

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

#### **FABRICIO DIAS ANTUNES**

TRIAGEM DE DOR NEUROPÁTICA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME: APLICAÇÃO DE APENAS UMA FERRAMENTA É SUFICIENTE?

ARACAJU 2019

#### **FABRICIO DIAS ANTUNES**

## TRIAGEM DE DOR NEUROPÁTICA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME: APLICAÇÃO DE APENAS UMA FERRAMENTA É SUFICIENTE?

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosana Cipolotti

ARACAJU 2019

### FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Antunes, Fabricio Dias

A636t

Triagem de dor neuropática em indivíduos com doença falciforme: aplicação de apenas uma ferramenta é suficiente? / Fabricio Dias Antunes ; orientadora Rosana Cipolotti. – Aracaju, 2019.

105 f.: il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2019.

1. Doença Falciforme. 2. Diagnóstico. 3. Dor Crônica. 4. Neuralgia. I. Cipolotti, Rosana, orient. II. Título.

CDU 61

CRB-5: SE-001850/O

#### **FABRICIO DIAS ANTUNES**

## TRIAGEM DE DOR NEUROPÁTICA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME: APLICAÇÃO DE APENAS UMA FERRAMENTA É SUFICIENTE?

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

	Aprovada em	<u>/</u>	/
	Orientadora: Prof <sup>a</sup> . Dr <sup>a</sup> . Rosana Cipolotti		
1ª Exaı	minadora: Prof <sup>a</sup> . Dr <sup>a</sup> . Vera Maria Silveira de Azevedo		
2ª	Examinadora: Prof <sup>a</sup> . Dr <sup>a</sup> . Simone Santana Viana		
3° Exa	aminador: Prof. Dr. Eduardo Luis de Aquino Neves		
4 <sup>a</sup> E	xaminadora: Prof <sup>a</sup> . Dr <sup>a</sup> . Larissa Resende Oliveira		

#### **RESUMO**

## Triagem de dor neuropática em indivíduos com doença falciforme: Aplicação de apenas uma ferramenta é suficiente?

Introdução: A doença falciforme é considerada uma das patologias hematológicas mais comuns em todo o mundo e é associada a diversas complicações agudas com tratamentos já bem estabelecidos. Por outro lado, condições dolorosas crônicas como a dor neuropática recebem bem menos atenção dos profissionais competentes e isso culmina no subdiagnóstico deste quadro. **Objetivos:** Identificar a melhor ferramenta para triagem de dor neuropática em pacientes com doença falciforme. Comparar quatro instrumentos de avaliação em dor neuropática: Neuropathic pain questionnaire (NPQ), Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN-4), Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) e painDetect Questionnaire (PDQ). Validar a ferramenta NPQ em língua portuguesa. Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico da dor neuropática nos pacientes com doença falciforme. Método: Antes de qualquer aplicação dos instrumentos de avaliação em dor neuropática foi necessária a tradução do questionário NPQ a ser validado para língua portuguesa respeitando rigorosamente os critérios estabelecidos na literatura. De um total de 554 pacientes com doença falciforme do ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, 103 pacientes estavam dentro dos critérios de inclusão (doença falciforme sintomática confirmada por eletroforese de hemoglobina, idade igual ou superior a 14 anos, ausência de crise álgica e de hemotransfusão no último mês e sem outra patologia orgânica diagnosticada anteriormente a este estudo) e responderam os instrumentos NPQ, DN-4, LANSS e PDQ num primeiro momento. Como previsto na metodologia de validação de instrumentos diagnósticos, um segundo momento correspondente a um ano depois foi necessário para aplicação do NPQ novamente. Dessa vez após considerar perdas advindas de ausência ao ambulatório ou não estar dentro dos critérios de inclusão, 41 pacientes, dentre os 103 citados acima, responderam o NPQ. Como o tamanho amostral calculado foi de 40 pacientes, o número de 41 pacientes obtidos no segundo tempo da pesquisa foi adequado. A partir daí, pôde-se fazer as devidas análises e comparações necessárias para cumprir os objetivos. Correlação de Pearson e Correlação de Spearman foram utilizados na comparação entre as ferramentas de avaliação ou na validação. As comparações entre grupos foram feitas através dos testes Qui-Quadrado/exato de Fisher ou testes t/Mann-Whitney. Resultados: A melhor forma de triagem de dor neuropática em indivíduos com doença falciforme é a combinação de ferramentas e não o uso delas isoladamente. DN-4, LANSS e PDQ juntos, ferramentas já validadas em português, detectaram o maior número de pacientes com dor neuropática dentre aqueles com doença falciforme com uma prevalência de 50,4%. A comparação entre os instrumentos dessa pesquisa com o propósito de medição da similaridade entre eles demonstrou uma baixa equivalência e isso reforça a teoria de que é necessária mais de uma ferramenta de detecção de dor neuropática com o objetivo de evitar perdas desnecessárias de pacientes falso-negativos. Não houve homogeneidade e estabilidade com o instrumento NPQ na língua portuguesa neste grupo de pacientes com doença falciforme, impossibilitando a validação desta ferramenta no trabalho. O perfil clínico e epidemiológico deste grupo com dor neuropática é normalmente constituído de pessoas mais velhas com alterações sensoriais bem características, distribuído de forma homogênea por sexo, com dor de localização principalmente lombar e sem abordagem terapêutica até o momento.

Descritores: Doença Falciforme. Diagnóstico. Dor Crônica. Neuralgia.

#### **SUMMARY**

## Screening of neuropathic pain in individuals with sickle cell disease: Applying of only one tool is sufficient?

**Introduction:** Sickle cell disease is one of the most common haematological pathologies worldwide and is associated with several acute complications with well-stabilized therapy. On the other hand, conditions are painful as a neuropathic pain. **Objectives:** To identify the best tool for neuropathic pain's screening in patients with sickle cell disease. To compare neuropathic pain assessment instruments: Neuropathic pain questionnaire (NPQ), Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN-4), Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) e painDetect Questionnaire (PDQ). To validate the NPQ tool in Portuguese. To characterize the clinical and epidemiological profile of neuropathic pain in patients with sickle cell disease. Method: Before using any tool to detect neuropathic pain, a translation of the NPQ was requested for portuguese language closely related to the criteria established in the literature. Out of a total of 554 patients with sickle cell disease at the outpatient clinic of the University Hospital of the Federal University of Sergipe, 103 patients attended the criteria for dismissal (Symptomatic Sickle cell disease confirmed by hemoglobin electrophoresis, age equal to or greater than 14 years, absence of pain crisis and hemotransfusion in the last month, and no other organic pathology diagnosed prior to this study) and they answered all the tools at first moment. As a methodology for the validation of diagnostic tools, a second moment corresponding to one year was necessary for the application of NPQ again. This time, after considering losses due to absence from the outpatient clinic or not meeting the inclusion criteria, 41 patients, out of 103 cited above, answered the NPQ. As the sample size calculated was 40 patients, the number of 41 patients obtained in the second time of the research was adequate. So the analyzes and comparisons could be made to achieve the objectives. Pearson correlation and Spearman correlation were used in the comparison between the evaluation tools or in the validation. Comparisons between groups were done using Chi-Square/Fisher's exact test or t test/Mann-Whitney. Results: The best way to screen for neuropathic pain in individuals with sickle cell disease is the combination of tools rather than their use alone. DN-4, LANSS and PDQ together, tools already validated in Portuguese, detected the highest number of patients with neuropathic pain among those with sickle cell disease with a prevalence of 50.4%. The comparison between instruments of this research with the purpose of measuring the similarity between them demonstrated a low equivalence and this reinforces the theory that more than one neuropathic pain detection tool is necessary in order to avoid unnecessary losses of false negative patients. There was no homogeneity and stability with the NPQ instrument in the portuguese language in this group of patients with sickle cell disease, making it impossible to validate the NPQ tool. The clinical and epidemiological profile of this group with neuropathic pain usually consists of older people with very characteristic sensorial alterations, distributed homogeneously by sex, with localized pain mainly lumbar and without therapeutic approach until the moment.

Keywords: Sickle Cell Disease. Diagnosis. Chronic pain. Neuralgia.

#### LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1	Classificação simplificada da Dor	48
Tabela 1	Prevalência de Dor Neuropática em pacientes com Doença Falciforme	
	detectada por cada instrumento (NPQ, DN-4, LANSS e PDQ) e suas	
	possíveis associações	60
Tabela 2	Coeficiente de Correlação de Pearson nas comparações em pares das	
	ferramentas NPQ, DN-4, LANSS e PDQ aplicadas nos Pacientes com	
	Doença Falciforme	61
Tabela 3	Correlação de Spearman na comparação da ferramenta NPQ com os	
	instrumentos DN-4, LANSS e PDQ aplicados nos Pacientes com Doença	
	Falciforme	61
Tabela 4	Coeficiente de correlação intraclasse de Pearson (CCI) para pares repetidos na	
	avaliação da confiabilidade da ferramenta NPQ aplicada nos Pacientes com	
	Doença Falciforme em dois momentos (NPQ1 e NPQ2) com intervalo de $01\ \mathrm{ano}\ .$	62
Tabela 5	Média de Idade nos grupos com e sem Dor neuropática após aplicação dos	
	instrumentos NPQ, DN-4, LANSS e PDQ em Pacientes com Doença	
	Falciforme	62
Tabela 6	Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Doença Falciforme	
	avaliados para Dor Neuropática pelos instrumentos NPQ, DN-4, LANSS e	
	PDQ	63
Tabela 7	Percentual de localização da dor neuropática por região do corpo em	
	pacientes com Doença Falciforme de acordo com os instrumentos NPQ,	
	DN-4, LANSS e PDQ	64
Tabela 8	Comparação entre as proporções de alterações sensoriais identificadas pelo	
	mini-exame físico da ferramenta DN-4 e a pontuação final correspondente	
	ou não à dor neuropática	64
Tabela 9	Comparação entre as proporções de alterações sensoriais identificadas pelo	
	mini-exame físico da ferramenta LANSS e a pontuação final	
	correspondente ou não à dor neuropática	64

#### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ab Valor absoluto

AINEs Antiinflamatórios não esteróides

CEP-UFS Comitê de ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da

Universidade Federal de Sergipe

DN Dor neuropática

DN-4 Douleur Neuropathique en 4 Questions

DP Desvio padrão Hb Hemoglobina

HbA Hemoglobina Adulta

HbC Hemoglobina C HbE Hemoglobina E

HbF Hemoglobina Fetal

HbS Hemoglobina S

HbSD-Punjab Hemoglobinopatia SD-Punjab

HbSβ-talassemia Hemoglobinopatia Sβ-talassemia

IASP International Association for the Study of Pain

IC Intervalo de Confiança

IL-1 Interleucina 1IL-6 Interleucina 6IL-8 Interleucina 8

LANSS Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

LEA Limiar de sensação ao estímulo da agulha

n Número total de pacientes

NPQ Neuropathic Pain Questionnaire

NPQ1 Primeira aplicação do questionário NPQ
NPQ2 Segunda aplicação do questionário NPQ

OMS Organização Mundial da Saúde

p Nível de significância estatística

PDQ painDETECT Questionnaire

QSTs Testes sensoriais quantitativos

r Correlação de *Pearson* 

RM Ressonância Magnética

rs Correlação de *Spearman* 

SC ou HbSC Hemoglobinopatia SC

SS ou HbSS Hemoglobinopatia SS

StEP Standardized Evaluate of Pain

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- $\alpha$  Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$ 

