



Terapia com hidroxiuréia associado ao uso de opioides e AINEs são os principais fármacos no manejo da crise falciforme

Hydroxyurea therapy associated with the use of opioids and NSAIDs are the main drugs in the management of sickle cell crisis

La terapia con hidroxiurea asociada al uso de opioides y AINE son los principales fármacos en el manejo de la crisis falciforme

Luiza Magalhães Emerenciano¹, Andrea Delmare Bomfim de Queiroz¹, Lindberg Jesuino de Oliveira¹, Leandro Dobrachinski¹, Juliana Leles Costa¹, Paola Bedin¹, Gustavo Cruz de Oliveira¹, Fernanda Alves Martins Coelho¹, Mikaela Raiane Nunes Melo¹, Ana Júlia dal Ponte Fávero¹.

RESUMO

Objetivo: Investigar a literatura acerca dos tratamentos disponíveis para crise vaso oclusiva em pacientes portadores de Anemia Falciforme. **Métodos:** Revisão Integrativa da Literatura. O levantamento eletrônico ocorreu nas bases de dados Pubmed e LILACS. A busca nas bases de dados eletrônicas ocorreu com o auxílio das palavras-chaves “Anemia Falciforme”, “Tratamento”, “Dor vaso oclusiva”, “Doença falciforme”. As palavras foram ainda traduzidas para o idioma inglês da seguinte forma: “Sickle cell anemia”, “Treatment”, “Vaso occlusive pain”, “Sickle cell disease”. **Resultados:** Foram selecionados 16 estudos, sendo o mais recente publicado no ano de 2023 e o mais antigo no ano de 2007. A dor aguda ocorre em regiões de costas, tórax, abdômen e extremidades, podendo ser desencadeados por episódios de desidratação, infecção, crises asmáticas e temperaturas muito amenas. A utilização de opioides no tratamento de crises de dor vaso-oclusivas em indivíduos com AF pode ser considerado eficaz. **Considerações finais:** A terapia com hidroxiuréia é a única droga modificadora de doença aprovada pela FDA e apresenta excelentes resultados no quesito modificação de doença. Os fármacos opioides e os anti-inflamatórios não esteróides permanecem como sendo a base para o tratamento de pacientes com crise vaso oclusiva.

Palavras-chave: Anemia Falciforme, Dor vaso oclusiva, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To investigate the literature on the treatments available for vaso-occlusive crisis in patients with Sickle Cell Anemia. **Methods:** Integrative Literature Review. The electronic survey took place in the Pubmed and LILACS databases. The search in electronic databases took place with the help of the keywords “Sickle Cell Anemia”, “Treatment”, “Occlusive Vaso Pain”, “Sickle Cell Disease”. The words were further translated into English as follows: “Sickle cell anemia”, “Treatment”, “Vaso occlusive pain”, “Sickle cell disease”. **Results:** 16 studies were selected, the most recent being published in 2023 and the oldest in 2007. Acute pain occurs in regions of the back, chest, abdomen and extremities, and can be triggered by episodes of dehydration, infection, asthma attacks and very mild temperatures. The use of opioids in the treatment of vaso-occlusive pain crises in individuals with SCA can be considered effective. **Final considerations:** Hydroxyurea therapy is the only disease-modifying drug approved by the FDA and presents excellent results in terms of disease modification. Opioid drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs remain the basis for the treatment of patients with vaso-occlusive crisis.

Keywords: Sickle cell anemia, Vaso occlusive pain, Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la literatura sobre los tratamientos disponibles para la crisis vasooclusiva en pacientes con anemia falciforme. **Métodos:** Revisión Integrativa de la Literatura. La encuesta electrónica se realizó en las bases de datos Pubmed y LILACS. La búsqueda en bases de datos electrónicas se realizó con la ayuda de las palabras clave “Sickle Cell Anemia”, “Treatment”, “Occlusive Vaso Pain”, “Sickle Cell Disease”. Las

¹ Centro Universitário UNINASSAU. Barreiras – BA.

palabras se tradujeron al inglés de la siguiente manera: “Anemia de células falciformes”, “Tratamiento”, “Dolor vasooclusivo”, “Enfermedad de células falciformes”. **Resultados:** Se seleccionaron 16 estudios, siendo el más reciente publicado en 2023 y el más antiguo en 2007. El dolor agudo se presenta en regiones de espalda, tórax, abdomen y extremidades, y puede ser desencadenado por episodios de deshidratación, infección, ataques de asma. y temperaturas muy suaves. El uso de opioides en el tratamiento de las crisis de dolor vasooclusivo en personas con PCS puede considerarse eficaz. **Consideraciones finales:** La terapia con hidroxiurea es el único fármaco modificador de la enfermedad aprobado por la FDA y presenta excelentes resultados en términos de modificación de la enfermedad. Los opioides y los antiinflamatorios no esteroides siguen siendo la base para el tratamiento de pacientes con crisis vasooclusiva.

Palabras clave: Anemia falciforme, Dolor vasooclusivo, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é caracterizada como uma patologia monogênica, hereditária prevalente em indivíduos de diferentes regiões do continente Africano. Entretanto, apesar de sua elevada incidência em povos afrodescendentes, a AF se mostra presente também em indivíduos originários das regiões da Índia, da América Central e do Sul, Arábia, Mediterrâneo e Caribe. No Brasil, em decorrência do grande processo de miscigenação existente, a presença da hemoglobina S indica a presença da imigração de pessoas, especialmente da África (MANFREDINI V, et al., 2007; SOUSA GHM, et al., 2021; GLADWIN MT, et al., 2018).

