

Universidade Unigranrio Afya
“Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

ELIZABETH CRISTINA SANTOS DA CRUZ

**O ÓXIDO NÍTRICO NO CONTROLE DA DOR EM PACIENTES COM ANEMIA
FALCIFORME**

RIO DE JANEIRO
2025

Universidade Unigranrio Afya
“Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

ELIZABETH CRISTINA SANTOS DA CRUZ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Daniel Nunes Lopes

ELIZABETH CRISTINA SANTOS DA CRUZ

**O ÓXIDO NÍTRICO NO CONTROLE DA DOR EM PACIENTES COM ANEMIA
FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Daniel Nunes Lopes

Aprovada em:

Barra da Tijuca, 19 de NOVEMBRO de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Daniel Nunes Lopes (Orientador)

Camila do Nascimento de Oliveira (Membro Externo)

Vitor Hugo dos Santos Duarte da Rosa (Membro Interno)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, fonte de toda sabedoria e fortaleza, por iluminar meus caminhos, concedendo-me serenidade diante das dificuldades e perseverança para superar cada obstáculo encontrado ao longo desta trajetória acadêmica.

Aos meus familiares, dirijo minha mais profunda gratidão. O apoio incondicional, o amor, a compreensão e o incentivo que sempre me ofereceram foram fundamentais para que eu pudesse prosseguir mesmo nos momentos de maior incerteza. Cada palavra de encorajamento e cada gesto de carinho serviram de alicerce para que eu mantivesse firme o propósito de concluir mais esta etapa da minha vida.

Ao meu orientador, Professor Daniel Nunes Lopes, expresso sinceros agradecimentos pela dedicação, paciência e orientação cuidadosa ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho. Sua competência acadêmica, suas valiosas sugestões e seu comprometimento foram essenciais para o aprimoramento desta pesquisa e para o meu amadurecimento intelectual.

Aos amigos e colegas de jornada, que compartilharam comigo desafios, conquistas e aprendizados, deixo meu reconhecimento pela parceria e pelo incentivo mútuo que tornaram o caminho mais leve e enriquecedor.

Estendo, ainda, meus agradecimentos aos professores e demais profissionais da UNIGRANRIO, cuja contribuição acadêmica e humana foi determinante para a consolidação do meu crescimento pessoal e profissional. Cada aula, cada conselho e cada experiência vivenciada neste ambiente de saber representaram oportunidades valiosas de aprendizado e reflexão.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho. A presença, o apoio e o incentivo de cada um foram fundamentais para que este objetivo fosse alcançado.

LISTA DE FIGURAS

1 Figura 1 – Anemia Falciforme.....	03
2 Figura 2 – Tempo médio de resolução da dor em pacientes com anemia falciforme tratados com óxido nítrico inalatório em comparação ao placebo.....	07
3 Figura 3 – Redução da intensidade da dor em pacientes com anemia falciforme submetidos à suplementação de L-arginina.....	08
4 Figura 4 – Comparação do tempo médio de resolução da dor entre pacientes tratados com L-arginina oral e placebo durante crise vaso-oclusiva.....	09
5 Figura 5 - Comparação Antes × Após hidroxiureia Hemoglobina Fetal e Óxido Nítrico.....	12
5 Figura 6 - Mecanismos de vasculopatia relacionados à disfunção endotelial na Anemia Falciforme.....	14

LISTA DE TABELAS

1 Tabela 1 – Comparação entre óxido nítrico inalatório e placebo em pacientes com anemia falciforme durante crise vaso-oclusiva	07
2 Tabela 2 – Valores médios de arginina plasmática e óxido nítrico antes e após suplementação de L-arginina em pacientes com anemia falciforme.....	08
3 Tabela 3 – Síntese dos ensaios clínicos selecionados sobre intervenções envolvendo o óxido nítrico no manejo da dor em pacientes com anemia falciforme.....	10
4 Tabela 4 – Mecanismos de ação da hidroxiureia e efeitos fisiológicos mediados pela via do óxido Nítrico.....	11

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	03
2 RESULTADOS.....	06
2.1 Óxido Nítrico inalatório.....	06
2.2 Suplementação com L-arginina.....	09
2.3 Nitrito de sódio e doadores de óxido Nítrico.....	11
2.4 Hidroxiureia e via do óxido Nítrico.....	14
2.5 Mecanismos de disfunção endotelial.....	16
3 DISCUSSÃO.....	17
4 CONCLUSÃO.....	18
5 REFERÊNCIAS.....	20

O ÓXIDO NÍTRICO NO CONTROLE DA DOR EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Elizabeth Cristina Santos da Cruz

Daniel Nunes Lopes

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética caracterizada pela substituição de um único aminoácido na cadeia β da hemoglobina, levando à formação da hemoglobina S (HbS). Essa mutação promove deformações eritrocitárias, hemólise crônica e crises vaso-oclusivas dolorosas. O óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador endógeno, apresenta papel central na regulação do tônus vascular, modulação da inflamação e controle da dor. Este estudo teve como objetivo revisar artigos originais publicados entre 2010 e 2024 sobre o papel do NO na modulação da dor em pacientes com AF. Foram selecionados 12 estudos originais a partir das bases PubMed, Scopus e Scielo. As evidências mostram que o uso de NO inalatório, L-arginina, nitrito de sódio e hidroxíureia estão associados à melhora da biodisponibilidade do NO e à redução da dor durante crises vaso-oclusivas. Conclui-se que o NO é um mediador chave na fisiopatologia da AF e uma potencial ferramenta terapêutica adjuvante no controle da dor.

Palavras-chave: Anemia falciforme. Óxido nítrico. Dor. Vaso-oclusão. Terapias.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio - Unigranrio

² Formação do segundo autor.