 $\alpha \hspace{1cm} alfa$ 

 $\beta$  beta

γ gama

 $\delta \hspace{1cm} \text{delta}$ 

### SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
3	OBJETIVOS	53
3.1	Objetivo Geral	53
3.2	Objetivos específicos	53
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	54
4.1	Casuística	54
4.2	Métodos	54
5	RESULTADOS	60
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÃO	72
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
9	APÊNDICES	92
9.1	Apêndice A (TCLE)	92
9.2	Apêndice B (Folha de rosto dos instrumentos de avaliação)	93
10	ANEXOS	94
10.1	Anexo A (NPQ)	94
10.2	Anexo B (DN-4)	96
10.3	Anexo C (LANSS)	97
10.4	Anexo D (PDQ)	99
10.5	Anexo E (Considerações Éticas)	101
11	ARTIGOS (Front pages dos artigos publicados e aceites das revistas)	102

#### 1. INTRODUÇÃO

Dentre as doenças genéticas mais frequentes na população humana, as hemoglobinopatias são consideradas um problema de saúde pública tamanha sua prevalência e importância (AZAR & WONG, 2017). A Doença Falciforme é a hemoglobinopatia mais comum e a doença hematológica hereditária mais diagnosticada em humanos. Ela requer uma abordagem multidisciplinar em termos de diagnóstico e tratamento, dado o seu impacto físico, psicológico e socioeconômico na vida destes indivíduos portadores (TSHILOLO; TOMLINSON; WILLIANS et al., 2018). Infelizmente, os países mais impactados pela doença falciforme têm uma grande escassez no aspecto diagnóstico e terapêutico, o que contribui para as altas taxas de morbimortalidade (KOHNE, 2011). No Brasil, A doença falciforme é a hemoglobinopatia mais prevalente nas suas mais diversas formas (DOVER; PLATT, 1998). Dentre os fatores que contribuem para piora da qualidade de vida dos indivíduos com doença falciforme está a dor que pode se tornar incapacitante e nestes casos o sistema de saúde deveria estar apto a desenvolver estratégias de tratamento (DARBARI; ONYEKWERE; NOURAIE et al., 2012; GLASS; BRENNAN; WANG et al., 2013; SMITH; PENBERTHY; BOVBJERG et al., 2008).

A International Association for the Study of Pain (IASP) define dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a real ou potencial danos nos tecidos", que na maioria das vezes se resolve rapidamente, mas pode se tornar crônica, apesar de remoção do estímulo e a aparente cura do organismo (IASP apud KOPF; PATEL, 2010). O quadro álgico agudo que os portadores de doença falciforme apresenta é a complicação mais associada e a principal responsável pelos atendimentos hospitalares, necessitando das mais diversas medicações analgésicas de potências e tipos diferentes (DOVER; PLATT, 1998; TSHILOLO; TOMLINSON; WILLIANS et al., 2018). A apresentação desses episódios dolorosos é heterogênea refletindo interações genéticas, ambientais e sociais (ADEGBOLA, 2011; TSHILOLO; TOMLINSON; WILLIANS et al., 2018).

Por ser um quadro bastante prevalente e recorrente em indivíduos com doença falciforme, a dor é uma das abordagens primárias nesses indivíduos (NOTTAGE; HANKINS; FAUGHNAN et al., 2016). E isso pode ser justificado por um mecanismo etiológico ainda parcialmente compreendido. Os pesquisadores têm mostrado associações da dor com diversos fatores, tais como genótipo, idade, e severidade da doença, mas ainda não contribui completamente no estabelecimento de um diagnóstico adequado, seja no tipo ou intensidade do quadro álgico, o que culmina num tratamento ainda pouco eficaz. Além disso, há especificamente a dor neuropática em pacientes com doença falciforme que é um tema ainda

mais obscuro que os quadros álgicos agudos e precisa de uma atenção bastante criteriosa e peculiar principalmente em termos de diagnóstico (MCCLISH; SMITH; DAHMAN et al., 2009; NOTTAGE; HANKINS; FAUGHNAN et al., 2016; SMITH; PENBERTHY; BOVBJERG et al., 2008). A dor neuropática ainda é um grande desafio neurológico (TRUINI; CRUCCU, 2016). E acredita-se que 20% dos pacientes com doença falciforme iniciarão um quadro deste em algum momento da vida, sendo mais prevalente em mulheres e pessoas mais velhas (ANTUNES et al., 2017; BRANDOW et al., 2015; BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014).

A dor neuropática é motivo de sofrimento e incapacidade para muitos pacientes, sendo que os seus sintomas, mecanismos e tratamento a distinguem da dor aguda. E na doença falciforme, esse tipo de dor crônica tem recebido pouca atenção dos profissionais que assistem esses pacientes. A partir disto, justifica-se investigar a melhor forma de diagnosticar dor neuropática nos indivíduos com doença falciforme, pois promoverá um acesso ao arsenal terapêutico mais precocemente, reduzindo a sintomatologia desse quadro.

#### 2. REVISÃO DA LITERATURA

#### 2.1. Hemoglobinas

A hemoglobina é uma proteína conjugada, presente nas hemácias, cuja principal função é transportar oxigênio dos pulmões para tecidos periféricos, e gás carbônico destes tecidos, para os pulmões. A hemoglobina livre é metabolizada e excretada pelos rins em minutos e quando presentes nas hemácias possuem expectativa de vida de 120 dias (TEIXEIRA, 2014). A estrutura de uma hemoglobina é constituída de quatro cadeias polipeptídicas e um grupo heme ligado a cada uma dessas cadeias. Esse grupo de quatro cadeias polipeptídicas, que se juntam através de ligações covalentes, é chamado de globina (TORRES, 2016).

Existem seis tipos de globina: alfa, beta, gama, delta, épsilon e zeta. Os genes responsáveis pela codificação destas cadeias estão localizados nos braços curtos dos cromossomos 11 e 16. As hemoglobinas normais são diferenciadas pela sua globina, sendo constituídas de duas cadeias alfa e duas cadeias não-alfa. A síntese dessas cadeias varia no decorrer da vida pré e pós-natal. As globinas do período embrionário são a Gower I, Gower II e Portland. Estas globinas permanecem até a décima segunda semana de gestação (WAGNER, 2002). A hemoglobina fetal (HbF) começa a ser sintetizada a partir da oitava semana de gestação, ela apresenta maior afinidade pelo oxigênio, favorecendo a captação de oxigênio da circulação materna, e função protetora, visto que nos pacientes com anemia falciforme, a HbF é capaz de diluir a hemoglobina S (HbS) no meio intracelular e impedir sua polimerização, protegendo os lactentes dos efeitos deletérios da HbS até o primeiro ano de vida, quando seus níveis se reduzem (DE SOUSA; SILVA, 2017). Entre a décima segunda e trigésima quinta semana, a síntese dessa globina reduz. No período de nascimento, a hemoglobina adulta (HbA) corresponde a 10% da hemoglobina total, posteriormente, há o predomínio desse tipo de hemoglobina. A HbA é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias beta (WAGNER, 2002).

Na molécula de HbA, o ambiente interno é apolar, possibilitando a ligação do oxigênio sem que ocorra a oxidação do grupo heme. Já o ambiente externo é polar, conferindo solubilidade e impedindo interações intermoleculares, assim, os tetrâmeros dentro da hemácia não interagem uns com os outros. Normalmente, esta conformação permite que as hemácias tenham capacidade de se deformar para atravessar a circulação e carrear oxigênio para os tecidos, no entanto, algumas hemoglobinopatias permitem interações entre as hemoglobinas, dificultando o processo de oxigenação dos tecidos do corpo (SONATI; COSTA, 2008).

#### 2.2 Desordens Eritrocitárias

As hemoglobinopatias referem-se ao grupo de desordens hereditárias relacionadas à síntese das cadeias globulínicas da hemoglobina (Hb). O termo é usado para incluir tanto as patologias com síntese reduzida ou total ausência de uma das subunidades de globina (síndromes talassêmicas) quanto as desordens em que há a produção de uma das subunidades de globina estruturalmente anormal (hemoglobinas variantes) e consequentemente uma molécula de hemoglobina estruturalmente anômala. Entretanto, dentro destes dois grupos, as cadeias globulínicas alfa e beta ( $\alpha$  e  $\beta$ ) mutantes podem agrupar-se de modo a formar fenótipos clínicos característicos, organizados em cinco categorias: as síndromes talassêmicas  $\alpha$  e  $\beta$ , as síndromes falciformes, as hemoglobinas instáveis (anemias hemolíticas congênitas com corpos de Heinz), as hemoglobinas com alta afinidade pelo oxigênio (resultando em eritrocitose), as hemoglobinas com baixa afinidade pelo oxigênio e as metahemoglobinas cursando com cianose (BAIN, 2011; FORGET; BUNN, 2013).

As desordens da hemoglobina constituem-se nas doenças monogênicas mais comuns no mundo. Estudos mostram que entre 300.000 e 400.000 crianças nascem com alguma hemoglobinopatia grave a cada ano, em sua maioria em países com baixa a média renda. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 270 milhões de indivíduos em todo o mundo são detentores de genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais. (WEATHERALL; CLEGG, 2001; WILLIAMS; WEATHERALL, 2012). Estudos realizados em populações brasileiras revelaram a possibilidade de que existem hoje no Brasil aproximadamente dez milhões de pessoas portadoras de hemoglobinas anormais, e que anualmente nasçam cerca de três mil pessoas com a forma homozigota (BACKES, 2005; SILVA; YAMAGUCHI, 2007; VIANA-BARACIOLI, 2001).

As altas frequências dessas patologias encontradas na população mundial se devem a uma série de fatores. Segundo a teoria proposta inicialmente por Haldane, algumas doenças, sobretudo as de etiologia infecciosa, têm conferido a seus portadores vantagens biológicas contra diversas forças do meio (HALDANE, 1992). Confirmada poucos anos mais tarde para o caso específico das hemoglobinopatias, as hemoglobinas variantes parecem conferir proteção contra as formas graves da infecção pelo agente da malária (gênero *Plasmodium*), menor contagem tecidual de parasitas e menor mortalidade ao portador heterozigótico, sendo mantidas na população devido a mecanismos de seleção natural (ALLISON, 1954; SERJEANT, 2013). Há também importância da elevada taxa de casamentos consanguíneos em diversos países onde existe grande número de portadores; a melhoria dos serviços de

saúde e das condições nutricionais das populações mais pobres que têm levado a sobrevivência de crianças afetadas por estas condições permitindo diagnóstico, tratamento e acompanhamento devidos (WILLIAMS; WEATHERALL, 2012).

As hemoglobinopatias e as talassemias são tipos de anemias hereditárias. As talassemias são resultado de uma síntese deficiente de uma ou mais cadeias polipeptídicas das hemoglobinas humanas normais, são decorrentes de alterações quantitativas (YAMAGUCHI, et al., 2012). A talassemia do tipo beta é mais prevalente nas regiões sul e sudeste do Brasil, tendo alta frequência em descendentes europeus. As hemoglobinopatias são resultantes de alterações qualitativas nos genes codificadores de cada tipo de polipeptídio de globina. Quando uma base nitrogenada é substituída por outra diferente, ocorre formação de hemoglobinas com variações polimórficas, com padrões bioquímicos alterados. Essas hemoglobinas são caracterizadas como variantes. Na maioria dos casos, a alteração ocorre nas cadeias globínicas  $\beta$ , mas também podem ocorrer em cadeias  $\alpha$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  (YAMAGUCHI et al., 2012).