Doença que se expressa clinicamente na homozigose do gene da hemoglobina S, a AF afeta em torno de 0,1% a 0,3% da população negra brasileira e, é observada cada vez mais em populações caucasianas. Estima-se que, no Brasil, anualmente surjam em torno de 3.000 novos casos de AF, sendo essa a doença hereditária mais comum no país. Além disso, crianças e adolescentes diagnosticadas com AF, frequentemente, apresentam comprometimento socioeconômico importante e piora nutricional quando comparados a populações de referência (GRANJA PD, et al., 2020; JESUS ACS, et al., 2018; BACHIR D, et al., 2002).

A fisiopatologia da doença falciforme pode ser explicada por uma mutação que ocorre no gene beta da globina, em ocorre a substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG, ocasionando na troca do Ácido Glutâmico (Glu) pela Valina (Val) na sexta posição do gene. Essa substituição de bases desencadeia a formação de uma molécula de hemoglobina alterada, descrita como Hemoglobina S (HbS), ao invés de Hemoglobina normal (HbA) e é responsável por anormalidades e modificações físico-químicas na estrutura da hemoglobina em seu estado desoxigenado (GRANJA PD, et al., 2020).

O processo de falcização das hemácias na AF é responsável pelo processo de anemia hemolítica crônica e também pela obstrução de vasos sanguíneos. É comum ainda que os pacientes cursem com crises algicas intensas, infarto e necrose em diversos órgãos, especialmente em ossos, articulações, rins, pulmões e baço. Considerada como uma doença de caráter crônico e incurável, a AF está atrelada à uma significativa queda na qualidade de vida dos portadores, com elevado grau de sofrimento físico e psíquico, o que exige acompanhamento e abordagem assertiva (MANFREDINI V, et al., 2007; CARDOSO AIQ, et al., 2021).

A crise vaso oclusiva é uma complicação algica comum em pacientes com AF e resulta em intensas dores e, redução do impacto de vida dos indivíduos. Ocorre que, em pacientes com AF os eritrócitos falciformes se acumulam e causam bloqueio em vasos sanguíneos (vaso-oclusão), cursando com uma variedade de sintomas. Além disso, os eritrócitos falciformes são decompostos em elevadas taxas ocasionando anemia hemolítica. Os principais sintomas dessa complicação é a crise algica intensa e a síndrome torácica aguda (AKINDELE AO, et al., 2022). Neste contexto, este estudo teve como objetivo investigar na literatura científica acerca dos tratamentos disponíveis para crise vaso oclusiva em pacientes diagnosticados com AF.

MÉTODOS

Esta pesquisa se trata de uma Revisão Integrativa da Literatura, baseada na pergunta norteadora “Qual o tratamento da crise vaso oclusiva em pacientes diagnosticados com AF?”. O levantamento eletrônico ocorreu nas bases de dados Pubmed e LILACS.

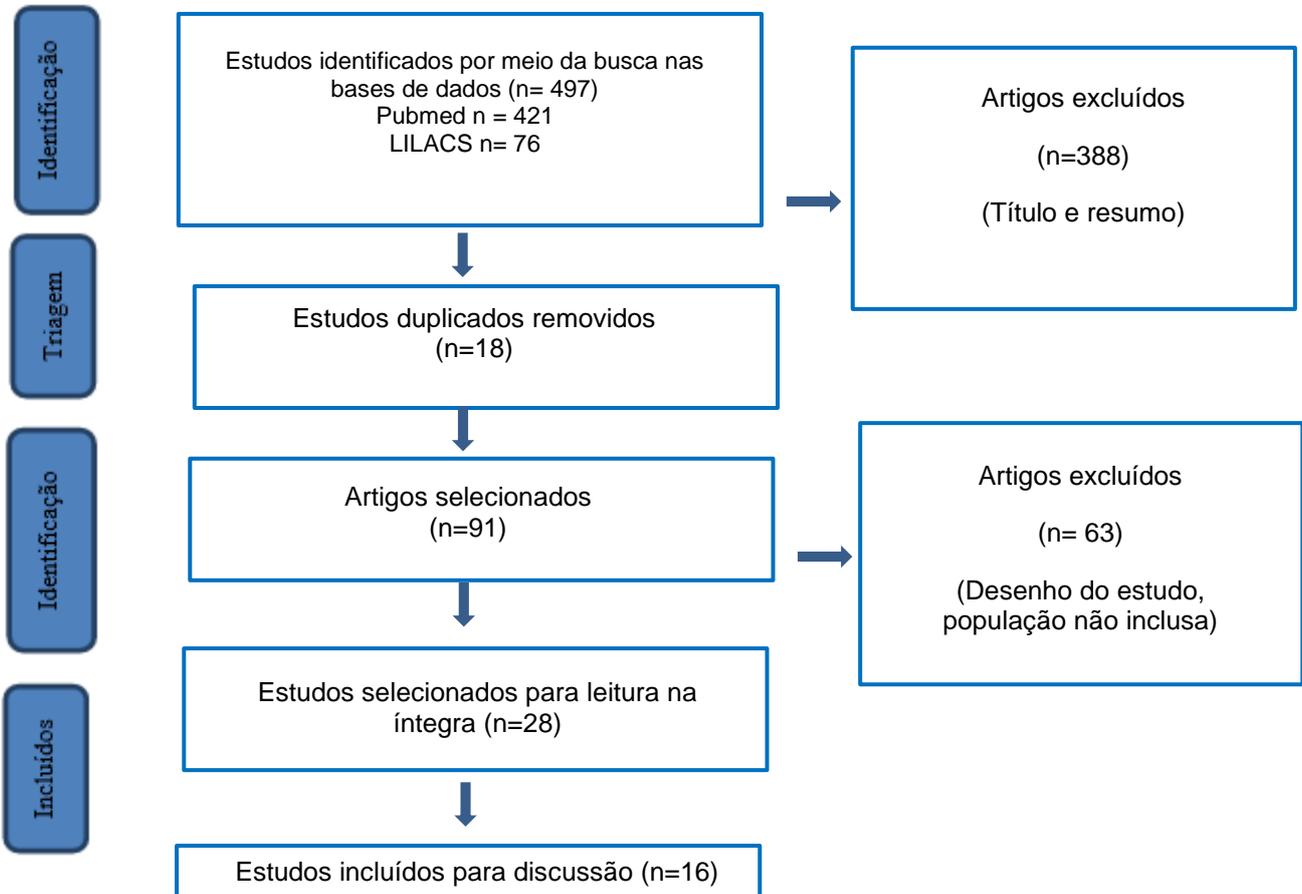
A busca nas bases de dados eletrônicas ocorreu com o auxílio das palavras-chaves registradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “Anemia Falciforme”, “Tratamento”, “Dor vaso oclusiva”, “Doença falciforme”. As palavras foram ainda traduzidas para o idioma inglês da seguinte forma: “*Sickle cell anemia*”, “*Treatment*”, “*Vaso occlusive pain*”, “*Sickle cell disease*”. O operador booleano AND foi utilizado para parear as palavras-chaves e facilitar a busca dos estudos.