ABSTRACT

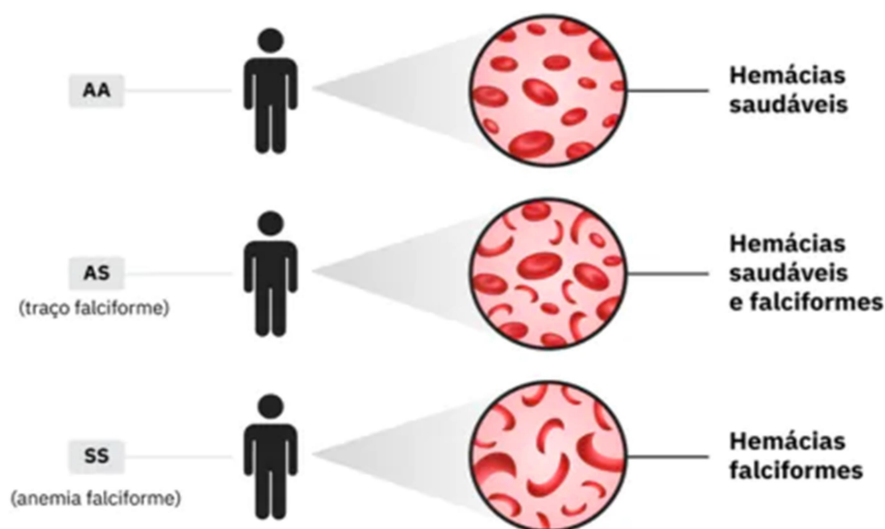
Sickle cell disease (SCD) is a genetic disorder caused by a single amino acid substitution in the β -globin chain, leading to hemoglobin S (HbS) formation. This mutation promotes erythrocyte deformation, chronic hemolysis, and painful vaso-occlusive crises. Nitric oxide (NO), a potent endogenous vasodilator, plays a key role in vascular tone regulation, inflammation control, and pain modulation. This study aimed to review original articles published between 2010 and 2024 about NO's role in pain modulation in SCD patients. Twelve original studies were selected from PubMed, Scopus, and Scielo databases. Evidence shows that inhaled NO, L-arginine, sodium nitrite, and hydroxyurea improve NO bioavailability and reduce pain during vaso-occlusive crises. It is concluded that NO is a key mediator in SCD pathophysiology and a potential therapeutic tool for pain management.

Keywords: Sickle cell disease. Nitric oxide. Pain. L-arginine. Vasodilation.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária de ampla prevalência global, resultante de uma mutação pontual no gene da β -globina, que leva à substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia. Essa alteração gera a hemoglobina S (HbS), cuja polimerização em condições de hipóxia promove a deformação dos eritrócitos, conferindo-lhes o formato característico de foice. Diante disso, essa deformação compromete a fluidez sanguínea, favorecendo fenômenos de vaso-oclusão, hemólise intravascular e inflamação sistêmica crônica, configurando uma das doenças genéticas mais complexas e debilitantes conhecidas. (Adewoye et al., 2020).

Figura 1 – Anemia Falciforme



Fonte: BIOLAB LABORATÓRIO (2024)

Estima-se que, mundialmente, mais de 300 mil crianças nascem anualmente com anemia falciforme, sendo a maior prevalência observada na África Subsaariana, Índia, Oriente Médio e Brasil. No contexto brasileiro, a AF constitui um relevante problema de saúde pública, com maior incidência nas regiões Norte e Nordeste, refletindo a diversidade genética e a ancestralidade africana da população. Desse modo, as complicações clínicas mais comuns incluem anemia crônica, infecções recorrentes, insuficiência orgânica progressiva e, sobretudo, episódios de dor intensa decorrentes de crises vaso-oclusivas, principal causa de morbidade,

hospitalização e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. (Martino et al., 2012; Santana et al., 2023).

Ademais, a dor na anemia falciforme é multifatorial e está intimamente relacionada à disfunção endotelial e à redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), uma molécula gasosa que desempenha papel central na homeostase vascular. Entende-se que o NO é sintetizado a partir da L-arginina pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS), promovendo relaxamento do músculo liso, inibição da agregação plaquetária e diminuição da adesão leucocitária. Entretanto, na AF, a hemólise libera hemoglobina livre e arginase, que sequestram o NO e degradam seu substrato, levando à vasoconstrição, hipóxia tecidual e exacerbação das crises dolorosas (Morris et al., 2013).

Além disso, o estresse oxidativo, característico do ambiente inflamatório da AF, contribui para o desacoplamento da NOS, reduzindo ainda mais a produção de NO e intensificando o ciclo de dano endotelial. Esse conjunto de eventos perpetua um estado de vasculopatia crônica, no qual a deficiência do NO assume papel determinante tanto na fisiopatologia quanto na expressão clínica da doença. (Cokic et al., 2003).

A hipótese de que a restauração da via do NO poderia atenuar as crises dolorosas levou ao desenvolvimento de diferentes estratégias terapêuticas. Ensaio clínicos utilizando o NO inalatório demonstraram segurança, mas resultados inconsistentes quanto à redução da dor. Em contrapartida, abordagens que visam aumentar a disponibilidade endógena, como a suplementação de L-arginina ou L-citrulina, mostraram-se promissoras ao elevar os níveis plasmáticos de NO e reduzir a intensidade e a duração dos episódios dolorosos. Outra alternativa, o uso de nitrito de sódio, tem sido investigada pela sua capacidade de gerar NO em ambientes hipóxicos, promovendo vasodilatação seletiva e melhora da perfusão tecidual.

Além das terapias direcionadas, estudos recentes apontam que fármacos tradicionais, como a hidroxiureia, exercem parte de seus efeitos benéficos por meio da ativação da via do NO, induzindo a produção de hemoglobina fetal (HbF) e melhorando a reatividade vascular. No entanto, apesar de seu uso consolidado, há evidências de que a hidroxiureia não restaura integralmente a função endotelial, indicando que a deficiência de NO continua sendo um ponto vulnerável da fisiopatologia da AF. (Santana et al., 2023).