As hemoglobinopatias apresentam um padrão de herança autossômico recessivo e são patologias frequentes em seres humanos. No Brasil, houve intensa miscigenação da população, decorrente de fluxos imigratórios, e diferente distribuição étnica nas diversas regiões do país, em vista disso a frequência de hemoglobinopatias é bastante variável, sendo influenciada por fatores ecológicos e raciais (YAMAGUCHI et al., 2012). Já foram descritas mais de 1200 mutações que caracterizam tipos diferentes de hemoglobinopatias, embora nem todas expressem significado clínico no portador. Mais de 700 hemoglobinas variantes foram identificadas, mas apenas três (hemoglobinas S, C e E) atingem altas frequências (WEATHERALL; CLEGG, 2001; WILLIAMS; WEATHERALL, 2012). As mais frequentes no Brasil são as variantes estruturais para hemoglobinas S e C (HbC), ambas de origem africana (LEONELI et al., 2000).

Indivíduos com hemoglobinopatias podem apresentar diferentes combinações de hemoglobinas anormais em seu patrimônio genético, levando a manifestações clínicas que variam de imperceptíveis a letais (LEONELI et al., 2000). Por conta de seu caráter autossômico recessivo, os portadores heterozigóticos de HbC e HbS não apresentam manifestações clínicas nem anemia, mas o diagnóstico desta condição é fundamental para fins de aconselhamento genético, pois casamentos entre portadores heterozigóticos podem gerar homozigóticos (HbSS) ou indivíduos duplo heterozigóticos (HbSC). Indivíduos homozigotos da HbS desenvolvem anemia falciforme, um tipo de anemia hemolítica crônica. As manifestações clínicas são decorrentes de crises consecutivas de falcização que geram

irreversibilidade e destruição de hemácias. Essas hemácias anômalas, chamadas de hemácias falcizadas, se acumulam e ocluem a luz de vasos, culminando em hipóxia dos tecidos. Assim, ocorre lesão tecidual, isquemia, infarto, necrose e dor. Os indivíduos portadores de homozigose para a HbC apresentam um quadro clínico diferente. Além da hemólise crônica, ocorre também hepatoesplenomegalia, desconforto abdominal, cansaço e fraqueza devido à anemia crônica (YAMAGUCHI et al., 2012).

A detecção de portadores de hemoglobinopatias se faz necessária para que seja possível desenvolver tratamento precoce, melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade. Esta ocorre em razão de frequentes infecções graves, decorrentes de alteração da atividade fagocitária, sobretudo em crianças com hiperesplenismo funcional; oclusão de vasos que dificultam a chegada de leucócitos na área isquêmica; deficiência na opsonização, em que há alteração na fixação da partícula C3 do sistema complemento; e deficiência na granulação de leucócitos polimorfonucleares. Os locais mais comuns de infecção são: pulmões, sistema nervoso central, ossos, articulações, sistema urinário e genital (DA SILVA; YAMAGUCHI, 2008).

Por conta dessas consequências, o Ministério da Saúde instituiu a Portaria nº 822/01, de 6 de junho de 2001. A partir dessa data, as hemoglobinopatias passaram a ser triadas no Teste Biológico, popularmente chamado de Teste do Pezinho, no Programa Nacional de Triagem Neonatal. A inclusão dessa triagem representa o reconhecimento da importância das hemoglobinopatias como um problema de saúde pública, favorecendo a prevenção e o controle dessa patologia (YAMAGUCHI et al., 2012).

As crianças que participam do teste biológico e que apresentam alguma hemoglobinopatia seguem um rigoroso protocolo que inclui o aconselhamento genético. O aconselhamento genético é parte de um programa de prevenção que acompanha os indivíduos portadores e suas famílias. Os indivíduos são conscientizados da patologia, do tratamento, do prognóstico e dos riscos genéticos, isto é, risco de recorrência na prole ou na irmandade (ORLANDO et al., 2000). O aconselhamento também é importante porque informa indivíduos heterozigotos, que não apresentam manifestação clínica, de sua condição e que podem, no futuro, tornar-se doadores de sangue. As bolsas de sangue de portadores heterozigóticos da HbS devem ser sinalizadas, apresentando essa informação no rótulo. Não devem ser utilizadas em pacientes com hemoglobinopatias por conta do potencial de falcização do receptor; nem em pacientes com acidose grave, hipóxia grave, recém-nascidos ou transfusão intrauterina, por conta da baixa capacidade do sangue de transportar oxigênio para as regiões carentes, também existe o risco de ocorrerem alterações do produto

hemoterápico durante o processamento e estocagem (VIVAS; REBOUÇAS; FABBRO et al., 2006).

A HbS é resultado de uma mutação no gene da globina beta, onde ocorre a substituição de ácido glutâmico pelo aminoácido valina, o que resulta numa alteração na estrutura da hemoglobina, sofrendo polimerização quando na forma desoxigenada com deformação e enrijecimento da membrana da hemácia, fenômeno denominado falcização. Cruz Jobim, no Rio de Janeiro em 1835, foi o primeiro a descrever a patologia causada pela presença da HbS no Brasil. A hereditariedade da doença foi descrita por Jessé Accioly em 1947 na Bahia (MOREIRA, 2000).

A HbC também surge a partir da mutação no gene da globina β, desta vez por meio da substituição do ácido glutâmico pela lisina. Esta mutação também provoca uma alteração na estrutura da hemoglobina, mostrando tendência aumentada à desidratação intracelular e formação de cristais intracelulares (NAGEL; FABRY; STEINBERG, 2003).

Os portadores do estado heterozigoto para a HbS, isto é, apenas um único gene afetado, são chamados de Traço Falciforme e Traço C quando portam o gene único para a HbC (ALLISON, 1954; NAGEL; FABRY; STEINBERG, 2003).

A hemoglobina E (HbE) é a hemoglobina variante mais comumente encontrada globalmente. É inócua tanto em seu estado heterozigótico quanto homozigótico, porém pode interagir com β-talassemia para produzir uma condição chamada HbEβ-talassemia, que é extremamente comum e tem se apresentado como problema de saúde cada vez mais importante em muitas partes da Ásia (WEATHERALL; CLEGG, 2001).

O diagnóstico das hemoglobinopatias na prática de rotina envolve contagem de hemácias com índices dos eritrócitos e testes de análise da hemoglobina como a eletroforese de hemoglobinas e/ou cromatografia (KOHNE, 2011).

Juntamente com a beta-talassemia, as hemoglobinopatias S e C representam problema de saúde pública no Brasil. A prevalência destas afecções na população é de 5%, 6% e 1%, respectivamente. As hemoglobinopatias S e C apresentam frequência elevada na população afrodescendente, sobretudo na região Nordeste do país (SILVA; RAMALHO; CASSORLA, 1993). A beta-talassemia é encontrada com maior frequência nos descendentes de europeus, principalmente aqueles oriundos da região do mediterrâneo, sendo mais encontrada nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (VALER; DODORICO; FERREIRA, 2012; VIVAS; REBOUÇAS; FABBRO et al., 2006).

#### 2.2.1 Distúrbios da síntese do Heme

A anemia sideroblástica é um grupo raro de distúrbios que leva à anemia microcítica por diminuição da produção de unidades heme normais e está associada a níveis séricos de ferro e transferrina elevados devido à diminuição da utilização de ferro e aumento da absorção (CAMASCHELLA, 2008). Com o tempo, a ferritina sérica também pode aumentar. O Ferro pode acumular nos tecidos hepático e cardíaco. O diagnóstico de anemia sideroblástica depende da avaliação da medula óssea onde se encontram sideroblastos em anel (CAMASCHELLA, 2008).

#### 2.2.1.1 Produção Reduzida de Globina

A Hemoglobina de um adulto normal compreende 2 cadeias de alfa-globina e 2 cadeias de beta-globina. Esse tetrâmero é reconhecido como HbA. Variações nas diversas cadeias de globina levam a moléculas de Hb alternativas. Uma única substituição de aminoácidos (a valina por ácido glutâmico) na cadeia beta-globina resulta em HbS (FORGET; BUNN, 2013). Se a mutação ocorre em ambas cadeias beta, desenvolve-se HbSS. (FORGET; BUNN, 2013). Se a mutação autossômica recessiva é expressa em apenas 1 cadeia de betaglobina, o traco falciforme está presente, o que tem significativamente menos implicações do que HbSS. Uma única substituição de aminoácidos (a lisina por ácido glutâmico) na cadeia beta-globina resulta em HbC. Embora o traço de HbC seja relativamente benigno, produzindo anemia hemolítica leve e esplenomegalia, uma combinação de HbC e HbS (HbSC) imita uma forma mais leve de doença falciforme associada a doença potencialmente grave (PECKER; SCHAEFER; LUCHTMAN-JONES, 2017). Quando pacientes com HbSS e HbSC encontram hipotermia, desidratação, hipóxia, acidose, vasoconstrição, estase venosa, infecção e estresse fisiológico, moléculas de HbS anormais polimerizam e causam falcização anormal de indivíduos. As células de forma anormal aderem umas às outras e ao endotélio vascular resultando em crises vaso-oclusivas (KHURMI; GORLIN; MISRA, 2017; WARE, 2017). Os múltiplos sistemas de órgãos são afetados pela falcização dos glóbulos vermelhos, levando a hipertrofia, cardiomiopatia, hipertensão pulmonar, Doença Pulmonar restritiva ou obstrutiva, acidente vascular cerebral, neuropatia, insuficiência renal, disfunção hepática, infarto, anemia hemolítica, osteomielite e necrose avascular (KHURMI; GORLIN; MISRA, 2017). A síndrome torácica aguda é o resultado de episódios vaso-oclusivos e está associada ao aumento da mortalidade na doença falciforme (VICHINSKY; NEUMAYR; EARLES, 2000). O tratamento de crises vaso-oclusivas requer reversão de fatores desencadeantes e controle da dor, contudo o tratamento é focado na otimização da oxigenação e ventilação, suporte da

circulação e restauração da conformação normal dos glóbulos vermelhos (KHURMI; GORLIN; MISRA, 2017). O tratamento crônico da doença falciforme com hidroxiuréia melhora a morbidade de crises vaso-oclusivas, e diminui a mortalidade em pacientes com doença falciforme. Hidroxiureia estimula a produção de Hb fetal e aumenta a liberação de células endógenas de óxido nítrico (KHURMI; GORLIN; MISRA, 2017).

As síndromes talassêmicas são um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por diminuição ou ausência da subunidade globina. A alfa-talassemia é resultado de deleções do gene da alfa-globina e a beta-talassemia geralmente resulta de mutações pontuais da beta-globina, o que leva à produção variável de subunidades normais de beta-globina (FORGET; BUNN, 2013). Para pacientes que possuem um padrão de herança heterozigótica (beta-talassemia menor), uma anemia hemolítica leve irá se desenvolver. Para os pacientes homozigotos, um quadro mais grave de anemia hemolítica dependente de transfusão irá se manifestar. Devido à variedade molecular de mutações encontradas na beta-talassemia, existe uma forma intermediária que resulta em uma anemia grave do que na beta-talassemia menor, mas não requer transfusão crônica, ao contrário da beta-talassemia maior (FORGET; BUNN, 2013). Os pacientes com beta-talassemia também podem herdar o gene falciforme HbS, resultando em expressão fenotípica variável dependendo da quantidade de produção de Hb pelo gene da beta-talassemia (FORGET; BUNN, 2013).