Como critérios de elegibilidade, foram incluídos ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos publicados nos últimos 17 anos em idioma inglês e português, disponíveis na íntegra de forma gratuita e relacionado ao manejo para a crise vaso oclusiva em portadores de doença falciforme. Foram desconsiderados relatos de caso, revisões narrativas, revisões integrativas, revisões sistemáticas, cartas editoriais, estudos incompletos e trabalhos de conclusão de curso.

A pesquisa foi realizada de forma independente por dois investigadores. A primeira etapa baseou-se na análise do título e do resumo dos estudos, considerando-se os critérios de inclusão e de exclusão previamente estabelecidos e definidos. Em seguida, foram excluídos estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade metodológica. Os artigos que foram considerados elegíveis para serem discutidos foram lidos na íntegra por todos os pesquisadores e discutidos. Houve divergência em 2 etapas de seleção e, para solucionar o problema, um terceiro investigador foi incluído no processo para que houvesse consenso.

De modo a facilitar a extração dos dados presentes nos artigos selecionados, foi construído um quadro-síntese com os dados baseado no ano de publicação do estudo, autoria, método, objetivo, característica da população e principais resultados encontrados. A **Figura 1** representa a síntese da busca dos estudos selecionados.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Emerenciano LM, et al., 2024.

RESULTADOS

O **quadro 1** representa a síntese dos estudos que foram considerados elegíveis para serem discutidos nesta revisão integrativa.

Quadro 1 - Estudos considerados elegíveis para serem discutidos nesta revisão integrativa sobre o tratamento para a crise vaso oclusiva em pacientes com AF.

Autoria	Método	Objetivo	Característica da população	Principais resultados
Rollé A, et al. (2023)	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a eficácia de anestesia local regional de dose única na redução da dor vaso oclusiva em pacientes com Anemia Falciforme (AF) que não responderam ao tratamento convencional.	9 adultos com idade média de 28 anos com AF	A anestesia local regional parece melhorar os escores de dor e reduz o consumo de opioides em pacientes com AF.
Morris CR, et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado	Determinar se a arginina é capaz de melhorar a função mitocondrial em pacientes com AF e dor vaso oclusiva	12 crianças com idade média de 13,6 anos	A arginina promoveu a redução dos níveis de proteína carbonila em todas as doses de tratamento, o que sugere uma diminuição no estresse oxidativo das células de pacientes com AF que cursam com dor vaso oclusiva.
Tshilolo L, et al. (2019)	Ensaio clínico	Determinar a eficácia da hidroxiuréia no tratamento da dor em AF	606 crianças com idade entre 1 a 10 anos	O tratamento com hidroxiuréia promoveu a redução de crises vaso oclusivas
Carden MA, et al. (2019)	Estudo multicêntrico	Avaliar a variabilidade no uso de fluidos intravenosos e a associação de bolus salino na dor vaso oclusiva de pacientes com AF	400 pacientes com idade entre 3 a 21 anos	A administração do bolus salino está associado ao pior controle da dor em pacientes com AF e dor vaso oclusiva
Rousseau V, et al. (2018)	Ensaio clínico prospectivo multicêntrico	Avaliar a eficácia e tolerância dos adesivos de lidocaína 5% em pacientes pediátricos com AF e dor vaso oclusiva	39 Pacientes com idade entre 6 a 21 anos	Os adesivos de lidocaína 5% promoveram a redução da intensidade da dor em quase metade dos pacientes.
Lubega FA, et al. (2018)	Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado	Estabelecer se 1mg/kg de cetamina intravenosa não é inferior a 0,1mg/kg de morfina intravenosa na dor associada à AF	240 pacientes com idade entre 7 a 18 anos diagnosticados com AF	A cetamina intravenosa na dose de 1mg/kg pode ser considerada como uma alternativa eficaz e confiável à morfina no tratamento da dor em pacientes com AF.
Molokie RE, et al. (2018)	Estudo de coorte comparativo retrospectivo	Comparar os efeitos dos cuidados habituais para a dor na AF em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e no Pronto socorro (PS) nas doses de opioides e nas classificações de dor.	148 adultos diagnosticados com AF	A administração de fármacos opioides em UTI foi associada a melhores resultados algícos e diminuição de hospitalizações quando comparado ao PS. A adoção de administração de opioides no OS pode resultar na diminuição das internações.
Tanabe P, et al. (2018)	Estudo prospectivo randomizado e controlado	Analisar as estratégias de dosagem de opioide para dor falciforme aguda.	52 pacientes com idade média de 27 anos diagnosticados com AF	A analgesia dos pacientes baseada nas diretrizes do <i>National Heart, Lung and Blood</i> (NHBLI) com dosagens específicas de opioide para o paciente evidenciou melhores resultados associados a experiência algíca quando comparada com estratégias de administração dos fármacos baseado no peso.

