-radicais, envolvidos com a iniciação das reações em cadeia que culmina com propagação e amplificação do processo e, conseqüentemente, com a ocorrência de danos oxidativos. A instalação do estresse oxidativo se dá por meio de um desequilíbrio entre os fatores pró-oxidantes e antioxidantes, em favor dos primeiros.

Em consonância com o estudo de Carvalho et al., 2019, a observação dos valores superiores para CAT no grupo PAP em relação ao grupo controle, pode ser justificada pelo aumento da produção enzimática de defesa do organismo, em decorrência da dor crônica causada pela AR. Os resultados obtidos nos EO demonstram fragilidades no tratamento que esses usuários realizam para a AR, como mencionado anteriormente, não estando de acordo com o da terapia padrão ouro adotada para essa doença.

Na Tabela 4, são apresentadas as médias dos exames de creatinina, TGO e TGP, buscando avaliar a função renal e hepática. Verificou-se variação significativa apenas na creatinina, da PAP quando comparado ao CP, embora as médias dos dois grupos estejam dentro dos valores de referência. O valor do TGO do PAP foi de $21,76 \pm 8,40$ e do TGP apresentou maior variabilidade com média de $27,82 \pm 17,16$.

Tabela 4 - Exames bioquímicos (creatinina, TGO e TGP) de pacientes em tratamento para dor atendidos na Atenção primária, grupo controle negativo e grupo controle positivo (Artrite reumatoide). 2021.

	PAP	CN	CP	p ¹	p ²	Valores de Referência
Creatinina	1,06±0,28	1,09±0,22	0,80±0,19	0,793	0,005*	0,60 a 1,30 mg/dL
TGO	21,76±8,40	21,64±7,58	20,29±9,23	0,958	0,691	< 39 U/L
TGP	27,82±17,16	19,23±10,52	33,12±48,23	0,063	0,699	< 41 U/L

(p) do teste de t de Student para amostras emparelhadas. (*) p < 0,05.

PAP – pacientes da atenção primária; CN – controle negativo; CP – controle positivo; (p¹) pacientes da atenção primária x controle negativo; (p²) pacientes da atenção primária x controle positivo. (TGO/AST) Transaminase glutâmico-oxalacética; (TGP/ALT) Transaminase Glutâmico Pirúvica; *p < 0,05. **Valores de referência (SBAB, 2011).

Fonte: Elaborada pelos autores (2021).

Os pacientes do CP por serem atendidos em uma clínica especializada recebem tratamento de acordo com protocolos do Ministério da Saúde, minimizando o uso de AINES e de corticoides, o que poderia ser uma justificativa dos valores de creatinina estarem reduzidos.

Os valores da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) não foram avaliados nesse estudo para determinar a disfunção renal, mas em um estudo realizado no Japão a prevalência de disfunção renal foi de 33,8% em pacientes com AR e a idade avançada, hipertensão arterial e sexo feminino foram os fatores de risco (Mori et al., 2017). Sendo importante o acompanhamento regular da função renal deve ser implementado para pacientes com dor crônica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciou-se que a AR acometeu, predominantemente, assim como o gênero feminino, casados e com baixa escolaridade, sugerindo que indivíduos com essas características apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da doença.

Verificou-se que o EO, foi observado superior entre os PAP quando comparados ao grupo controle positivo, tais como o CAT e TBARS, uma enzima que atua na detoxificação de EROs, mais especificamente no controle dos níveis de H₂O₂ intracelular, sendo importante a manutenção de baixos níveis dessa substância para que nenhuma estrutura subcelular sofra ataque oxidativo intenso e mantenha suas devidas funções. A elevação dos valores para essas variáveis sugere a instalação de estresse oxidativo nos pacientes da atenção primária, quando comparado com os resultados obtidos nos grupos controle positivo e negativo. Isso pode ser justificado pelo tratamento administrado pelos pacientes da atenção básica, além de não estar de acordo com a terapêutica recomendada (padrão ouro) para a AR, não estão evitando EO.