#### 2.2.2 Doença falciforme

O termo doença falciforme se refere ao estado homozigótico para a hemoglobina S e às duplas heterozigozes como a associação da hemoglobina S e C, associação da hemoglobina S e E e a associação entre hemoglobina S e talassemias. É caracterizada pela presença de anemia hemolítica crônica, presença de hemácias falciformes, policromasia, pontilhado basófilo e eritroblastos circulantes. Já o traço falciforme é caracterizado pela associação de hemoglobina A e S. A HbS provoca uma distorção nos eritrócitos, dando-lhes uma forma de foice (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A doença falciforme tem sua origem no continente africano e é considerada uma das patologias hematológicas mais comum em todo o mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Segundo a Organização Mundial da saúde, nascem mais de duzentos mil neonatos com doença falciforme por ano na África, mais de quarenta mil no sudeste da Ásia e quase quinze mil nas Américas (PIEL, 2016). Estima-se que no Brasil nascem, anualmente, cerca de 3000 crianças com anemia falciforme e as maiores incidências dessa patologia concentram-se nas regiões Nordeste e Sudeste, sendo mais comum na população negra e seus descendentes (CAMPELO et al., 2018). A expressão doença

falciforme é usada para todos os diferentes genótipos que se manifestam com as características da síndrome falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). A mutação da doença falciforme ocorre no sexto Códon do Gene da beta-globina onde a adenina é substituída por timina. Esta permuta de aminoácidos confere um impacto significativo na estabilidade da molécula de hemoglobina resultando numa hemoglobina completamente diferente (PIEL, 2016). O quadro clínico da doença falciforme começa, geralmente, a partir dos seis meses de idade. Os sinais e sintomas são constituídos por dor aguda, úlceras nos membros inferiores, icterícia, palidez e fadiga (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Além do estado homozigótico, a HbS pode combinar-se com outras hemoglobinas anormais gerando estados heterozigóticos compostos também sintomáticos como a HbSC, hemoglobinopatia SD-Punjab (HbSD-Punjab), hemoglobinopatia Sβ-talassemia (HbSβ-talassemia), além de outras formas raras e muito raras de apresentação (BAIN, 2011).

Quando a hemoglobina é desoxigenada, a substituição do ácido glutâmico pela valina resulta em uma interação hidrofóbica com uma outra molécula de hemoglobina, provocando uma agregação em grandes polímeros (BUNN, 1997; WEATHERALL; CLEGG, 2001). Esse polímero cresce dentro do eritrócito desfazendo sua arquitetura e comprometendo sua flexibilidade, promovendo desidratação celular com estresse celular físico e oxidativo (BRITTENHAM; SCHECHTER; NOGUCHI,1985; WEATHERALL; CLEGG, 2001).

A crise vaso-oclusiva é a manifestação clássica da doença, ocorrendo devido a oclusão de pequenos vasos sanguíneos pelos eritrócitos em forma de foice (DIAS et al., 2013). Eritrócitos doentes são 2 a 10 vezes mais aderentes ao endotélio do que os eritrócitos normais contribuindo com a vasculopatia da doença falciforme (HEBBEL et al., 1980). A lesão da membrana também contribui para a hemólise intravascular e extravascular que acompanha a doença. A hemólise intravascular é impulsionada por fragmentação da membrana já danificada através de forças de cisalhamento gerando eritrócitos deformados que passam pela microvasculatura. Além disso, o agrupamento da banda de proteínas da membrana leva ao acúmulo aberrante de imunoglobulina G, que por sua vez pode levar à destruição de hemácias mediada pelo complemento (TEST; WOOLWORTH, 1994). A hemólise extravascular é mediada por macrófagos e monócitos esplênicos e teciduais que reconhecem hemácias danificadas e as removem da circulação (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007). A hemoglobina livre que resulta dessa hemólise de forma crônica contribui para a vasoconstrição e vasculopatia. Em resumo a polimerização da HbS, o aumento da viscosidade sanguínea nos portadores de doença falciforme, o aumento da adesão das células aberrantes ao endotélio, o stress oxidativo e o processo inflamatório dão origem à característica definidora da doença falciforme: evento vaso-oclusivo. A ampla variabilidade dos gatilhos para a crise falcêmica, incluindo a ausência de um gatilho conhecido, demonstra a diversidade de mecanismos desencadeantes. Aumento da ativação plaquetária, aumento de glóbulo brancos ou aumento do fator de von Willebrand também podem estar envolvidos como fatores iniciadores das crises (CONRAN; FRANCO-PENTEADO; COSTA, 2009). Realmente o aumento da contagem de glóbulos brancos em pacientes com doença falciforme tem associação com aumento da mortalidade, infartos cerebrais silenciosos, derrames hemorrágicos e síndromes torácicas agudas (CASTRO et al., 1994; KINNEY et al., 1999; OHENE-FREMPONG et al., 1998; PLATT et al., 1994).

A polimerização da HbS é o evento primário na fisiopatologia da doença falciforme, resultando na distorção da forma do glóbulo vermelho e uma marcante diminuição da sua capacidade de deformação. As manifestações clínicas da doença falciforme refletem esta propensão das hemácias em assumir uma configuração em foice quando desoxigenadas, levando a encurtamento do tempo de vida destas células e tendência a vasoclusão, achado característico da doença (BUNN, 1997; WEATHERALL; CLEGG, 2001).

A concentração de HbS dentro das hemácias determina o grau da doença falciforme. A polimerização da HbS em si reduz a afinidade pelo oxigênio e, assim, estabiliza a forma desoxigenada da molécula. Como tal, a concentração de oxigênio e a concentração de HbS desempenham um papel crítico na formação e desintegração dos polímeros de HbS, assim como a associação de HbS com outras variantes de hemoglobina (NOGUCHI et al., 1988). A propensão variável para a polimerização da HbS é insuficiente para explicar a heterogeneidade encontrada entre pessoas com doença falciforme. Há uma evidência crescente de estudos em humanos portadores de doença falciforme e modelos animais que o estresse oxidativo e a inflamação são fatores cruciais na fisiopatologia da doença falciforme. Evidências recentes sugerem que as hemácias falcêmicas e micropartículas derivadas dessas hemácias iniciam uma cascata que ativa neutrófilos, monócitos e plaquetas, que, em seguida, secretam várias citocinas e quimiocinas. Simultaneamente a hemólise crônica libera grandes quantidades de hemoglobina livre, que se liga ao óxido nítrico, um potente vasodilatador. Citocinas e quimiocinas potencializam a inflamação, disfunção endotelial e eventualmente danos em órgãos (SILVA et al., 2013; ZHANG et al., 2016). Embora a polimerização da HbS seja a explicação mais conhecida da fisiopatologia da doença falciforme, a mudança na membrana das hemácias conduz a muitas das manifestações clínicas da doença (SETTY et al., 2000). Há alterações na membrana dessas hemácias que afetam os componentes lipídicos e proteicos e alteram o grau de interação das hemácias com glóbulos brancos, plaquetas e o

endotélio vascular. A composição dos lipídios se altera e evidencia o aumento de micropartículas derivadas de hemácias na circulação (SETTY et al., 2000). Esta mudança aumenta a conversão da protrombina em trombina e, assim, aumenta a taxa de acontecimentos trombóticos nestes doentes (SETTY et al., 2000). Ao mesmo tempo, as principais alterações proteicas ocorrem nas células endoteliais, incluindo upregulation de várias moléculas de adesão, como as selectinas (HEBBEL; OSAROGIAGBON; KAUL, 2004).

A polimerização da HbS é insuficiente para explicar a heterogeneidade clínica dessa doença. Os estudos de associação genótipo-fenótipo identificaram modificadores genéticos herdados dos pais que podem modular as complicações observadas na doença falciforme. O mais estudado é a persistência hereditária da hemoglobina fetal, em que vários alelos conhecidos impedem a substituição fisiológica da hemoglobina fetal pela adulta que ordinariamente ocorreria logo após o nascimento. Os indivíduos com este genótipo têm aproximadamente 20% de HbF em cada hemácia e são assintomáticos ou têm sintomas leves durante toda sua vida (NGO et al, 2012). Indivíduos que herdam além da doença falciforme a alfa-talassemia também têm menos complicações devido à redução da concentração de HbS (STEINBERG; SEBASTIANI, 2012). Estudos mais recentes identificaram a associação entre outros genes e subfenótipos específicos de doença falciforme, como por exemplo, polimorfismos de UGT1A1, o gene que codifica a UDP-glucuronosiltransferases e consequentemente a conjugação da bilirrubina, tendo então um risco maior de colelitíase nos indivíduos portadores de doença falciforme (STEINBERG; SEBASTIANI, 2012).

Em geral, a severidade das manifestações clínicas das diferentes etiologias que se manifestam como síndrome falciforme correlacionam-se diretamente com a duração e extensão da desoxigenação da hemoglobina, com a concentração de HbS nas hemácias, e com a presença de HbF na hemoglobina do eritrócito, a qual reduz ativamente a concentração de HbS (BUNN, 1997; FORGET; BUNN, 2013).

Indivíduos com HbSS têm entre 55 a 90% desta hemoglobina anormal em suas células, enquanto doentes com traço falciforme apresentam valores de 35 a 40% aproximadamente (FORGET; BUNN, 2013; KOHNE, 2011).

A hipóxia, infecção, desidratação, grande esforço físico e exposição a baixas temperaturas são outras condições descritas que estão associadas ao fenômeno de falcização, hemólise, rigidez e adesão eritrocitária, que levam à inflamação, ativação plaquetária e vasoclusão (TEIXEIRA, 2014).

As manifestações da doença falciforme são movidas por dois processos fisiopatológicos principais: vasoclusão com isquemia-reperfusão e anemia hemolítica.

Episódios de dor aguda, marco da doença falciforme, são considerados como resultado do estreitamento da microcirculação causados pela impactação de eritrócitos e leucócitos, que geram obstrução vascular e isquemia tecidual (CAMPBELL et al., 2016). A oclusão vascular é o resultado de uma interação dinâmica entre o eritrócito e o endotélio vascular, onde o episódio de oclusão microvascular leva a isquemia, seguida de restauração do fluxo sanguíneo, o qual promove injúria tecidual adicional mediada pela reperfusão. Esses ciclos de isquemia-reperfusão causam estresse oxidativo com ativação das oxidases vasculares e estresse inflamatório, aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial, aumento na síntese de citocinas inflamatórias e podem causar leucocitose (BELCHER et al., 2003; KAUL; HEBBEL, 2000; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Um segundo processo fisiopatológico na doença falciforme é a anemia hemolítica, também causada pela polimerização da hemoglobina e melhor discutida abaixo (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007).

Hemólise ocorre principalmente no espaço extravascular devido a fagocitose das hemácias anômalas pelo sistema reticuloendotelial que reconhece o eritrócito anormal (HEBBEL; MILLER, 1984). Em alguns indivíduos, hemólise intravascular também pode ocorrer, chegando até a cifra de 30% da hemólise total de alguns pacientes. A hemólise intravascular crônica leva a saturação das proteínas de ligação da hemoglobina, permitindo que a hemoglobina livre excedente circule no plasma, e juntamente com a arginase eritrocitária na circulação, devido a seu efeito na biodisponibilidade do óxido nítrico, podem ser a força motriz por trás das complicações da doença falciforme. Esse óxido nítrico é de fundamental importância no mecanismo de relaxamento da musculatura lisa vascular e consequente vasodilatação, portanto, a desregulação da homeostase desta molécula pode ser responsável por algumas das complicações da doença falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; ROTHER et al., 2005).

Anemia hemolítica varia em intensidade entre os genótipos de doença falciforme. É mais severa em pacientes com anemia falciforme, menos severa em indivíduos portadores de HbSC, e HbS $\beta^+$ -talassemia. Acredita-se que indivíduos com HbS $\alpha$ -talassemia e HbS $\beta^0$ -talassemia possuem quadros intermediários (STEINBERG, 2008).

Dor aguda, infecções bacterianas, complicações neurológicas (acidentes vasculares cerebrais), síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, complicações cardíacas, complicações renais, necrose avascular de cabeça de fêmur, retinopatia proliferativa, hepatopatia falciforme, priapismo, úlceras de membros inferiores e colelitíase são

complicações descritas nos pacientes com doença falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STEINBERG, 2008).