Autoria	Método	Objetivo	Característica da população	Principais resultados
Hoppe C, et al. (2017)	Ensaio clínico	Determinar se a sinvastatina reduz a dor vaso-oclusiva na AF	19 pacientes com AF	O tratamento com sinvastatina promoveu a redução significativa da frequência da dor. Entretanto, não foram observadas associações em relação a reduções nas taxas da dor.
Fein DM, et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo	Determinar se crianças com crise vaso-oclusiva que recebem tratamento inicial com fentanil intranasal em comparação com o placebo apresentam diminuição nos escores algícos após 20 minutos.	49 indivíduos com idade entre 3 a 20 anos de idade que não utilizavam opiáceos diariamente.	Os pacientes que receberam fentanil intranasal apresentaram melhora algíca em 20 minutos quando comparados com o grupo placebo.
Franceschi L, et al. (2016)	Ensaio clínico	Avaliar a eficácia do comprimido via oral de fentanil no tratamento da crise vaso oclusiva de pacientes com AF	Pacientes adultos diagnosticados com AF	O comprimido de fentanil via oral pode ser uma ferramenta viável no tratamento precoce da dor aguda em pacientes com crise vaso oclusiva e AF
Goldman RD, et al. (2013)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo	Determinar se o Sulfato de Magnésio (MgSO ₄) intravenoso reduz o tempo de internamento, os índices de dor e a analgesia cumulativa quando comparada ao placebo.	104 indivíduos jovens com idade média de 12,4 anos.	O MgSO ₄ endovenoso parece ser bem aceito pelos pacientes diagnosticados com AF. Em contrapartida, não foram observados efeitos importantes no tempo de internação hospitalar, na melhora dos escores algícos ou ainda, no uso cumulativo de analgesia.
Morris CR, et al. (2013)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	Avaliar se a arginina pode ser um tratamento benéfico para a dor associada a AF.	38 pacientes diagnosticadas com AF	A arginina pode ser considerada como uma intervenção segura e de baixo custo que pode ser associada ao tratamento algíco de pacientes com AF. Além disso, foram observados efeitos poupadores de narcóticos em pacientes que fizeram uso de arginina.
Ballas SK, et al. (2010)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	Determinar os efeitos da hidroxiuréia no tempo de permanência hospitalar e na utilização de opioides nas crises dolorosas em pacientes com AF	299 pacientes	A hidroxiuréia promoveu a redução no tempo de hospitalização ocasionados por episódios dolorosos e reduziu a necessidade de opioides em pacientes em AF
Bartolucci P, et al. (2009)	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia do cetoprofeno para crises vaso oclusivas em pacientes com AF	102 pacientes com AF	Embora o cetoprofeno seja um fármaco bem tolerado, não foram observados benefícios no tratamento da crise vaso oclusiva em pacientes com AF
Qari MH, et al. (2007)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Testar a segurança e a eficácia da heparina de baixo peso molecular (Tinzaparina)	253 pacientes com crise dolorosa aguda e AF	Pacientes que receberam a Tinzaparina apresentaram declínio da dor

Fonte: Emerenciano LM, et al., 2024.

DISCUSSÃO

As unidades de cuidados intensivos que direcionam os cuidados para pacientes com AF abordam de forma eficaz e limitam as hospitalizações quando comparadas as unidades de pronto atendimento. Molokie RE, et al. (2018) em estudo de coorte retrospectivo comparativo compararam os efeitos dos cuidados habituais para a AF em pacientes adultos em UTI e no pronto socorro em doses de opioides e na classificação da dor.