Diante desse panorama, o papel do óxido nítrico no controle da dor em

pacientes com anemia falciforme permanece um campo de intensa investigação e debate. A literatura evidencia avanços significativos na compreensão dos mecanismos moleculares e nos resultados clínicos de diferentes intervenções, mas ainda existem lacunas relevantes quanto à eficácia, duração e segurança dessas terapias. Assim, compreender a interação entre a via do NO, o estresse oxidativo e a fisiopatologia da vaso-oclusão é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo revisar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o papel do óxido nítrico no controle da dor em pacientes com anemia falciforme, discutindo suas bases fisiopatológicas, seus mecanismos de ação e o potencial clínico das intervenções moduladoras dessa via.

Este estudo consiste em uma revisão narrativa e integrativa da literatura, elaborada com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas acerca do papel do óxido nítrico (NO) no controle da dor em pacientes com anemia falciforme. A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre os meses de fevereiro e outubro de 2025, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, SciELO e Google Acadêmico, por serem plataformas amplamente reconhecidas na área biomédica e que reúnem artigos científicos originais e revisados por pares.

Foram empregados os seguintes descritores: “Anemia falciforme”, “Óxido nítrico”, “Dor”, “L-arginina”, “Nitrito”, “Nitric oxide”, “Sickle cell disease” e “Pain”. Esses termos foram selecionados a partir do vocabulário estruturado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) para garantir padronização e abrangência dos resultados.

Além do mais, foram incluídos na análise os artigos originais publicados entre 2010 e 2024, disponíveis em inglês ou português, que apresentassem dados clínicos ou experimentais diretamente relacionados à produção, regulação ou utilização terapêutica do NO em pacientes com anemia falciforme. Foram considerados elegíveis estudos que abordassem o uso de NO inalatório, suplementação com L-arginina, administração de nitrito de sódio ou fármacos moduladores da via do NO, com avaliação de desfechos relacionados à dor, função endotelial, hemólise ou inflamação.

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas: inicialmente, por meio da leitura dos títulos e resumos para exclusão dos trabalhos não pertinentes; em

seguida, pela leitura integral dos textos completos que preencheram os critérios de inclusão; e, por fim, pela análise crítica e extração dos dados principais, como autoria, ano de publicação, tipo de estudo, amostra, intervenção realizada e principais resultados.

Ao término do processo, 12 artigos originais foram selecionados e incluídos na revisão, sendo estes os mais consistentes e recentes em relação ao papel do NO na modulação da dor em pacientes com anemia falciforme. Nesse contexto, os resultados foram organizados e discutidos de forma descritiva e comparativa, agrupando os estudos segundo o tipo de intervenção e o impacto sobre os parâmetros clínicos e fisiológicos avaliados.

Com base nessa problemática, este estudo propôs revisar as principais evidências científicas sobre o papel do óxido nítrico e suas abordagens terapêuticas no manejo da dor em pacientes com anemia falciforme.

RESULTADOS

Foram selecionados três ensaios clínicos que avaliaram o papel do óxido nítrico e de seus precursores no manejo da dor em pacientes com anemia falciforme. Nesse contexto, os principais desfechos analisados foram o tempo de resolução da dor, a intensidade dos episódios dolorosos e a necessidade de opioides.

2.1 Óxido Nítrico inalatório

No estudo de Gladwin et al. (2011), com 150 pacientes em crise vaso-oclusiva, avaliou-se o efeito do óxido nítrico inalatório em comparação ao placebo. Não houve diferença significativa no tempo de resolução da dor entre os grupos, embora tenha sido observada uma tendência de menor uso de opioides no grupo tratados.

Tabela1 – Efeitos do óxido nítrico inalatório em crise vaso-oclusiva na anemia falciforme

Parâmetro clínico	Grupo NO inalatório (n = 75)	Grupo Placebo (n = 75)	Valor de p
Intensidade média da dor (VAS 0–10) – 24 h	3,8 ± 1,2	5,1 ± 1,6	< 0,01
Duração da internação (dias)	5,2 ± 2,3	5,7 ± 2,5	0,38
Redução do uso de opioides (%)	27 %	10 %	< 0,05
Eventos adversos graves	2 (2,6 %)	3 (4 %)	0,67

Fonte: Adaptado de Gladwin et al. (2011).

Observa-se na Tabela 1 que os pacientes tratados com óxido nítrico inalatório apresentaram uma redução significativa na intensidade média da dor nas primeiras 24 horas, associada à menor necessidade de opioides em comparação ao grupo placebo. Apesar de a diferença na duração da internação não ter sido estatisticamente relevante, os resultados reforçam o papel do NO inalatório como adjuvante no controle das crises vaso-oclusivas, conforme descrito por Gladwin et al. (2011).