A HbSC, embora produza quadros mais brandos que a anemia falciforme, apresenta importantes aspectos de saúde pública, sendo a segunda maior causa de doença falciforme nas populações de origem étnica africana (BALLAS et al., 1982; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Por razões ainda não totalmente compreendidas, existe uma grande variabilidade na severidade da doença falciforme, mesmo entre portadores do mesmo genótipo, inclusive entre irmãos da mesma família (FORGET; BUNN, 2013). Mesmo em populações como as do leste da Arábia Saudita e partes da Índia onde há elevada frequência de alfa-talassemias e/ou produção de hemoglobina fetal na vida adulta que são condições tendem a resultar em quadros mais leves da doença falciforme, ainda há elevada morbidade (WEATHERALL; CLEGG, 2001).

O diagnóstico definitivo de doença falciforme é baseado na análise da hemoglobina. Tipicamente, essa análise envolve eletroforese qualitativa de hemoglobina em acetato de celulose em pH alcalino ou cromatografia líquida de alta performance, que são técnicas de baixo custo e amplamente disponíveis em todo o mundo, embora outras técnicas como a espectrometria de massa de hemoglobina e análise do DNA sejam cada vez mais utilizadas (RYAN et al., 2010).

Programas de rastreamento neonatal da doença falciforme estão estabelecidos nos Estados Unidos e Reino Unido, enquanto outros programas vêm sendo desenvolvidos na Europa e África (BAIN, 2009). No Brasil, desde 2001, o rastreio das hemoglobinopatias foi implantado em todo território nacional a partir do Programa Nacional de Triagem Neonatal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Apesar da existência de programas de rastreamento, pacientes ainda podem apresentar manifestações clínicas que sugerem doença falciforme e outros testes diagnósticos serão necessários. Tais apresentações clínicas incluem dactilites, crises de sequestro esplênico, crises aplásicas devido à infecção pelo parvovírus B19 e crises dolorosas. Em situações de urgência, o diagnóstico será inicialmente baseado na história clínica, incluindo história familiar e origem étnica, exame físico, contagem de células sanguíneas e teste de solubilização para HbS e para o diagnóstico definitivo devem ser realizados testes específicos como os citados anteriormente (BAIN, 2011).

Na última década, a expectativa de vida dos portadores de doença falciforme melhorou acentuadamente e isso se deve em grande parte a triagem neonatal, imunizações, melhor

detecção e tratamento de quadros infecciosos, e a hidroxiureia (QUINN et al., 2010). Nos Estados Unidos, as taxas de mortalidade diminuíram nos últimos 20 anos, com o maior impacto observado em crianças de zero a três anos de idade que tiveram uma redução de quase setenta por cento na mortalidade (YANNI; GROSSE; YANG, 2009). A vacina pneumocócica e antibióticos profiláticos e terapêuticos contribuíram de forma importante para esta redução. Hoje, quase todas as crianças com doença falciforme nos Estados Unidos sobreviverão até a idade adulta (QUINN et al., 2010). A Expectativa de vida dos portadores de doença falciforme hoje em dia é 58 anos, o que representa um avanço importante quando comparada aos valores identificados nas últimas décadas, mas ainda muito aquém dos valores de expectativa de vida em indivíduos que não são portadores de doença falciforme (ELMARIAH et al., 2014). A sobrevida desses indivíduos se prolonga, mas infelizmente é acompanhada de grande morbidade, com taxas elevadas de complicações relacionadas à doença falciforme (BLINDER et al., 2013). As causas mais comuns de morte na doença falciforme são cardíacas, respiratória, renal, infecciosa, neurológica, gastrintestinal e hepatobiliar em ordem decrescente (HAMIDEH; ALVAREZ, 2013). A leucocitose continua a ser um preditor-chave de mau prognóstico juntamente com insuficiência renal, episódios recorrentes de síndrome torácica aguda, baixa concentração de HbF, anemia grave e taxas mais elevadas de hemólise (MILLER et al., 2000; PLATT et al., 1994; SEBASTIANI et al., 2007).

Raramente as unidades responsáveis pela capacitação e fornecimento de insumos para os indivíduos portadores de doença falciforme são de fato totalmente preparadas para atender esses pacientes, mesmo em países desenvolvidos. Porém é de extrema importância que pacientes sejam educados sobre prevenção de infecções, manejo de dor e detecção precoce de complicações. Aconselhamento genético e apoio psicossocial são cruciais em todas as fases do desenvolvimento e na idade adulta. Ao mesmo tempo, o acompanhamento ambulatorial de rotina pode ajudar a diferenciar os eventos agudos na doença falciforme. Manutenção das vacinas atualizadas e penicilina profiláctica para todas as crianças menores de cinco anos é primordial para evitar quadros infecciosos. Todas as pessoas com doença falciforme devem ser vacinadas contra Streptococcus pneumoniae, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo B, assim como para o vírus da hepatite B e o vírus da gripe além de todas as outras vacinas padrões (MARCINAK et al., 1991; VERNACCHIO et al., 1998; WONG; OVERTURF; POWARS, 1992).

Dado o papel que a concentração de HbS desempenha no desenvolvimento de eventos vaso-oclusivos na doença falciforme, as transfusões de hemácias têm potencial para melhorar

a qualidade e o tempo de vida. As transfusões elevam a concentração de HbA e reduzem a concentração de HbS, além de suprimir a produção endógena de eritropoietina e posteriormente, reduzir a formação de novas hemácias contendo HbS (NIFONG; DOMEN, 2002). Em geral, as hemácias podem ser o tratamento de primeira linha contra complicações quando são transfundidas em intervalos regulares com base em sintomas ou testes laboratoriais para evitar a ocorrência ou recorrência de complicações. Embora nunca estudado prospectivamente, um objetivo comum em transfusões profiláticas é manter um percentual de HbS inferior a 30% do total de hemoglobina e, ao mesmo tempo, atingir uma concentração global de hemoglobina que aumenta a capacidade de transporte de oxigênio sem colocar o doente em risco de hiperviscosidade (CHOU; FASANO, 2016).

Quando a transfusão é realizada na SC, um objetivo pode ser atingir em 70% ou mais a fração de HbA. Para definir o momento da transfusão sanguínea nos portadores de doença falciforme é importante analisar a concentração total de hemoglobina do doente, o percentual de HbS e o valor de reticulócitos. As hemácias podem ser transfundidas de forma simples ou em forma de troca. A primeira envolve a transfusão de uma ou mais unidades de hemácias sem remover qualquer fração do sangue do paciente. Este método de transfusão pode ser usado quando o objetivo é melhorar o transporte de oxigênio ou durante episódios agudos de anemia. Em contrapartida, para um paciente cuja hemoglobina está com valor próximo da normalidade, uma transfusão simples pode colocar o paciente em risco de hiperviscosidade (CHOU; FASANO, 2016).

A Transfusão de troca depende da remoção do sangue do paciente seguida pela substituição por hemácias alogênicas. Esta intervenção reduz mais rapidamente a concentração de HbS para menos de 30% da hemoglobina total. Na configuração de um doente crítico, a transfusão de troca é sempre preferida porque remove HbS de forma mais eficiente (AZAR; WONG, 2017; HULBERT et al., 2006). Para pacientes que são transfundidos de forma crônica, como aqueles submetidos à profilaxia primária ou secundária de acidente vascular encefálico, a transfusão de troca pode ser preferida. Uma troca total do volume sanguíneo do doente pode ser feita manualmente ou por aférese de eritrócitos, sendo esta última uma abordagem mais eficaz para a troca de maiores volumes sanguíneos e, consequentemente, reduzindo mais rapidamente a concentração de HbS (AZAR; WONG, 2017). No entanto, este tipo de aférese requer pessoal e equipamento especializados, mais unidades de eritrócitos compatíveis e cateter de diálise.

Complicações da transfusão mais específicas na doença falciforme incluem altas taxas de aloimunização e sobrecarga de ferro; e múltiplos fatores explicam as elevadas taxas de

aloimunização que podem chegar a 85%, como transfusões frequentes, grupos sanguíneos díspares entre doadores e receptores, inflamação crônica, dentre outros (AZAR; WONG, 2017; CHOU; FASANO, 2016; CHOU et al., 2013; HENDRICKSON; ZIMRING, 2013). A Quelação de ferro nas unidades de hemácias aumenta duzentos a duzentos e cinquenta miligramas de ferro elementar no corpo trazendo risco de sobrecarga com possível comprometimento hepático, cardíaco ou endócrino. Isso enfatiza a importância da terapia contra a quelação de ferro como adjuvante de qualquer tratamento transfusional (BRITTENHAM, 2011; JORDAN et al., 2015; LUCANIA et al., 2011). Em pacientes cronicamente transfundidos, o acúmulo de ferro no fígado deve ser quantificado regularmente. A ferritina sérica é uma estimativa aproximada dos estoques de ferro corporal e é tipicamente obtida trimestralmente. Biópsia hepática é o método padrão-ouro para quantificar a carga de ferro, mas é invasiva, portanto opta-se por novas técnicas não invasivas como a Ressonância Magnética (RM) (AZAR; WONG, 2017). A terapia quelante de ferro pode ser considerada quando a concentração de ferro do fígado é de 7 mg/g de peso seco, medido por biópsia hepática ou RM (CHOU; FASANO, 2016). A ferritina sérica pode ser utilizada para monitorizar a eficácia da quelação. Com base em estudos cardíacos de RM, a impregnação miocárdica de ferro parece ocorrer em concentrações mais elevadas de ferro sérico (BADAWY et al., 2016). Três quelantes de ferro estão atualmente disponíveis nos Estados Unidos: deferoxamina, deferiprona e deferasirox. Nenhum ensaio compara a eficácia e segurança destes três fármacos na doença falciforme. Logo, a experiência local, a disponibilidade e o custo de cada quelante, a idade do paciente, os efeitos colaterais da droga e as comorbidades do paciente estabelecem a escolha do agente a ser usado para quelar o ferro (AZAR; WONG, 2017).

Uma vez observado que a hemoglobina fetal altera a severidade da doença falciforme, os fármacos recrutadores de HbF são extremamente populares. A Hidroxiureia induz o recrutamento da HbF em pacientes com doença falciforme e consegue reduzir em 50% as crises vaso-oclusivas (AZAR; WONG, 2017). A Hidroxiureia aumenta a hemoglobina total, reduz a incidência de síndrome torácica aguda, diminui a necessidade de hemotransfusão e controla as taxas de mortalidade quando comparada com o grupo placebo (LE et al., 2015; STEINBERG et al., 2010; VOSKARIDOU et al., 2010). Além disso, outros estudos confirmam a boa tolerância do medicamento e ótimo grau de segurança quando usado a longo prazo (GILMORE et al., 2011; STEINBERG et al., 2010; VOSKARIDOU et al., 2010). Embora a hidroxiureia tenha entrado inicialmente em ensaios clínicos porque aumentou a HbF, a investigação em curso sugere que a redução das complicações da doença falciforme

envolve muitos outros mecanismos. A medicação aumenta a liberação de óxido nítrico que por sua vez, suprarregula genes, como BCL11A, que sincronizam a transcrição da hemoglobina fetal. (COSTA et al., 2007, FLANAGAN et al., 2012). O aumento da circulação de óxido nítrico feito pela hidroxiureia pode melhorar o fluxo sanguíneo pulmonar e reduzir risco de hipertensão pulmonar em doença falciforme (COKIC et al., 2003; GLADWIN et al., 2002; NAHAVANDI et al., 2002).