Da mesma forma, a análise dos biomarcadores do estudo permitiu identificar a evolução da resposta ao tratamento adotado, no cuidado do paciente reumatológico, sendo pertinente maior precisão nos diagnósticos realizados na AP, além do encaminhamento aos médicos especialistas (reumatologistas) como forma de obter dados clínicos e resultados de outros exames complementares.

O estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho da amostra, a qual restringe a análises estatísticas e extrapolação das relações entre variáveis. Além disso, há divergências entre as técnicas de análises desses biomarcadores, o que dificulta a discussão e comparação desses resultados. Assim, também é necessário o desenvolvimento de estudos com tamanho de amostras significativas em diferentes locais do país também, visto que o Brasil apresenta uma ampla diversidade populacional, as quais podem ter influência nos desfechos dos diferentes tratamentos.

REFERÊNCIAS

- Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Alfenas, R. de C. G., De Paula, S. O., Minim, V. P. R., & Bressan, J. (2010). Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, 23(4), 629–643.
<https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
- Bonetti, D. F., Souza, L., & Resmini, M. B. (2020). Avaliação do perfil epidemiológico de pacientes atendidos no ambulatório de reumatologia das clínicas integradas de uma universidade. *Saúde (Santa Maria)*. 46(1).
<https://doi.org/10.5902/2236583441433>
- Boyne, A. F., & Ellman, G. L. (1972). A methodology for analysis of tissue sulfhydryl components. *Analytical Biochemistry*, 46(2), 639–653.
[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90335-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90335-1)
- Brasil. Ministério da Saúde. (2012). *Portaria nº 1.083*, de 2 de outubro de 2012. Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2020). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide*. Ministério da Saúde.
- Carvalho, S. M. L. de, Gomes, G. C. de C., Wanderley, A. R. de V. M., Lima, L. D. A. da C., Oliveira, J. F. G. de & Fernandes, R. A. M. L. (2019). Aumento da ingesta

de magnésio na dieta associada à redução da dor crônica: Uma revisão sistemática. *Anais da Faculdade de Medicina de Olinda*, 1(4), 41–45.

- Dias, C. Z., dos-Santos, J. B. R., Almeida, A. M., Alvares, J., Guerra-Junior, A. A., & Acurcio, F. de A. (2016). Perfil dos usuários com doenças reumáticas e fatores associados à qualidade de vida no sistema único de saúde, Brasil. *Revista Médica de Minas Gerais*, 27(1). <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20170089>.
- Gonçalves, M. C. dos S. (2018). *Avaliação das fases do estresse e qualidade do sono em indivíduos com dor crônica*. [Dissertação de Mestrado, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública]. Repositório Institucional Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. <https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/2925>.
- Graminha, C. V., Pinto, J. M., Oliveira, P. A. M. de, & Carvalho, E. E. V. de. (2020). Relações entre sintomas depressivos, dor e impacto da fibromialgia na qualidade de vida em mulheres. *Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social*, 8(2), 267–273. <https://doi.org/10.18554/refacs.v8i2.4332>.
- Hirao, M., Yamasaki, N., Oze, H., Ebina, K., Nampei, A., Kawato, Y., Shi, K., Yoshikawa, H., Nishimoto, N., & Hashimoto, J. (2012). Serum level of oxidative stress marker is dramatically low in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Rheumatology International*, 32(12), 4041–4045.
- Jorge, M. S. G., Garbin, K., Müller, P. L., & Wibelinger, L. M. (2017). Atuação fisioterapêutica em um indivíduo com lúpus eritematoso sistêmico associado à artrite reumatoide e à fibromialgia. *ABCS health sci*, 42(1) 60–64.
- Lima, R. T. Q. et al. (2015). Perfil do uso de agentes biológicos no tratamento da artrite reumatoide: experiência do Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC*, 55(2)15-22.
- Marques, W. V., Cruz, V. A., Rego, J., & Silva, N. A. da. (2016). Influência das comorbidades na capacidade funcional de pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56(1), 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.01.009>
- McCord, J. M., & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *The Journal of Biological Chemistry*, 244(22), 6049–6055.
- Melo, G. M. D. (2018). *Alterações nos aspectos biopsicossociais de mulheres com dor crônica causada por artrite reumatoide: avaliação do relato de dor, qualidade de vida e termografia*. [Trabalho de Graduação, Universidade de Brasília]. Biblioteca Digital da Produção Intelectual Discente, Universidade de Brasília.
- Moore, R. B., Brummitt, M. L., & Mankad, V. N. (1989). Hydroperoxides selectively inhibit human erythrocyte membrane enzymes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 273(2), 527–534. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(89\)90512-2](https://doi.org/10.1016/0003-9861(89)90512-2)