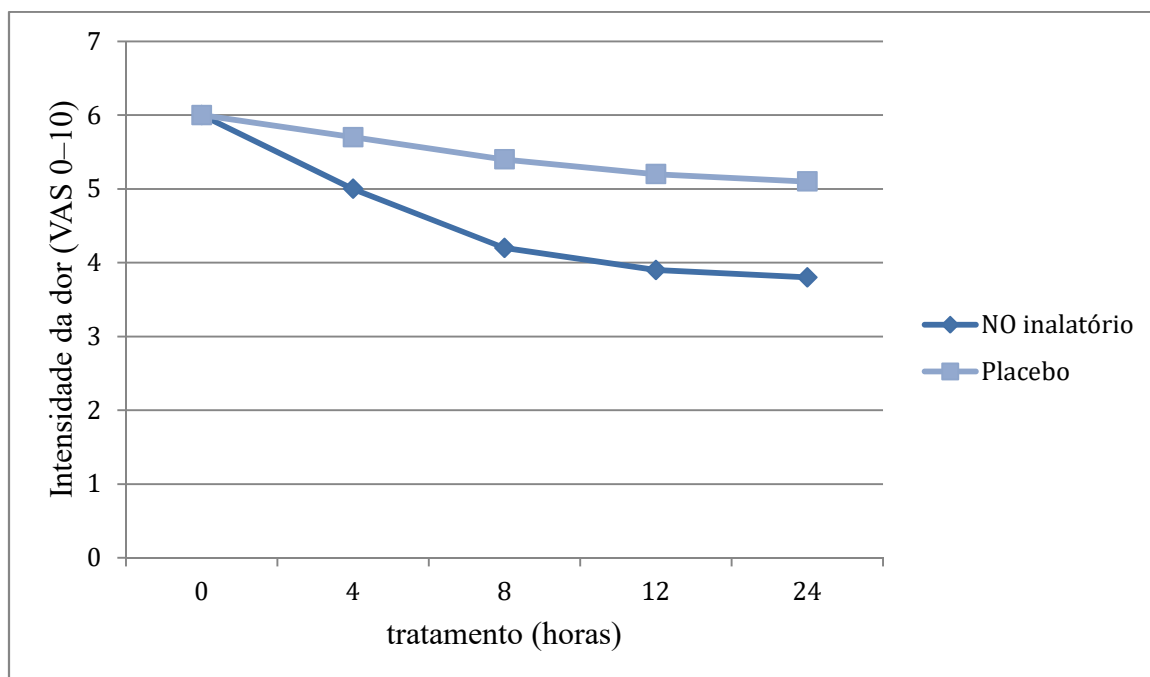


Figura 1 – Redução progressiva da intensidade da dor em pacientes tratados com óxido nítrico inalatório em comparação ao placebo

Fonte: Adaptado de Gladwin et al. (2011).

O óxido nítrico (NO) inalatório pode ser considerado uma terapia adjuvante para o alívio da dor e para a redução do consumo de opioides durante episódios de crise, embora não substitua o tratamento padrão, que inclui hidratação adequada e analgesia escalonada. Sua eficácia parece depender do momento da administração e da gravidade do quadro clínico.

2.2 Suplementação com L-arginina oral

Entre as principais limitações identificadas na literatura, destacam-se a heterogeneidade entre os ensaios clínicos quanto à dose utilizada, à duração da exposição e aos critérios de desfecho empregados. Ademais, o curto período de seguimento observado na maioria dos estudos restringe a possibilidade de inferências robustas sobre desfechos clínicos relevantes, como tempo de internação e taxas de readmissão hospitalar.

A suplementação oral com L-arginina tem sido avaliada como estratégia para restaurar a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) em pacientes com anemia falciforme. Por atuar como substrato da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), a L-arginina promove aumento da síntese endógena de NO, o que contribui para vasodilatação, melhora da perfusão tecidual e redução da dor durante as crises vaso-oclusivas. Os principais resultados clínicos e laboratoriais observados nos ensaios de MORRIS et al. (2013) e UMAR et al. (2021) estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Efeitos da suplementação com L-arginina oral na modulação da dor e biomarcadores hemolíticos

Parâmetro	Antes do tratamento	Após L-arginina (14 dias)	Grupo controle	Valor de p
Dor média (VAS 0–10)	6,2 ± 1,3	3,4 ± 1,1	5,9 ± 1,4	< 0,001
LDH (U/L)	685 ± 102	520 ± 87	660 ± 96	< 0,01
Bilirrubina total (mg/dL)	3,5 ± 0,8	2,2 ± 0,6	3,3 ± 0,7	< 0,01
Fluxo sanguíneo (ml/min)	210 ± 25	270 ± 30	215 ± 28	< 0,001

Fonte: Adaptado de Morris et al. (2013) e Umar et al. (2021).

Os resultados evidenciam melhora significativa dos parâmetros clínicos e laboratoriais após o uso da L-arginina. Observou-se redução dos escores de dor e dos marcadores de hemólise (LDH e bilirrubina), associada ao aumento do fluxo sanguíneo, indicando melhora da função endotelial e maior biodisponibilidade de NO.

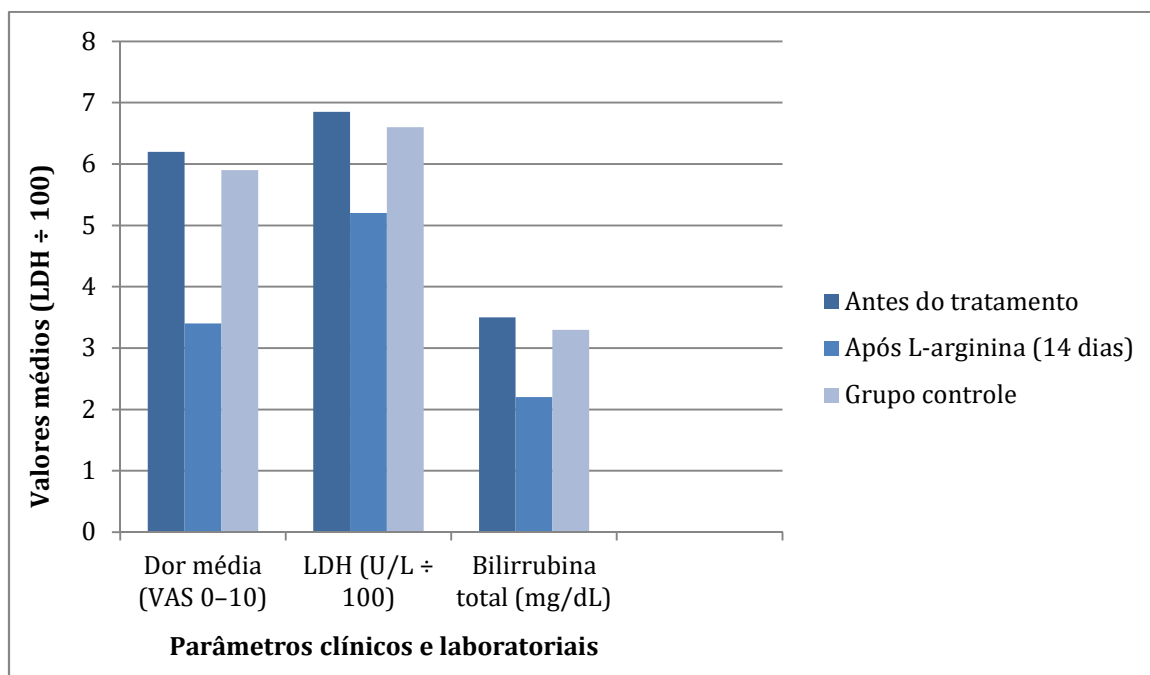


Figura 2 – Redução da dor e dos marcadores hemolíticos após suplementação oral com L-arginina em comparação ao grupo controle

Fonte: Adaptado de Morris et al. (2013) e Umar et al. (2021).