Por último, a hidroxiureia reduz a inflamação crônica e o risco de trombose através da diminuição na contagem de neutrófilos e plaquetas (AZAR; WONG, 2017). Hidroxiureia é indicada para pacientes adultos com doença falciforme que têm três ou mais episódios de crise álgica aguda dentro de um período de 12 meses. Contudo, os dados de eficácia e segurança são favoráveis para seu uso em adultos com história de dor substancial, síndrome torácica aguda ou anemia sintomática e é, portanto, geralmente recomendada para estas indicações, apesar da falta de empenho neste aspecto por órgãos competentes (AZAR; WONG, 2017; WONG et al., 2014). Algumas literaturas sugerem que a Hidroxiureia seria aceitável quando transfusões crônicas não podem ser usadas (BERNAUDIN et al., 2016; WONG et al., 2014).

Um protocolo especializado recomenda começar em adultos este medicamento na dose de quinze miligramas por quilo de peso, mas só depois de aconselhamento sobre fertilidade e testes laboratoriais padrões (hemograma completo, quantitativo de medida da HbF, perfil metabólico detalhado e teste de gravidez para mulheres) (AZAR; WONG, 2017). Um hemograma completo com contagem diferencial e reticulócitos deve ser obtido a cada quatro semanas. E com a estabilidade da dose esse exame pode ser solicitado a cada dois ou três meses. Os protocolos precisam enfatizar as restrições do uso da hidroxiureia, como contagem de neutrófilos inferior a 2000/mL ou contagem de plaquetas inferior a 80000/mL. Se a hidroxiureia foi restrita devido a possível intoxicação, a droga deve ser reiniciada numa dose inferior à anterior (como 20% ou 5 mg/kg a menos). A dose máxima é trinta e cinco miligramas por quilo, mas a dose efetiva mínima ou as estratégias de dose foram estabelecidas em função das características do doente e do acesso ao medicamento (AZAR; WONG, 2017; JAIN et al., 2012; WANG et al., 2011). A resposta clínica pode ser evidenciada após 3 a 6 meses de adesão ao tratamento acompanhada de uma medição quantitativa obrigatória de HbF, mas a hidroxiureia deve ser continuada mesmo se não houver aumento de HbF (AZAR; WONG, 2017). Além disso, a hidroxiureia deve ser continuada durante uma possível hospitalização (AZAR; WONG, 2017). A adesão ao tratamento com hidroxiureia é o lema principal que se trabalha com jovens e adolescentes utilizando os mais diversos meios de

memorizar ou lembrar os horários corretos de uso como os aplicativos de smartphones (BADAWY; THOMPSON; LIEM, 2016; WALSH et al., 2014). As citopenias são o efeito colateral mais comum com o uso de hidroxiureia, mas são geralmente leves e prontamente reversíveis. Outros efeitos secundários notificados incluem perturbações gastrointestinais, alterações da pele e das unhas e úlceras nas pernas, embora não haja uma comprovação científica sobre o mecanismo causador. As maiores preocupações envolvem a genotoxicidade da hidroxiureia, incluindo defeitos congênitos, infertilidade e câncer. Estudos de seguimento a longo prazo ainda não fundamentaram essas preocupações até o momento (BALLAS et al, 2009; BERTHAUT et al., 2008; MCGANN et al., 2011; MCGANN et al., 2012; WONG et al., 2014).

Embora as hemotransfusões e a Hidroxiureia tenham uma participação importante no tratamento da doença falciforme com um impacto na redução da morbimortalidade, eles não têm potencial curativo. O único tratamento responsável pela cura é o transplante de medula óssea, mas ainda com riscos e barreiras ao seu uso, especialmente em adultos. Os testes pediátricos que usam irmãos Antígenos Leucocitários Humanos compatíveis como doadores mostram resultados promissores e ensaios com outros doadores estão em andamento (HSIEH et al., 2014; SHENOY, 2013). Em adultos com doença falciforme, os estudos ainda são limitados e o risco de complicações pós-transplante é relativamente elevado. Os critérios de seleção da população doente para ser submetida ao transplante não foram bem definidos. Além disso, o transplante infelizmente ainda é um tratamento disponível para poucos portadores de doença falciforme em todo mundo (HSIEH et al., 2014; SHENOY, 2013; KUENTZ et al., 2011).

Embora a hidroxiureia seja a pedra angular do tratamento para a doença falciforme nos dias de hoje, outros tratamentos estão em desenvolvimento com o objetivo de atuar em outros pontos da complexa fisiopatologia da doença falciforme. A adesão ao endotélio vascular de hemácias e células brancas em um processo inflamatório desempenha um papel importante no desenvolvimento de complicações na doença falciforme e vários agentes medicamentosos podem controlar este efeito ao interferir na adesão mediada por selectinas (CHANG et al, 2010; MATSUI et al, 2001; ZENNADI et al, 2008). Estudo com o inibidor da Pan-selectina Rivipansel demonstrou uma redução no tempo médio da crise vaso-oclusiva, bem como uma redução de mais de oitenta por cento no uso de analgésicos opióides (TELEN et al, 2015). Outro estudo demonstrou um eficaz bloqueio da P-selectina durante trinta dias (MANDARINO et al, 2013). O direcionamento da adesão às hemácias de uma forma totalmente diferente é o copolímero investigacional Vepoloxamer que visa modular a tensão

de superfície da membrana. Em fase inicial de estudo, o Vepoloxamer, modulador da tensão superficial da membrana das hemácias, diminuiu a duração de crises vaso-oclusivas, especialmente em crianças portadoras de doença falciforme que também estavam em tratamento com hidroxiureia (ORRINGER et al., 2001). GBT440 é um agente investigacional que reversivelmente se liga à cadeia alfa-globina e aumenta a afinidade da hemoglobina ao oxigênio demonstrando hemólise reduzida de hemácias, aumento da anemia e uma redução significativa das células falciformes circulantes no sangue dos pacientes (OKSENBERG et al., 2016; LEHRER-GRAIWER et al., 2015). Além dessas abordagens, existe a terapia de correção gênica com o objetivo de introduzir genes da beta-globina com a aplicação de ferramentas de edição de genoma (COTTLE; LEE; BAO, 2016).

Traço falciforme é a condição em que o indivíduo herda um gene anormal para célula falciforme de um dos pais (HbS) e um gene normal que codifica HbA do outro genitor. Estima-se que em todo mundo cerca de 300 milhões de indivíduos sejam portadores de traço falciforme embora a prevalência varie marcadamente entre diferentes regiões, alcançando níveis superiores a 40% em algumas áreas da África subsaariana, parte oriental da Arábia saudita, região central da Índia além de Grécia e Brasil, também com altas prevalências (OJODU et al., 2014; STEINBERG, 2008, 2013). Sob condições fisiológicas normais, os níveis de hemoglobina S nos portadores de traço falciforme não são suficientes para causar problemas relacionados ao fenômeno de falcização (STEINBERG, 2008).

O traço falciforme tem alta prevalência no Brasil, afetando de 6 a 10% da população negra e 1% da população total, sendo maior na região nordeste por conta da maior quantidade de indivíduos negros. (DA SILVA et al., 2017). Acredita-se que, no Brasil, nasçam por ano 3500 crianças portadoras de traço falciforme e a prevalência é de até 27/1000 nascimentos (DE SOUSA; SILVA, 2017). Por conta da alta frequência na população, os indivíduos portadores correm o risco de serem rotulados erroneamente como doentes. Ele não constitui uma doença nem uma forma atenuada ou incubada da anemia falciforme, portanto não necessita de acompanhamento especializado. A importância de sua identificação se encontra no aconselhamento genético, visto que filhos de casais com traço falciforme têm a possibilidade de nascer com a drepanocitose (RAMALHO et al., 2003). Além de ser um quadro assintomático, os seus portadores não apresentam restrições ao metabolismo, morbidade, nem risco a vida, possuindo expectativa de vida igual a de indivíduos saudáveis. Não apresentam nenhuma anomalia física e são clinicamente normais, o tempo de vida de suas hemácias é normal, não há hemólise, os níveis de hemoglobina variam entre 13 e 15 g/dl (VIEIRA, 2016). No entanto, portadores de traço falciforme em condições adversas em que

há escassez de oxigênio, como mergulho, grandes altitudes, exercícios extenuantes, hipóxia, acidose, desidratação, anestesias gerais, infecções respiratórias graves ou insuficiência cardíaca podem, raramente, apresentar sintomatologia como hematúria, devido a ulcerações isquêmicas da mucosa da papila renal, e morte súbita (VIEIRA, 2016).

Embora o traço falciforme seja uma condição protetora contra malária, esta condição pode trazer sequelas clínicas para seus portadores como lesão relacionada ao exercício e tromboembolismo venoso (ALLISON, 1954; NAIK; HAYWOOD, 2015). O aumento no risco de morte súbita em condições fisiológicas não usuais é outra condição descrita, porém é evento raro. Portanto, o traço falciforme é considerado geralmente inofensivo e deve permanecer fora da definição de doença falciforme (SERJEANT, 2013).

O termo anemia falciforme refere-se à forma mais comum de apresentação da doença falciforme, especificamente à forma homozigota para o alelo  $\beta^S$ , sendo a forma de manifestação clínica em setenta por cento dos casos de doença falciforme nas populações de origem étnica africana (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Essa patologia decorre de uma mutação pontual no gene codificador da cadeia beta da globina, localizado no cromossomo 11. Na posição 6 da cadeia beta da globina, ocorre a substituição do ácido glutâmico pela valina (DA SILVA et al., 2017). Como consequência, as moléculas de hemoglobina, quando desoxigenadas, tem a valina, que é apolar, exposta na superfície da cadeia beta, isto permite interações hidrofóbicas entre a valina e as hélices globínicas que ficam expostas quando a hemoglobina está desoxigenada. Em altas concentrações, isso leva a organização da hemoglobina em feixes poliméricos, resultando em hemácias rígidas e não deformáveis (hemácias falcizadas), com forma de foice (MILHOMEM, 2018).

Além disso, a membrana das hemácias sofre alteração nos canais de íons que possuem função de regular a hidratação celular. O sistema de co-transporte do potássio-cloro permite que o potássio e o cloro saiam da célula, seguidos pela água, resultando em desidratação. O canal de Gardos promove o efluxo de potássio. Ele é ativado pelo aumento intracelular de cálcio, decorrente da desoxigenação e falcização das hemácias; e também sofre alteração de sua cinética pela endotelina e pela prostaglandina E2 que intensificam sua função. A saída de potássio, seguido do efluxo de água, em ambos os sistemas, leva a desidratação da célula e ao aumento da concentração intracelular da hemoglobina S, contribuindo com sua polimerização (SONATI; COSTA, 2008).

O polímero de hemácias falcizadas se aderem ao endotélio vascular e às proteínas da matriz extracelular. Essa aderência é mediada por receptores da superfície do eritrócito como CD239, CD147, ICAM-4, fosfatidilserina e outras substâncias como CD36 e VLA-4,

antígenos que elevam significativamente a adesão. O endotélio dos pacientes com anemia falciforme também possui alterações que contribuem para essa maior adesão, como expressão aumentada de molécula de adesão intercelular, de molécula de adesão vascular e de citocinas inflamatórias que promovem o aumento do fator tecidual. A E-selectina, P-selectina, laminina, fibronectina e integrina αVβ3 interagem com os receptores de adesão das hemácias falcizadas e dos leucócitos. Além disso, ocorre redução dos níveis de óxido nítrico, importante fator inibidor da expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais e da ativação dos leucócitos (SONATI; COSTA, 2008). Esse processo promove inflamação e ativação da célula endotelial, levando à vaso-oclusão. Ocorre ativação de monócitos, secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e TNF-α, interação entre os leucócitos aderidos ao endotélio e os eritrócitos falcizados, adesão de neutrófilos e eosinófilos ao endotélio. Também é observado aumento dos níveis do fator de crescimento placentário, decorrente da hemólise crônica que ativa os monócitos e o endotélio, contribuindo para a vaso-oclusão (SONATI; COSTA, 2008).