- Mori, S., Yoshitama, T., Hirakata, N., & Ueki, Y. (2017). Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study in community hospitals. *Clinical Rheumatology*, 36(12), 2673–2682. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3804-5>
- Nagayoshi, B. A., Lourenção, L. G., Kobayase, Y. N. S., Paula, P. M. da S., & Miyazaki, M. C. de O. S. (2018). Artrite reumatoide: Perfil de pacientes e sobrecarga de cuidadores. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 21, 44–52. <https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.170103>
- Nogueira, J. B. C. (2019). *Efeito da administração intravenosa repetida de lidocaína associada à pregabalina em pacientes fibromiálgicas: Evidências sobre o estresse oxidativo*. [Tese de Doutorado, Universidade Federal de Sergipe]. Repositório Institucional da Universidade Federal de Sergipe. <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/13046>
- Peres, K. C. (2016). *Estudo de utilização de medicamentos e caracterização dos pacientes com artrite reumatoide atendidos no componente especializado da assistência farmacêutica de Florianópolis/SC*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina].
- Phull, A R., Nasir, B., ul Haq, I., & Kim, S. J. (2018). Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chemico-Biological Interactions*, 281, 121–136.
- Pierezan, B., Webber, B., Vidmar, M. F., Martins, C. A. de Q., Almeida, C. R. de, & Siqueira, L. de O. (2017). Análise do perfil oxidativo de diferentes amostras biológicas de pacientes com lesão de ligamento cruzado anterior. *Fisioterapia e Pesquisa*, 24(2), 198–204. <https://doi.org/10.1590/1809-2950/17409924022017>
- Pinheiro, C. C. P. (2018). *Alterações nos aspectos biopsicossociais de mulheres com dor crônica causada por artrite reumatoide: Avaliação do relato de dor, dolorimetria e capacidade funcional*. [Trabalho de Graduação, Universidade de Brasília]. Biblioteca Digital da Produção Intelectual Discente, Universidade de Brasília. <https://bdm.unb.br/handle/10483/23902>
- Quirino, A. T. dos S., Leal, V. F. de A., & Melo, C. A. de S. (2021). Avaliação do perfil epidemiológico de pacientes com doença reumatológica em um centro de especialidades de Marabá, Pará, Brasil. *Research, Society and Development*, 10(11), e260101119504–e260101119504. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19504>
- Rodrigues, A. P., Rodrigues, W. P., Nogueira, T. B. de S. de S., Souza, W. J. de, & Sousa, M. N. A. de. (2019). Qualidade de vida em pacientes portadores de doenças reumáticas. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, 9(1), 6–13. <https://doi.org/10.18378/rebes.v9i1.6331>
- Rosa Neto, N. S., & Carvalho, J. F. de. (2009). O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 49(4), 413–430. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000400008>

- Santos, J. R. B. dos, & Castro, P. S. G. de. (2020). Perfil de seleção e consumo de medicamentos em uma instituição de ensino superior: Diagnóstico situacional para promoção da saúde. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 30(4).
<https://doi.org/10.1590/S0103-73312020300403>
- Silva, A. M. B. da L., Laranjeira, B. M. P., Silva, L. V. C. da & Lorena, S. B. de. (2017). *Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doenças reumatológicas*. [Trabalho de Graduação, Associação Caruaruense de Ensino Superior e Técnico] Repositório Digital ASCES.
<http://repositorio.asc.es.edu.br/jspui/handle/123456789/1229>
- Wang, Z.-Q., Porreca, F., Cuzzocrea, S., Galen, K., Lightfoot, R., Masini, E., Muscoli, C., Mollace, V., Ndengele, M., Ischiropoulos, H., & Salvemini, D. (2004). A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 309(3), 869–878.
<https://doi.org/10.1124/jpet.103.064154>