A análise de 148 adultos diagnosticados com AF e cursando com dor evidenciou que, 70% das 144 admissões em pronto socorro resultaram em internações hospitalares em comparação com 37% das 73 visitas em unidades de cuidados intensivos. Não foram observadas diferenças significativas no tempo de internamento, apesar disso, a aplicação de protocolos com doses mais altas de opioides para os episódios dolorosos agudos em pacientes com AF na UTI resultou na diminuição da hospitalização e na melhoria da dor (MALOKIE RE, et al., 2018).

Os estudos de Tanabe P, et al. (2018) corroboram que, a utilização de opioides no tratamento de crises de dor vaso-oclusivas em indivíduos com AF podem ser consideradas eficazes. Os pesquisadores realizaram um ensaio clínico randomizado comparando estratégias de dosagem de opioides recomendadas pela National Heart, Lung and Blood (NHLBI) para o tratamento das crises de dor nesses pacientes. Esse protocolo recomenda a escolha do agente analgésico (sulfato de morfina ou hidromorfona), as vias de administração (intravenosa ou subcutânea) e os intervalos de redistribuição (20 a 30 minutos). Além disso, a dose de administração do opioide foi baseada na terapia crônica específica de cada paciente, o que determinou a dose máxima a ser administrada. A avaliação de 52 pacientes com idade média de 27 anos de idade, sendo 42% do sexo feminino e 89% negros, demonstrou que, os pacientes que foram randomizados para o protocolo específico de dor experimentaram uma redução de 16,6 pontos maior do que os pacientes randomizados para administração de opioide baseado somente no peso. Nessa perspectiva, a analgesia baseada nas diretrizes NHLBI com dosagem de opioides de forma específica para cada pacientes resultou em melhores resultados associados na experiência da dor quando comparado com estratégias baseadas na dose da droga calculada somente pelo peso. Não foram observados aumentos de efeitos colaterais.

Os episódios dolorosos de vaso oclusão, além de ser uma das principais causas de hospitalizações entre pacientes com AF, também estão associados com o aumento da mortalidade. Morris CR, et al. (2013) discutiram que, a baixa disponibilidade de óxido nítrico contribui para a vasculopatias nessa patologia e por isso, os autores acreditam que a arginina pode ser um tratamento benéfico para os pacientes com AF. Em ensaio clínico randomizado e controlado por placebo 38 pacientes com AF foram randomizadas para receberem 100mg/kg três vezes ao dia de arginina ou placebo por cinco dias ou até a alta. Foi demonstrada uma redução em torno de 54% na utilização de opioides entre os pacientes e também nos escores de dor na alta. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas no tempo de permanência hospitalar, embora tenha sido observado que, houve uma associação entre a utilização da arginina e a duração dos internamentos. Foi concluído que, a terapia com arginina pode ser considerada como uma intervenção medicamentosa segura e de baixo custo que pode ser adicionada a terapia de dor vaso oclusiva em pacientes com AF. Foi observada uma redução de mais de 50% na utilização de narcóticos entre esses pacientes. Apesar disso, são necessários novos ensaios clínicos multicêntricos que possam confirmar esses achados.

Em contrapartida, Morris CR, et al. (2020) afirmaram que, a terapia com arginina aumenta a atividade mitocondrial e reduz o estresse oxidativo em crianças com AF e dor vaso oclusiva. Os autores randomizaram 12 crianças com idade média de 13,6 anos para receber arginina na dose de 100mg/kg três vezes ao dia, ou dose de ataque de 200mg/kg seguido de 100mg/kg em infusão contínua ou ainda dose de ataque de 200mg/kg seguido de 300mg/kg/dia até a alta. Os autores demonstraram que, a arginina promoveu a diminuição dos níveis séricos da proteína carbonila em todas as doses de tratamento ($p < 0,01$), sugerindo uma redução no estresse oxidativo desses pacientes. Em 2023 Rollé A, et al. (2023) em ensaio clínico retrospectivo avaliaram a eficácia da aplicação de anestesia local regional para o tratamento da dor em pacientes com crise vaso oclusiva e AF. Foi observada uma redução da utilização de opioides nas primeiras 24 horas em torno de 75%. Foi concluído que, a anestesia local pode promover melhora nos escores da dor vaso oclusiva em pacientes com AF, especialmente refratárias a abordagem inicial, sendo ainda, considerado seguro e eficaz.

Weiner DL, et al. (2003) corroboram que, as alterações de regulação no tônus vascular, a adesão, ativação plaquetária e a inflamação depende do óxido nítrico e contribui para a fisiopatologia da dor vaso oclusiva. Os autores exploraram a eficácia e a segurança do óxido nítrico inalado para o tratamento da crise vaso oclusiva em pacientes com AF em 20 pacientes com idade entre 10 a 21 anos. Os pacientes foram randomizados para receber óxido nítrico (80ppm com concentração final de 21% de oxigênio inspirado) ou placebo durante um período de 4 horas.

Os escores validados da dor (EVA) pré inalação foram semelhantes entre os dois grupos analisados e, após as 4 horas de inalação, foram registradas diminuições de 2 cm nos escores da dor no grupo que inalou óxido nítrico e de 1,2cm no grupo placebo. A utilização de morfina durante 6 horas foi estatisticamente menor no grupo que inalou óxido nítrico, mas não foram observadas diferenças nas 4 horas de observação ou em 24 horas. Os pacientes randomizados para tratamento permaneceram 78 horas hospitalizados e o grupo placebo permaneceu 100 horas. Esses resultados foram considerados preliminares e necessitam de maior investigação (WEINER DL, et al., 2003).