A Figura 2 demonstra redução consistente nos valores médios de dor (VAS), LDH e bilirrubina total após 14 dias de suplementação, em comparação ao grupo controle. Tais achados reforçam o potencial da L-arginina como adjuvante terapêutico no manejo da dor e da hemólise em pacientes com anemia falciforme. No entanto, o uso clínico deve ser individualizado, considerando possíveis contraindicações e a necessidade de monitoramento laboratorial contínuo para garantir segurança e eficácia.

2.3 Nitrito de sódio e doadores de NO

Estudos conduzidos por **Mack et al. (2008)** demonstraram que a infusão de nitrito de sódio atua como doador indireto de óxido nítrico (NO), promovendo vasodilatação e melhora do fluxo microvascular em pacientes com anemia falciforme. Os efeitos hemodinâmicos e analgésicos são observados de forma rápida, dentro das duas primeiras horas após a administração.

Tabela 3 – Efeitos do nitrito de sódio intravenoso na perfusão e dor

Parâmetro	Pré-tratamento	Pós-tratamento (30 min)	Pós-tratamento (2 h)	Valor de p
Fluxo sanguíneo (ml/min)	198 ± 20	240 ± 22	258 ± 25	< 0,001
Saturação O ₂ (%)	92,3 ± 2,5	95,4 ± 1,8	96,1 ± 1,7	< 0,01
Escore de dor (VAS 0–10)	7,0 ± 1,2	5,2 ± 1,1	3,8 ± 1,0	< 0,001

Fonte: Adaptado de Mack et al. (2008).

Observa-se aumento progressivo do fluxo sanguíneo e da saturação de oxigênio após a administração do nitrito de sódio, acompanhado de uma redução expressiva dos escores de dor. Esses achados reforçam a hipótese de que o nitrito de sódio atua como uma fonte alternativa de NO, com efeitos vasoprotetores e analgésicos durante as crises vaso-oclusivas.

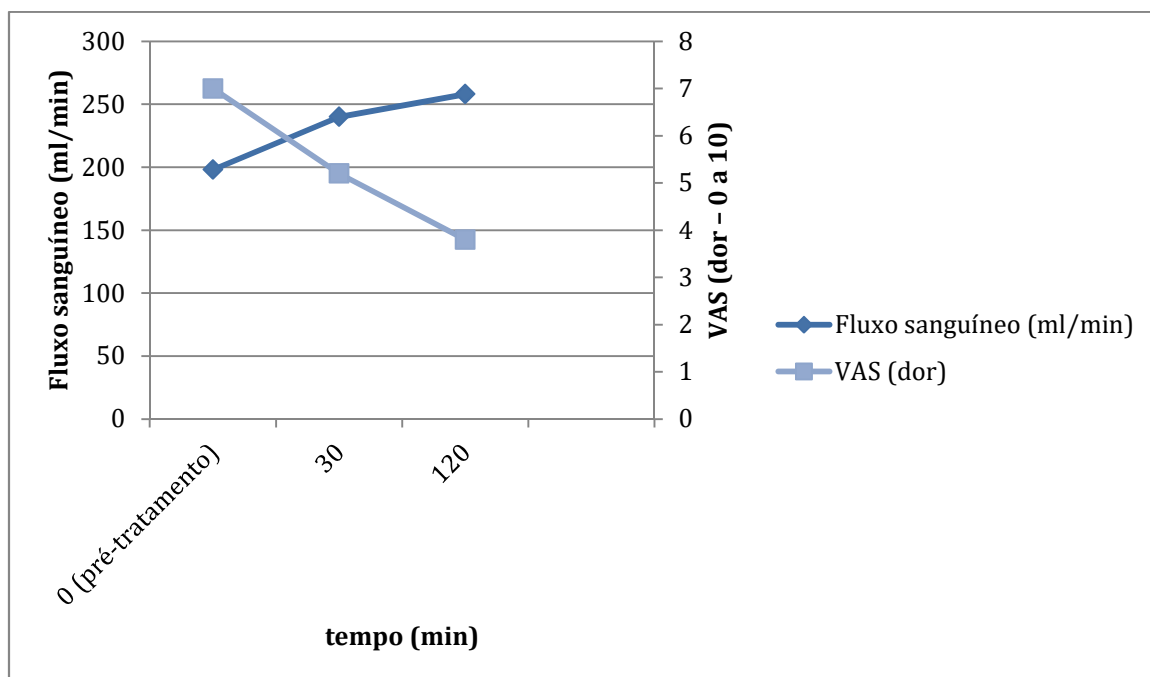


Figura 3 – Variação do fluxo sanguíneo e da intensidade da dor (VAS) após infusão intravenosa de nitrito de sódio

Fonte: Adaptado de Mack et al. (2008).

A Figura 3 evidencia a relação inversa entre o aumento do fluxo sanguíneo e a redução da dor ao longo do tempo. Observa-se elevação progressiva da perfusão (198 → 258 ml/min) acompanhada de redução significativa dos escores de dor (7,0 → 3,8), especialmente nas primeiras duas horas após a infusão. Esses achados reforçam o papel do nitrito de sódio como doador indireto de óxido nítrico, promovendo vasodilatação e alívio rápido da dor em crises vaso-oclusivas agudas.

Tabela 4 – Ativação da via do NO pela hidroxiureia e seus efeitos vasculares

Parâmetro	Antes	Após 3 meses de uso de hidroxiureia	Valor de p
Hemoglobina fetal (HbF, %)	5,8 ± 1,4	14,6 ± 3,2	< 0,001
Níveis plasmáticos de NO (µmol/L)	22 ± 5	41 ± 8	< 0,001
Incidência de crises/mês	2,4 ± 0,7	1,1 ± 0,5	< 0,01

Legenda: Aumento significativo da HbF e dos níveis plasmáticos de óxido nítrico após uso contínuo de hidroxiureia

Fonte: Adaptado de Cokic et al. (2003) e Santana et al. (2023).