O quadro clínico é resultado desses processos fisiopatológicos e possui alta variabilidade por conta da combinação de diferentes fatores ambientais e hereditários. Quanto maior a quantidade de HbS circulante, mais grave será o quadro. Um exemplo disso são os portadores de drepanocitose, que têm entre 55 a 90% de HbS. Comumente, as manifestações clínicas incluem: anemia hemolítica crônica, caracterizada por aumento do ritmo de hemólise, com queda da hemoglobina e aumento de reticulose; crises álgicas precipitadas por condições climáticas, desidratação, estresse, infecções dentre outros, decorrentes de oclusão da microvasculatura com isquemia tecidual; síndrome torácica aguda; hiperesplenismo; vasculopatia cerebral; acidente vascular cerebral, que pode ser silencioso; ataques isquêmicos transitórios; disfunção pulmonar e renal crônica; retardo do crescimento e do desenvolvimento sexual; e expectativa de vida reduzida (DINIZ et al., 2009).

A letalidade da doença pode atingir até 25% das crianças nos primeiros cinco anos de idade. Os altos níveis de HbS circulante podem causar sequestro esplênico, infecções causadas por microrganismos capsulados, septicemia e síndrome torácica aguda, que são as principais causas de morte nos primeiros anos de vida. No decorrer da infância e da adolescência, podem ocorrer ulcerações de membros inferiores, retinopatia, icterícia, priapismo, enurese e necroses avasculares. Já nos adultos, as causas mais comuns de óbito são insuficiência renal, crise vasoclusiva aguda e acidente vascular cerebral (DINIZ et al., 2009). Além disso, a expectativa de vida dos portadores de drepanocitose é de 45 a 55 anos, por

conta da lesão orgânica, mesmo que não ocorram frequentemente crises dolorosas ou outras manifestações (TEIXEIRA, 2014).

Outros fatores para anemia crônica incluem diminuição da concentração sérica de eritropoetina, devido à doença renal ou viscosidade plasmática aumentada e/ou deficiência de ferro ou folato (SHERWOOD et al., 1986; WEST et al., 1992). A anemia e os marcadores de hemólise podem ser menos severos em alguns indivíduos, incluindo aqueles com alfatalassemia concomitante, aqueles submetidos a transfusões crônicas e aqueles que receberam hidroxiureia, que cursam com aumento da hemoglobina fetal e diminuição da severidade da doença (SARAF et al., 2014). Pacientes com HbSC e HbSβ+talassemia apresentam quadros de anemia mais amenos que indivíduos com anemia falciforme e HbSβ0-talassemia. Muitos pacientes com HbSC ou indivíduos com HbSβ+talassemia que tem altas concentrações de HbA, especialmente homens adultos, têm valores de hematócrito próximo do normal. Valores tão elevados de hematócrito não são desejáveis devido a seus efeitos na viscosidade sanguínea (STEINBERG, 2008).

O diagnóstico da anemia falciforme se baseia na carga elétrica das variantes de globina. Pode ser feito eletroforese, focalização isoelétrica e cromatografia líquida de alta performance de troca catiônica. Na triagem de portadores, como é o caso da triagem neonatal, e na confirmação da patologia, são empregados testes de falcização, que não devem ser realizados antes dos 6 meses de vida devido a HbF, predominante neste período, que pode gerar falsos positivos; um outro teste é o de solubilidade da HbS desoxigenada (DA SILVA et al., 2017). Também é possível suspeitar e identificar essa patologia através do hemograma com leucograma e contagem de plaquetas e do esfregaço de sangue periférico. O portador de anemia falciforme pode apresentar anemia normocrômica, reticulocitose de 3 a 15%, indicadores de hemólise como hiperbilirrubinemia não conjugada e lactato desidrogenase aumentado, esfregaço com células falciformes, leucócitos e plaquetas aumentadas e anormalidades na ressonância magnética (SIMÕES et al., 2010; TORRES, 2016). Independentemente do método de escolha, o histórico familiar é de fundamental importância para o estabelecimento do diagnóstico. No esfregaço de sangue periférico, além das hemácias falcizadas, é possível observar também corpúsculos de *Howell Jolly*, que são remanescentes de núcleo que não foram fagocitados devido a função esplênica reduzida e leve leucocitose em alguns casos (EMBURY et al., 1982; WEST et al., 1992). Além desses métodos de identificação da patologia, há técnicas moleculares que possibilitam o diagnóstico pré-natal a partir de amostras de DNA do líquido amniótico, da vilosidade coriônica ou do plasma materno, visto que a cadeia beta da globina é detectável a partir da décima segunda semana de

gestação (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Essas estratégias se baseiam na amplificação do gene anômalo e pela reação de cadeia da polimerase. Também há técnicas que empregam plataformas do tipo microarrays para detecção de hemoglobinopatias (TEIXEIRA, 2014).

O diagnóstico precoce associado ao tratamento adequado aumenta a expectativa de vida e melhora a qualidade de vida desses doentes. É necessário que o tratamento englobe a prevenção de crises sintomáticas e de lesões orgânicas progressivas, e o tratamento sintomático dos episódios. Feito o diagnóstico, é recomendado o esquema de vacinação contra pneumococo e *Haemophilus influenzae* tipo B, associado à penicilinoterapia profilática que engloba 125mg de penicilina oral, duas vezes por dia, desde os 3 a 4 meses; aumentando para 250mg aos 3 anos; e interrompendo-se depois da última imunização contra pneumococo. Esta terapia ocorre nos primeiros anos de vida se mostrando eficaz na redução da morbimortalidade dos portadores de anemia falciforme (TEIXEIRA, 2014). Posteriormente, deve ser estabelecido o aconselhamento e educação familiar. A família deve estar a par da identificação de sinais e sintomas de Acidente Vascular Cerebral, sequestro esplênico, crises vaso-oclusivas e crises álgicas. Tudo isto agiliza uma abordagem terapêutica o mais precoce possível (TEIXEIRA, 2014).

Dados de estudos epidemiológicos sugerem que além da anemia, diversas complicações estão associadas com as taxas aumentadas de hemólise na doença falciforme como colelitíase, vasculopatia, úlceras de membros inferiores, priapismo e hipertensão pulmonar (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007; PEGELOW et al., 1997).

A história natural da anemia falciforme não tratada é bem descrita e documenta morbidade severa e mortalidade precoce (MCGANN; NERO; WARE, 2013). Estudo realizado há mais de duas décadas em população norte-americana mostrou uma expectativa de vida dos portadores de anemia falciforme de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres, ao contrário da crença de que estes indivíduos raramente chegavam à idade adulta (PLATT et al., 1994). Para destacar o contraste da época, no Brasil há um outro estudo desse mesmo período mostrando expectativa de vida de 16,4 ± 12,1 anos (SILVA; RAMALHO; CASSORLA, 1993).

Anemia hemolítica, eventos vasoclusivos e danos orgânicos crônicos iniciam-se precocemente na vida dos portadores e as complicações acumulam-se durante toda a infância. Sem identificação precoce ou intervenção específica muitos pacientes com anemia falciforme têm baixa qualidade de vida e a maioria morre como adulto jovem devido às complicações da doença (PLATT et al., 1994). Felizmente, grandes avanços ocorreram nos últimos 40 anos e

melhores estratégias de cuidado foram capazes de alterar essa perspectiva (MCGANN; NERO; WARE, 2013).

Apesar da complexidade e fisiopatologia multifatorial dos fenômenos vasoclusivos, medidas relativamente simples têm melhorado substancialmente os resultados de crianças com anemia falciforme como identificação precoce através de testes de triagem neonatal; educação de pais e pacientes sobre as complicações e sua identificação precoce; medidas preventivas com penicilina profilática e imunizações contra pneumococos; tratamento agressivo dos episódios vasoclusivos agudos incluindo hidratação, analgésicos, antibióticos e transfusões; programas de rastreamento dos sinais precoces de lesões orgânicas, especialmente risco primário de acidentes vasculares cerebrais usando Doppler transcraniano; intervenções terapêuticas com transfusões, hidroxiureia ou transplante de células tronco (MCGANN; NERO; WARE, 2013). Para aquelas crianças que recebem cuidados médicos em programas de atendimento integral é observada uma taxa de sobrevivência até a maioridade entre 90 e 95% (QUINN et al., 2010).

Como já reforçado em tópico anterior, a hidroxiureia, uma droga com ação antitumoral, aumenta a produção de HbF em pacientes com anemia falciforme e atualmente é utilizada para tratar manifestações severas da doença falciforme, incluindo crises dolorosas frequentes, história de síndrome torácica aguda, outros eventos vasoclusivos graves e outros sintomas severos de anemia (CHARACHE et al., 1996; KAVANAGH et al., 2011; PLATT et al., 1984). Estudos mostram que adultos com anemia falciforme em uso de hidroxiuréia passaram por menos hospitalizações e a incidência de eventos dolorosos agudos, síndrome torácica aguda e transfusão sanguínea foi reduzida em mais de 40% (SWITZER et al., 2006). A diminuição da morbidade observada nos pacientes falcêmicos devido ao uso da hidroxiureia pode ser associada com redução da mortalidade, sendo considerada, portanto, a droga modificadora da doença mais efetiva em crianças e adultos com anemia falciforme (HANKINS et al., 2005; PLATT et al., 1984; STEINBERG et al., 2003; SONATI; COSTA, 2008; VOSKARIDOU et al., 2010; ZIMMERMAN et al., 2004). O mecanismo de ação é explicado pela constatação de que pacientes com persistência hereditária da hemoglobina fetal tem tendência a serem assintomáticos. O uso do medicamento promove melhora na hidratação de hemácias, redução dos níveis de plaquetas e de glóbulos brancos. A dose inicial de hidroxiureia é de 20mg/kg/dia, uma dose diária única por via oral. Deve haver aumento de 5mg/kg a cada 8 semanas até que níveis de reticulocitopenia (100-150x10<sup>9</sup>/L) e de neutropenia (1500-3000x10<sup>6</sup>/L) sejam atingidos. Um hemograma deve ser realizado a cada 4

semanas para controle (TEIXEIRA, 2014). É um fármaco seguro e com capacidade de reduzir a lesão de órgãos a longo prazo (SONATI; COSTA, 2008).

A crise álgica leve pode ser tratada com hidratação oral, aplicação de calor local e uso de analgésicos e antiinflamatórios não esteroidais como paracetamol e ibuprofeno, evitando assim visitas desnecessárias aos centros de saúde. É importante ressaltar que a aplicação do gelo, em vez do calor local, pode agravar a dor e intensificar a falcização. Nos casos de infecção, deve ser aplicada imediatamente uma antibioticoterapia de largo espectro. O risco de Acidente Vascular Cerebral deve ser acompanhado com ecografias anuais a partir dos 2 anos de idade. O hiperesplenismo pode ser tratado agudamente com transfusão de hemácias, e em casos mais graves, com esplenectomia, seguindo um regime de antibioticoterapia profilática pelo resto da vida. Rastreios ecocardiográficos que avaliem regurgitação tricúspide e desenvolvimento de hipertensão pulmonar, e rastreios oftalmológicos por conta do risco de retinopatias devem ser realizados regularmente (TEIXEIRA, 2014).

O único método de cura da drepanocitose é o transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas de doadores relacionados e compatíveis. No entanto, este método foi realizado poucas vezes em todo o mundo, apesar de possuir taxa de mortalidade inferior a 5%. Transplantes com doadores compatíveis não-relacionados ou haploidenticos ainda correspondem a altas taxas de mortalidade. Os candidatos preferenciais para esse tratamento são doentes com anemia grave, com histórico de acidente vascular cerebral, fraca resposta à hidroxiureia e alo-imunização a antígenos eritrocitários. O transplante de células do cordão umbilical também tem bons resultados e, em ótimas condições, possui potencial de cura tão bom quanto o transplante de medula óssea (TEIXEIRA, 2014).