É importante que, a analgesia seja administrada de forma rápida nas crises vaso oclusivas em unidades de pronto atendimento, sendo este fator determinante na eficácia do tratamento. Fein et al. (2017) em ensaio clínico randomizado duplo cego e controlado por placebo analisaram 49 indivíduos com idade entre 3 a 20 anos diagnosticados com AF e determinaram se os pacientes com crise vaso oclusiva que receberam tratamento inicial com fentanil intranasal imediato alcançaram diminuição nos escores da dor quando comparados ao grupo placebo. Os pacientes que receberam fentanil intranasal apresentaram uma diminuição significativamente maior nos escores da dor nos primeiros 20 minutos quando comparados com o grupo placebo. Não foram observadas diferenças aos 10 minutos ou 30 minutos. Não foram observadas complicações em nenhum dos grupos analisados (FEIN DM, et al., 2017).

Os estudos de Franceschi L, et al. (2016) corroboram que, o manejo da dor em pacientes com AF é um desafio e que, o fentanil pode ser considerado um fármaco viável no tratamento. Os autores realizaram um ensaio clínico para avaliar a eficácia do comprimido via oral de fentanil no tratamento da crise vaso oclusiva de pacientes com AF. O primeiro episódio de crise vaso oclusiva foi manejado com cetorolaco na dose de 86mg/kg/dia associado ao tramadol na dose de 7,2mg/kg/dia. Já no segundo episódio da crise vaso oclusiva, foi introduzido um comprimido via oral de fentanil na dose de 100mcg em dose única após três horas do início da analgesia. Foi evidenciado que, a estratégia do manejo dos pacientes com crise vaso oclusiva e AF com comprimido via oral de fentanil parece ser viável no departamento de emergência. Foi demonstrado que, a satisfação dos pacientes foi maior com a utilização do fentanil quando comparado ao tratamento apenas com cetorolaco e tramadol.

O tratamento das crises vaso oclusivas em pacientes com AF parece melhorar com a hidratação e pode ocasionar a redução da crise. Assim, Goldman RD, et al. (2013) em ensaio clínico duplo cego randomizado determinaram se o MgSO₄ reduz o tempo de internação, os índices de dor e analgesia em pacientes com AF quando comparado com placebo. Foram recrutados 104 indivíduos com idade entre 4 a 18 anos para receber 100mg/kg a cada 8 horas de MgSO₄ ou placebo. Apesar de o MgSO₄ ter sido bem tolerado pelos pacientes, não foram observados efeitos no tempo de internamento, escores de dor e no uso cumulativo de analgésicos durante o internamento.

Inicialmente, podem ser administrados analgésicos comuns em ambiente hospitalar, como paracetamol ou dipirona e, não havendo melhora do quadro, podem ser administrados anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco sódico ou piroxicam) ou a codeína. Em casos de persistência da crise, deve-se utilizar outro opioide, como por exemplo, a morfina ou tramadol. Após a remissão completa do quadro algico, é importante que os pacientes permaneçam em uso de analgésico por um período entre 24 a 48 horas (KOYFMAN A, et al., 2016; WEINER DL, et al., 2003). Apesar disso, em ensaio clínico randomizado controlado, Bartolucci P, et al. (2009) discutiu a utilização do cetoprofeno, um anti-inflamatório não esteroide, no tratamento das crises vaso oclusivas em pacientes com AF. Foi evidenciado que, apesar de o cetoprofeno ser uma medicação bem tolerada, não há eficácia significativa no tratamento das crises vaso oclusivas nesse perfil de pacientes que necessitam de hospitalização.

Nessa perspectiva, o manejo da dor vaso oclusiva permanece um desafio em indivíduos diagnosticados com AF. Em estudo prospectivo multicêntrico, Rousseau V, et al. (2018) avaliaram a eficácia da utilização de adesivos de lidocaína 5% na dor em pacientes com idade entre 6 a 21 anos de idade com AF. Os adesivos de lidocaína 5% apresentaram benefícios na intensidade da dor quando aplicados em um período de 12 horas por dia em quase metade dos pacientes, entretanto, o *endpoint* de eficácia não foi alcançado.

A Tinzaparina, uma heparina de baixo peso molecular, também foi estudada como um fármaco na redução da crise vaso oclusiva em pacientes com AF. Em ensaio clínico randomizado duplo cego, Qari MH, et al. (2007) estudaram 253 pacientes com AF e crises dolorosas agudas. Em um grupo, 127 pacientes receberam Tinzaparina na dose de 175UI/kg, por via subcutânea uma vez ao dia associado com cuidados geral e analgesia com morfina e o outro grupo recebeu placebo associado aos cuidados de suporte durante um período de sete dias. Foi demonstrado que, estatisticamente os pacientes que utilizaram a Tinzaparina apresentaram redução no número de dias associados a dor intensa e também na duração da hospitalização. Foi concluído que, a diminuição da intensidade da dor foi significativamente maior entre os pacientes que utilizaram a Tinzaparina, entretanto, dois pacientes cursaram com eventos hemorrágicos e manejados com a suspensão da medicação. A Tinzaparina reduziu a gravidade e a duração da dor aguda em AF.