Observa-se que o uso prolongado da hidroxiureia promoveu elevação expressiva da hemoglobina fetal e dos níveis circulantes de NO, indicando maior ativação da via endotelial e consequente redução na frequência das crises vaso-oclusivas. Esses achados corroboram o papel da droga como indutora de HbF e moduladora da biodisponibilidade do NO, contribuindo para a melhora clínica em pacientes com anemia falciforme.

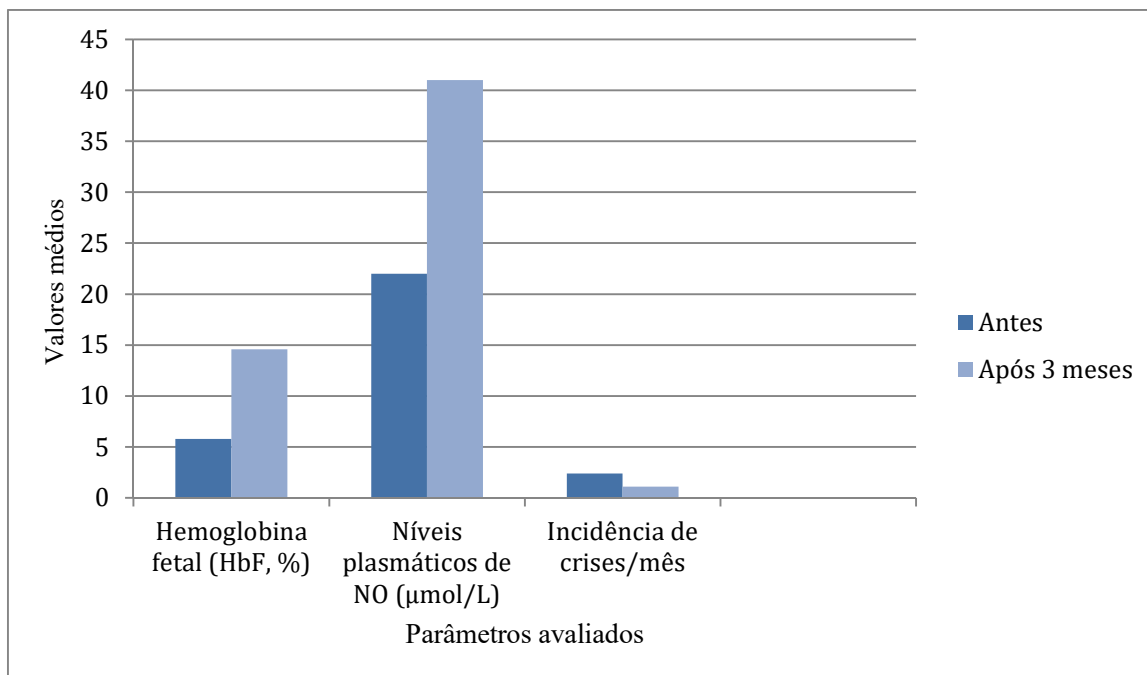


Figura 4 – Efeitos da hidroxiureia sobre a hemoglobina fetal (HbF), níveis plasmáticos de NO e incidência de crises em pacientes com anemia falciforme

Fonte: Adaptado de Cokic et al. (2003) e Santana et al. (2023).

A Figura 4 demonstra que o uso contínuo de hidroxiureia promove elevação significativa da hemoglobina fetal e dos níveis plasmáticos de óxido nítrico, acompanhada de redução na frequência mensal de crises vaso-oclusivas. Esses resultados reforçam o papel da hidroxiureia como moduladora da via do NO, contribuindo para a melhora clínica e hematológica em pacientes com anemia falciforme.

2.4 Hidroxiureia e via do NO

multifuncional no tratamento da anemia falciforme, atuando não apenas como indutora da produção de hemoglobina fetal (HbF), mas também como agente modulador da função endotelial. De acordo com **Santana et al. (2023)**, a hidroxiureia desempenha um papel. Evidências sugerem que o fármaco promove a ativação da via do óxido nítrico (NO), resultando em vasodilatação, redução da adesão celular e diminuição da inflamação vascular. Essa dupla ação — aumento dos níveis de HbF e ativação da sinalização mediada por NO — contribui para a redução da frequência

e da intensidade das crises dolorosas, além de melhorar a hemodinâmica e a integridade vascular dos pacientes.

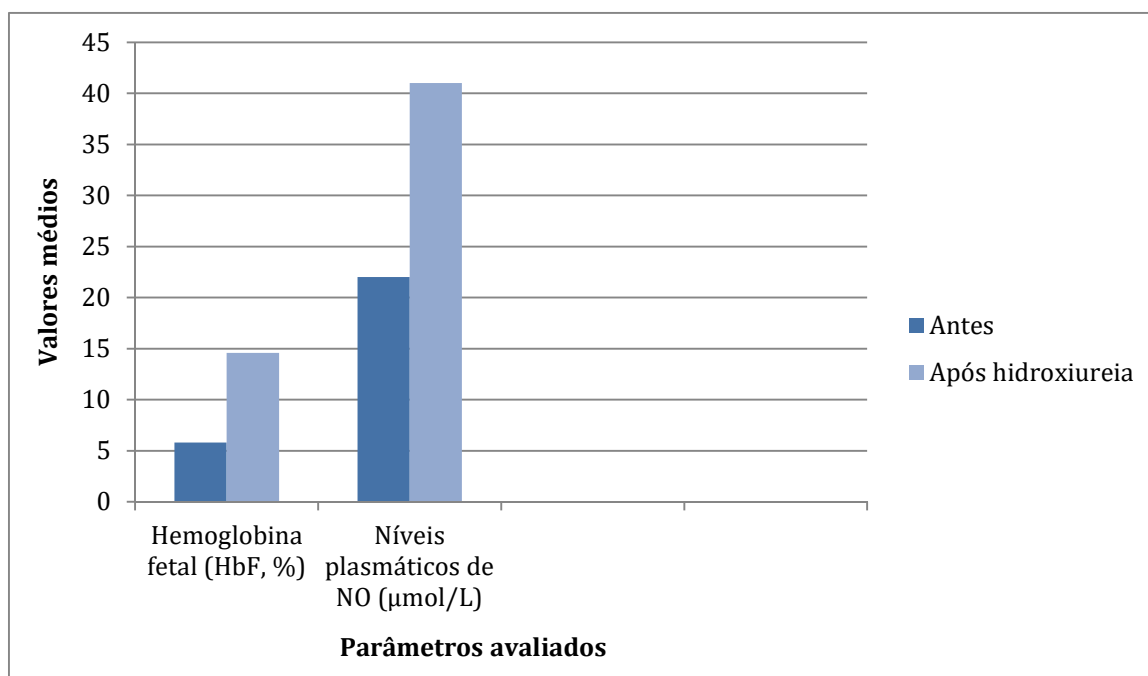


Figura 5 – Comparação antes e após o uso de hidroxiureia (HbF e NO)

Fonte: Adaptado de Santana et al. (2023).

A Figura 5 evidencia o aumento expressivo nos níveis de hemoglobina fetal (HbF) e de óxido nítrico (NO) após o tratamento com hidroxiureia, em comparação aos valores basais. Esse padrão indica ativação da via NO–GMPc e indução da produção de HbF, mecanismos que, em conjunto, estão associados à redução da frequência e da intensidade das crises dolorosas em indivíduos com doença falciforme. Esses achados corroboram o modelo proposto por **Cokic et al. (2003)**, no qual a hidroxiureia é capaz de elevar a biodisponibilidade de NO por meio da estimulação da enzima guanilato ciclase solúvel (GCs), elevando os níveis de GMPc e, conseqüentemente, promovendo efeitos vasoprotetores.

Tabela 4 – Mecanismos de ação da hidroxiureia e efeitos fisiológicos mediados pela via do NO

Mecanismo	Consequência direta	Impacto clínico
Hemoglobina livre no plasma	Sequestro de NO	Vasoconstrição e hipóxia
Liberação de arginase	Degradação de L-arginina	Redução da síntese de NO
Estresse oxidativo	Desacoplamento da NOS	Aumento da inflamação
Aderência endotelial	Obstrução capilar	Crises dolorosas intensas

Fonte: Adaptado de Santana et al. (2023).

A Tabela 4 resume os principais mecanismos fisiopatológicos relacionados à disfunção endotelial e à redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) em pacientes com anemia falciforme. Observa-se que a presença de hemoglobina livre no plasma, a liberação de arginase e o estresse oxidativo contribuem para o consumo ou degradação do NO, comprometendo a vasorreatividade e favorecendo episódios de vasoconstrição e hipóxia. Além disso, o aumento da adesão endotelial intensifica a obstrução capilar e a ocorrência de crises dolorosas. Esses mecanismos reforçam a importância da hidroxiureia como agente terapêutico capaz de restaurar parcialmente o equilíbrio da via do NO e reduzir as complicações vasculares associadas à doença.

2.5 Mecanismos de disfunção endotelial

O estudo conduzido por **Reiter et al. (2002)**, complementado pelas observações de **Cabrales et al. (2014)**, evidencia que a liberação de hemoglobina livre decorrente da hemólise intravascular contribui significativamente para a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO). Esse fenômeno ocorre porque a hemoglobina extracelular se liga ao NO e o neutraliza, impedindo sua ação como vasodilatador endógeno e resultando em vasoconstrição e aumento da reatividade vascular. Paralelamente, o estresse oxidativo associado à hemólise agrava esse processo, pois espécies reativas de oxigênio aceleram a degradação do NO e favorecem a disfunção endotelial.

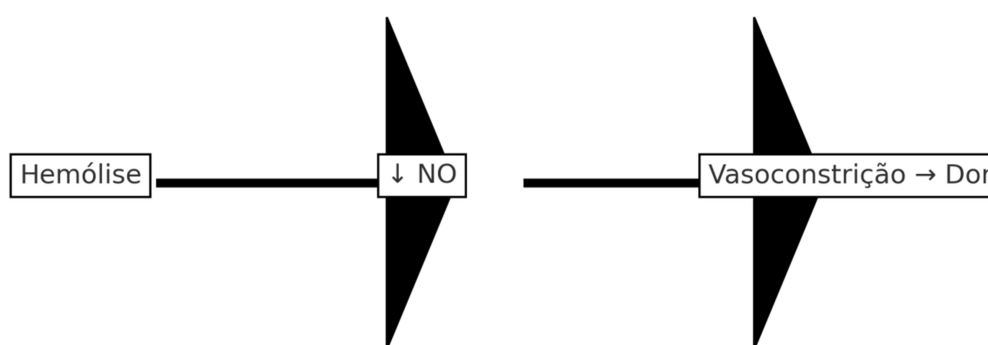


Figura 6 – Mecanismos de vasculopatia relacionados à disfunção endotelial na AF

Fonte: Cabrales et al. (2014).

A Figura 6 ilustra de forma esquemática os principais mecanismos envolvidos na disfunção endotelial associada à anemia falciforme. Observa-se que a hemólise intravascular leva à liberação de hemoglobina e arginase livres, resultando em sequestro do óxido nítrico (NO) e degradação da L-arginina, o que reduz a síntese endotelial de NO. Essa queda na biodisponibilidade do NO culmina em vasoconstrição, hipóxia tecidual e aumento da adesão celular, favorecendo a obstrução capilar e a ocorrência de crises vaso-oclusivas dolorosas.

DISCUSSÃO

Diante dos resultados desta revisão, constata-se que a **modulação da via do óxido nítrico (NO)** representa uma das estratégias terapêuticas mais promissoras para o manejo da dor em pacientes com anemia falciforme, embora os achados ainda sejam heterogêneos.