Carden MA, et al. (2019) corroboram que, os eventos associados a dor vaso oclusiva são a principal causa de visitas às unidades de pronto atendimento em pacientes com AF. Os autores avaliaram a variabilidade na utilização de fluidos intravenosos e a associação de bolus salino normal em crianças com dor vaso oclusiva e AF. Um total de 400 indivíduos com idade entre 3 a 21 anos que receberam opioides parenterais foram avaliados em um estudo retrospectivo. Do total de 400 indivíduos, 65% receberam bolus salino normal e os fluidos intravenosos foram administrados em 84% dos casos. A utilização de bolus salino normal esteve associado a piores escores de dor e piores alterações algicas. Foi concluído que, a administração de bolus salino em indivíduos com AF e dor vaso oclusiva está associado ao pior controle da dor.

Hoppe C, et al. (2017) discutiram que a redução da inflamação e de biomarcadores solúveis da inflamação podem promover melhora da dor vaso oclusiva em pacientes em AF. Os autores investigaram a eficácia da administração da sinvastatina no tratamento de 19 pacientes com AF e dor aguda por três meses e observaram que, as reduções observadas na dor foram significativamente maiores nos pacientes que receberam a hidroxycarbamina associado a sinvastatina, sugerindo que pode existir um efeito sinérgico da medicação.

Lubega FA, et al. (2018) afirmam que, apesar de amplamente utilizados, os efeitos colaterais associados aos opioides podem ser considerados como um dos principais obstáculos na capacidade de promover alívio aos pacientes com AF e dor aguda. Nesse contexto, os autores estabeleceram se 1mg/kg de cetamina intravenosa não é inferior a 0,1mg/kg de morfina intravenosa na dor grave associado a AF. Foi realizado um estudo randomizado prospectivo duplo cego com 240 pacientes e, foi demonstrado que, a cetamina intravenosa na dose de 1mg/kg fornece eficácia analgésica comparável a administração de morfina no tratamento da crise vaso oclusiva de indivíduos com AF, sendo considerada como uma alternativa confiável.

Assim, apesar das inúmeras possibilidades de manejo da crise vaso oclusiva em pacientes com dor vaso oclusiva, a terapia com hidroxiuréia é a única droga modificadora de doença aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*), para o tratamento em pacientes adultos e pediátricos que cursam com crises vaso oclusivas moderadas a graves de forma frequente. A ação desta medicação é baseada no aumento da hemoglobina fetal e também na elevação do teor de água dos glóbulos vermelhos, promovendo em menor deformidade celular e adesão ao endotélio. Além disso, a hidroxiuréia é uma droga capaz de promover a redução do número de plaquetas e leucócitos, impactando diretamente no potencial lesivo ao endotélio e no metabolismo de produção do óxido nítrico. Essas propriedades anti-hemofílicas induzem a diminuição do priapismo, a necessidade de transfusões sanguíneas e também o sequestro hepático (CARNEIRO KSC, et al., 2019). Esses dados são comprovados em ensaio clínico randomizado controlado por placebo realizado por Ballas SK, et al. (2010). Os autores determinaram os efeitos da hidroxiuréia no tempo de permanência hospitalar e também na necessidade de utilização de fármacos opioides para o controle de crises dolorosas em pacientes com AF. Foram analisados 299 pacientes com AF em crise vaso oclusiva e, foi evidenciado

que, o tempo de permanência médio para os pacientes que utilizaram a hidroxiuréia foi de cerca de dois dias menor quando comparado aos grupos que não utilizaram. Outrossim, os pacientes que utilizaram hidroxiuréia necessitaram de menores doses de fármacos opioides. Foi concluído que, os efeitos benéficos da hidroxiuréia incluem a diminuição da duração das hospitalizações ocasionados por episódios dolorosos agudos e também a redução da necessidade de opioides.