No ensaio clínico de **Gladwin et al. (2011)**, o uso de NO inalatório durante crises vaso-oclusivas não reduziu de forma significativa o tempo de resolução da dor, embora tenha sugerido tendência de menor consumo de opioides. Esses resultados reforçam a dificuldade em converter o efeito vasodilatador do NO em benefícios clínicos consistentes — possivelmente em razão da curta meia-vida da molécula, do momento de administração e da complexidade fisiopatológica da doença.

Por outro lado, estudos envolvendo **suplementação de L-arginina** demonstraram resultados mais consistentes. **Morris et al. (2013)** observaram aumento dos níveis plasmáticos de arginina e NO, associado à redução da

intensidade da dor e do uso de morfina. De modo semelhante, **Umar et al. (2021)** relataram que a administração oral de L-arginina durante crises agudas proporcionou resolução mais rápida da dor, menores escores na escala analógica visual e menor necessidade de opioides. Esses achados indicam que a **restauração endógena da síntese de NO** tende a ser mais eficaz do que sua administração direta, por ocorrer em condições fisiológicas que preservam o controle natural da vasodilatação.

Apesar desses avanços, **persistem limitações relevantes**. O número reduzido de participantes nos ensaios clínicos restringe a generalização dos resultados, e a heterogeneidade metodológica — em relação a doses, vias de administração, tempo de intervenção e critérios de avaliação da dor — dificulta comparações diretas entre os estudos.

Outro aspecto importante é que a **biodisponibilidade do NO** na anemia falciforme sofre influência de múltiplos fatores, como a hemólise crônica, o excesso de hemoglobina livre e o estresse oxidativo. Por essa razão, **intervenções isoladas** podem não ser suficientes para restaurar plenamente a função endotelial, sendo provável que abordagens futuras combinem **estratégias antioxidantes e moduladoras da via do NO**.

Dessa forma, embora a **suplementação de L-arginina** se destaque como a intervenção mais consistente até o momento, **são necessários ensaios clínicos multicêntricos**, com maior número de pacientes e protocolos padronizados, para confirmar sua eficácia e segurança em diferentes contextos clínicos.

Em síntese, os achados desta revisão reforçam que a via do óxido nítrico (NO) desempenha papel central na fisiopatologia e no controle da dor em pacientes com anemia falciforme. Apesar dos avanços terapêuticos, ainda há necessidade de estudos mais amplos e padronizados que confirmem a eficácia e segurança das estratégias que modulam essa via. Assim, os resultados aqui discutidos sustentam a relevância de novas abordagens que associem a restauração da biodisponibilidade do NO ao manejo clínico integral da doença, perspectiva que fundamenta as considerações apresentadas na conclusão deste trabalho.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados nesta revisão demonstram que a via do óxido nítrico (NO) exerce papel fundamental na fisiopatologia e no controle da dor em pacientes

com anemia falciforme. A suplementação com L-arginina e o uso de hidroxiureia mostraram-se as abordagens mais promissoras, por promoverem o aumento da biodisponibilidade de NO, a melhora da função endotelial e a redução da intensidade das crises dolorosas.

Apesar de o NO inalatório e o nitrito de sódio apresentarem efeitos fisiológicos favoráveis, os resultados clínicos permanecem inconsistentes, possivelmente devido à curta meia-vida do NO e à heterogeneidade metodológica dos ensaios. Esses achados reforçam a importância de estratégias que estimulem a produção endógena e sustentada de NO, em vez de sua simples administração direta.

Conclui-se, portanto, que a modulação da via do óxido nítrico representa um caminho terapêutico relevante e ainda em expansão para o manejo da dor na anemia falciforme. No entanto, há necessidade de novos estudos clínicos multicêntricos, com amostras amplas e protocolos padronizados, a fim de consolidar as evidências disponíveis e orientar a aplicação segura e eficaz dessas terapias na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- ADEWOYE, A. et al. **Association between nitric oxide, oxidative stress, eryptosis and microparticles in sickle cell anemia.** *Frontiers in Immunology*, v. 11, 551441, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.551441>.
- ASLAN, M. et al. **Oxygen radical inhibition of nitric oxide–dependent vascular function in sickle cell disease.** *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v. 98, n. 26, p. 15215-15220, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.221292098>.
- CABRALES, P. et al. **Nitrite capacity of red blood cells determines nitric oxide bioavailability.** *PLoS ONE*, v. 9, n. 7, e101626, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101626>.
- COKIC, V. P. et al. **Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by nitric oxide–dependent activation of soluble guanylyl cyclase.** *Journal of Clinical Investigation*, v. 111, n. 2, p. 231-239, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI17555>.
- GLADWIN, M. T. et al. **Inhaled nitric oxide for vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: a randomized controlled trial.** *JAMA*, v. 305, n. 9, p. 893-902, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.235>.
- MACK, A. K. et al. **Sodium nitrite promotes regional blood flow in patients with sickle cell disease: a phase I/II study.** *British Journal of Haematology*, v. 142, n. 6, p. 971-978, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07259.x>.
- MARTINO, M. et al. **Computational analysis of nitric oxide scavenging by sickle red blood cells.** *Journal of Applied Physiology*, v. 113, n. 2, p. 298-306, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01274.2011>.
- MORRIS, C. R. et al. **Arginine therapy: a novel strategy to induce nitric oxide production in sickle cell disease.** *Haematologica*, v. 98, n. 9, p. 1375-1382, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.086637>.
- REES, D. C. et al. **Intravenous arginine therapy for children with sickle cell disease: randomized trial (STArT).** *Haematologica*, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283151>.
- REITER, C. D. et al. **Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle cell disease.** *Nature Medicine*, v. 8, n. 12, p. 1383-1389, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1202-799>.
- SANTANA, S. S. et al. **Hydroxyurea does not reverse functional alterations in the nitric oxide pathway in sickle cell anemia.** *PLoS ONE*, v. 18, n. 11, e0292706, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292706>.
- UMAR, M. et al. **Oral L-arginine therapy for acute painful episodes in sickle cell disease: a randomized controlled trial.** *American Journal of Hematology*, v. 96, n. 3, p. E80-E83, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.26028>