Os estudos de Tshilolo L, et al. (2019) corroboram que a hidroxiuréia é um fármaco eficaz e que pode ser utilizado em pacientes com AF. Os autores investigaram 606 crianças com idade entre 1 a 10 anos de idade diagnosticadas com AF que receberam hidroxiuréia na dose de 15 a 20 mg/kg/dia durante um período de 6 meses. Foi evidenciado que, quando comparado com o pré-tratamento, as taxas de eventos de dor vaso oclusiva diminuíram com a utilização da hidroxiuréia (IC 95% 0,37-0,56). Os autores concluíram que, o tratamento com esse fármaco é viável e seguro e, reduz de forma significativa os eventos vaso oclusivos em pacientes com AF.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AF é uma mutação gênica que pode cursar com processos algícos intensos. A crise vaso oclusiva é uma condição que pode promover declínio significativo da qualidade de vida desses pacientes. Os estudos selecionados evidenciaram que o uso do MgSO₄, bolus salino e o cetoprofeno não demonstraram efeito significativo na diminuição do escore da dor. Dessa forma, os fármacos opioides e os anti-inflamatórios não esteroides permanecem como sendo a base para o tratamento de pacientes com crise vaso oclusiva. A terapia com hidroxiuréia é a única droga modificadora de doença aprovada pela FDA e apresenta excelentes resultados no quesito modificação de doença. Esse estudo possui como limitação, a baixa disponibilidade de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo que avaliem estratégias de tratamento para a dor vaso oclusiva em pacientes com AF, considerando-se as particularidades dos pacientes, a potência dos fármacos e ainda, as terapias combinadas. Sugere-se como estudos futuros a realização de ensaios clínicos que possam avaliar a combinação de terapias, levando-se em consideração as individualidades de cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. AKINDELE AO, et al. Treatment Options that reduce the duration of sickle cell vaso-occlusive crises: A systematic Review. *Cureus*, 2022; 14 (8): 1-8.
2. BACHIR D, et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Hematol J*, 2002; 3 (1): 56-60.
3. BALLAS SK, et al. Hydroxyurea and acute painful crises in sickle cell anemia: effects in hospital length of stay and opioid utilization during hospitalization, outpatient acute care contacts, and at home. *J Pain Symptom Manage*, 2010; 40 (6): 870-82.
4. BARTOLUCCI P, et al. A randomized, controlled clinical trial of ketoprofen for sickle-cell disease vaso-occlusive crises in adults. *Blood*, 2009; 114 (18): 3742-7.
5. BRANDOW AM, et al. Key components of pain management for children and adults with sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.*, 2018; 32 (3): 535-550.
6. CARDEN MA, et al. Normal saline bolus use in pediatric emergency departments is associated with poorer pain control in children with sickle cell anemia and vaso-occlusive pain. *Am J Hematol.*, 2019; 94 (6): 686-696.
7. CARDOSO AIQ, et al. Estudos econômicos completos sobre tratamento da anemia falciforme. *Acta Paul Enferm.*, 2021; 34: 1-7.
8. CARNEIRO KSC, et al. Avaliação de dor neuropática em pacientes com doença falciforme utilizando o instrumento Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4). Monografia (Bacharel em Medicina) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2019; 82 p.
9. EDWARDS LR, et al. National Institutes of health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med.*, 2008; 148 (12): 932-8.
10. FEIN DM, et al. Intranasal fentanyl for initial treatment of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.*, 2017; 64 (60): 1-7.
11. FRANCESCHI L, et al. Fentanyl Buccal tablet: a new breakthrough pain medication in early management of severe vaso occlusive crisis in sickle cell disease. *Pain Pract.*, 2016; 16 (6): 680-7.

12. GLADWIN MT, et al. Sick cell disease. *Lancet*, 2010; 376 (97757): 2018-31.
13. GOLDMAN RD, et al. Intravenous magnesium sulfate for vaso-occlusive episodes in sickle cell disease. *Pediatrics*, 2013; 132 (6): 1634-41.
14. GRANJA PD, et al. Úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme. *J Vasc. Bras.*, 2020; 19: 1-8.
15. HOPPE C, et al. Simvastatin reduces vaso occlusive pain in sickle cell anaemia: a pilot efficacy trial. *Br J Haematol.*, 2017; 177 (4): 620-629.
16. JESUS ACS, et al. Características socioeconômicas e nutricionais de crianças e adolescentes com anemia falciforme. *Rev. Paul. Pediatr.*, 2018; 36 (4): 491-499.
17. KOYFMAN A, et al. Emergency medicine management of sickle cell disease complications: na evidence-based update. *J emerg med.*, 2016; 51 (4): 370-81.
18. LUBEGA FA, et al. Low dose ketamine versus morphine for acute severe vaso occlusive pain in children: a randomized controlled trial. *Scand J Pain.*, 2018; 18 (1): 19-27.
19. MANFREDINI V, et al. A fisiopatologia da anemia falciforme. *Informa*, 2007; 19 (½): 1-4.
20. MOLOKIE RE, et al. Opioid doses and acute care utilization outcomes for adults with sickle cell disease: ED versus acute care unit. *Am J Emerg Med.*, 2018; 36 (1): 88-92.
21. MORRIS CR, et al. A randomized, placebo-controlled trial of arginine therapy for the treatment of children with sickle cell disease hospitalized with vaso-occlusive pain episodes. *Haematologica.*, 2013; 98 (9): 1375-82.
22. MORRIS CR, et al. Impact of arginine therapy on mitochondrial function in children with sickle cell disease during vaso occlusive pain. *Blood.*, 2020; 136 (12): 1402-1406.
23. PURI L, et al. State of the art management of acute vaso-occlusive pain in sickle cell disease. *Paediatr drugs.*, 2018; 20(1): 29-42.
24. QARI MH, et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double blind randomized trial. *Thromb Haemost.*, 2007; 98 (2): 392-6.
25. ROLLÉ A, et al. Pain control for sickle cell crisis, a novel approach? A retrospective study. *Medicina (Kaunas)*, 2023; 59 (12): 1-12.
26. ROUSSEAU V, et al. Efficacy and tolerance of lidocaine 5% patches in neuropathic pain and pain related to vaso occlusive sickle cell crises children: A prospective multicenter clinical study. *Pain Pract*, 2018; 18 (6): 788-797.
27. SOUSA GHM, et al. Anemia Falciforme. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 2021; 7 (11): 1-15.
28. TANABE P, et al. A randomized controlled trial comparing two vaso-occlusive episode (VOE) protocols in sickle cell disease (SCD). *Am J Hematol.*, 2018; 93 (2): 159-168.
29. TELFER P, et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol.*, 2003; 120 (5): 744-52.
30. TSHILOLO L, et al. Hydroxyurea for children with sickle cell anemia in sub saharan africa. *N Engl J Med.*, 2019; 380 (2): 121-131.
31. WEINER DL, et al. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA*, 2003; 289 (9): 1136-42.