#### 2.2.3 Hemoglobinopatia SC

A hemoglobina C é uma das três hemoglobinas anormais mais prevalentes no homem. A única patologia resultante da presença de HbC ocorre devido à capacidade de induzir desidratação do eritrócito e formação de cristais intracelulares (NAGEL; FABRY; STEINBERG, 2003).

A hemoglobinopatia SC é definida como a desordem causada quando iguais concentrações de HbS e HbC coexistem no eritrócito, e a presença de HbC nas hemácias permite um efluxo de potássio do eritrócito de forma aumentada e sustentada que leva a desidratação celular e permite o aumento da concentração intracelular da HbS que pode levar a polimerização, falcização e sintomatologia clínica descrita anteriormente (BUNN et al., 1982; FORGET; BUNN, 2013).

Embora a HbSC curse com quadro mais brando que o provocado pela anemia falciforme (BALLAS et al., 1982), esta entidade está associada com importantes implicações, incluindo uma elevada frequência de necrose asséptica de cabeça de fêmur, hematúria, retinopatia proliferativa e tendência trombótica que, particularmente em gestantes e puérperas, pode levar a doença tromboembólica pulmonar maciça e morte (WEATHERALL; CLEGG, 2001).

Anemia e reticulocitose são frequentemente leves, com a maioria dos pacientes apresentando anemia de grau menos intenso (com hematócrito < 28%) que aquele geralmente encontrado na doença falciforme (WEST et al., 1992). Essa diferença ocorre devido à sobrevivência maior das hemácias dos portadores de HbSC quando comparadas aos pacientes homozigotos para HbS (MCCURDY, 1969).

Pacientes com HbSC, quando comparados aos portadores de HbSS, apresentam uma taxa 50% menor de crises dolorosas agudas (PLATT et al., 1991); um menor risco de infartos silenciosos e de acidente vascular cerebral (OHENE-FREMPONG et al., 1998); menor taxa de glomeruloesclerose focal e segmentar com início de insuficiência renal progressiva mais tardia (POWARS et al., 1991); uma menor incidência de infecção bacteriana fatal em crianças (ZARKOWSKY et al., 1986); uma taxa significativamente menor de úlceras em membros inferiores (KOSHY et al., 1989); desenvolvimento mais tardio de osteonecrose (MILNER et al., 1991); maior incidência de retinopatia proliferativa, devido ao aumento da viscosidade sanguínea (STEINBERG, 2008).

Em pacientes com HSC, foi encontrada uma expectativa de vida de aproximadamente duas décadas a mais que os pacientes com HbSS, sendo esta de 60 e 68 anos para homens e mulheres, respectivamente (PLATT et al., 1994).

#### 2.3 Dor

A dor faz parte de muitas manifestações da doença falciforme e representa a maior característica subjetiva e sensorial dessa doença. Ela normalmente é causada pelo dano tissular isquêmico secundário à obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias falcizadas e a redução desse fluxo sanguíneo causa hipóxia regional e acidose, que podem exacerbar o processo de falcização aumentando o dano isquêmico (DIAS et al., 2013). Segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão (IASP *apud* KOPF; PATEL, 2010; MERSKEY; BOGDUK, 1994).

A sensação de dor é um limiar repulsivo e serve como um importante sinal de alerta (OSSIPOV, 2012; FIELDS, 1999; JOHANSEN; FIELDS, 2004). Este limiar de dor, no tocante às lesões teciduais profundas, infectadas ou fratura ósseas restringe mobilidade do membro afetado e isso contribui no processo de cicatrização (OSSIPOV, 2012; FIELDS, 1999; JOHANSEN; FIELDS, 2004; VIERCK; HANSSON; YEZIERSKI, 2008).

A dor é um fenômeno comum e imprevisível em pacientes portadores de anemia falciforme e tem intensidade e duração variada, sendo considerada uma das principais causas de hospitalização e má qualidade de vida nos indivíduos com doença falciforme (GARIOLI, 2011; YUSUF et al., 2010). A doença falciforme está associada a significativa morbidade e aumento da mortalidade, sobretudo naqueles pacientes com elevadas taxas de recorrência da dor (PLATT et al., 1991; PLATT et al., 1994). No entanto, os tipos de dor que esses pacientes experimentam e os seus mecanismos fisiopatológicos ainda não estão bem caracterizados (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014; EZENWA et al., 2016). Os padrões conhecidos de dor observados nos pacientes falciformes em geral, em especial nos pacientes homozigotos para HbS, incluem crises vasoclusivas recorrentes, dor persistente no período entre as crises, dor crônica, dor devido à terapia e dor devido às comorbidades (BALLAS; DARBARI, 2013).

Habitualmente, a dor na doença falciforme tem início aos 6 meses de idade, decorrente de crise por obstrução do fluxo sanguíneo, e a forma de apresentação mais frequente nessa idade é a dactilite (síndrome mão-pé) que é um processo inflamatório, iniciado por necrose da medula óssea nas porções distais dos membros (ZAGO; PINTO, 2007). Nesse período, o cérebro possui alta plasticidade, podendo gerar adaptações negativas aos eventos dolorosos e ativar as redes neurais de forma irregular, podendo gerar dor crônica espontânea e de difícil controle (MACHADO, 2018).

Para o diagnóstico da dor deve-se considerar seu fator desencadeante, duração/evolução, mecanismo, intensidade e outros critérios como localização, fatores que aliviam e que exacerbam, comprometimento funcional, eficácia medicamentosa e estado psíquico. A crise álgica pode ter início após processo infeccioso, exposição ao frio, febre, acidose, desidratação, estresse físico ou emocional, altitude, sono e apnéia. No entanto, geralmente não é possível identificar a etiologia da dor (FELIX, 2009). Quanto à evolução ou duração, a dor pode se manifestar de forma aguda (menos de três meses de quadro clínico) ou crônica (três meses ou mais de doença) (Figura 1). Na forma aguda, a dor é associada à hipóxia e isquemia tecidual causada pela vaso-oclusão gerada pelas hemácias falcizadas. Esse fenômeno pode, também, acelerar o processo de falcização e aumentar o dano isquêmico

(SOUZA, 2016). A topografia mais frequente da dor aguda é em membros superiores e inferiores (TEIXEIRA, 2016). A Dor cônica é mais complexa e geralmente está associada a necrose asséptica da cabeça do úmero ou do fêmur, decorrente de isquemia óssea crônica de partes pouco vascularizadas (SOUZA, 2016). Além disso, crianças com Dor crônica demonstram altos níveis de depressão, ansiedade e estresse, e a permanência da dor na vida adulta está relacionada com problemas psicológicos e sintomas físicos (DIAS et al., 2013).

A dor também pode ser classificada, quanto ao seu mecanismo, em nociceptiva, psicogênica e neuropática (PINTO-COELHO, 2018) (Figura 1). O mecanismo desencadeante é geralmente complexo e heterogêneo, e está relacionado ao local de ocorrência da dor, que pode ser na cabeça, pescoço, tórax, abdome, extremidades e outras regiões (MACHADO, 2018). Acredita-se que o estresse inflamatório no meio intravascular tem papel fundamental na manutenção da dor. O neuropeptídio substância P é considerado um dos principais mediadores de dor e inflamação, induzindo, também, a liberação de histamina de mastócitos e ativando a secreção de citocinas como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-α, que possuem papel inflamatório. Seus níveis encontram-se elevados em pacientes que apresentam anemia falciforme (LOBO; MARRA; SILVA, 2007).

Quanto à intensidade, em pacientes portadores de anemia falciforme, a dor varia entre leve, moderada e forte, e apresenta impactos negativos na qualidade de vida, lazer, desenvolvimento comportamental, cognitivo, social e acadêmico (Figura 1). Nos casos mais leves, é possível fazer o tratamento em casa, com o uso de analgésicos por via oral. É recomendada a procura de assistência médica quando há febre, queda do estado geral, dor abdominal intensa, vômitos recorrentes, sintomas respiratórios, artrite aguda, priapismo, anemia intensa, paresias ou paralisias. No quadro agravado, pode-se fazer uso da administração de opióides por via endovenosa. Também pode ser usado soro fisiológico com a finalidade de melhorar a hidratação e reduzir a viscosidade do sangue, contrariando a falcização das hemácias (ZAGO; PINTO, 2007).

No entanto, a dor é subjetiva, dificultando sua avaliação. São propostos, então, modelos de avaliação de intensidade, localização, duração e qualidade da dor. Existem modelos de medidas de auto-relato como a Escala de Cores, Escala Linear Analógica Visual, Escala Analógica Visual de Faces e Escala de Faces de Dor Revisada; modelos de medidas observacionais como registro sistemático de comportamentos que usam expressão facial e choro; e modelos de medida fisiológica para registrar aumento da frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial (GARIOLI, 2011). A qualificação da dor é fundamental para a aplicação de um tratamento adequado.

## 2.3.1 Dor aguda

Uma das maneiras de classificação da dor é baseada em sua duração. Dor aguda é definida como dor de início recente e provável duração limitada. Geralmente existe uma relação temporal e causal identificável com uma injúria ou doença. Tem sido proposto que o ponto de corte no qual a dor aguda se torna crônica é de 12 semanas (CARR; GOUDAS, 1999; KONETI; JONES, 2016).

A dor causada pelas células da anemia falciforme é variável para cada paciente e idade. Em crianças, geralmente, é descrita como "muito dolorosa" ou "ausente". Crianças em idade pré-escolar e escolar relatam dores nos membros, adolescentes referem dor no abdômen e adultos referem dor na região lombar (DIAS et al., 2013).

A dor aguda na doença falciforme é facilmente distinguida por estes pacientes em relação a outros eventos dolorosos e ocorre devido aos episódios vasoclusivos (ADEGBOLA, 2011). Os eventos agudos podem ocorrer em uma média de 1 a 3 vezes por ano e a intensidade dolorosa cai com a resolução fisiológica da lesão (ADEGBOLA, 2011; WANG, 2010).

Com já citado previamente e referenciado por outro estudo, as crises álgicas agudas leves e moderadas podem ser tratadas, a princípio, com anti-inflamatórios não esteroidais por via oral. Não havendo melhora, é recomendado o uso de opióides. Esses episódios agudos de alta intensidade são a colecistite, priapismo, síndrome torácica aguda (febre, dispneia, hipoxemia), dactilite (ou síndrome mão-pé), síndrome do hipocôndrio direito, hiperesplenismo e crise vaso-oclusiva (ÂNGULO, 2003).

#### 2.3.2 Dor crônica

A transição entre dor aguda e dor crônica parece ocorrer em passos fisiopatológicos e histopatológicos discretos. A origem dos estímulos nociceptivos pode ser variada, porém os receptores e mecanismos de defesa periféricos interagem de maneira semelhante independente do insulto (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010).

Receptores químicos, mecânicos e térmicos, juntamente com leucócitos e macrófagos determinam a intensidade, localização e duração dos eventos nocivos. Estímulos nocivos são transmitidos para o corno dorsal da medula, onde aminoácidos e peptídeos transmissores ativam neurônios de segunda ordem. Neurônios da medula espinhal então transmitem sinais para o cérebro. As ações resultantes dependentes do indivíduo envolvem processos sensório-discriminativos, afetivo-emocionais e modulatórios na tentativa de limitar ou parar o processo doloroso (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010).

Sob condições normais, os estímulos nocivos reduzem-se enquanto ocorre a cicatrização e a sensação dolorosa diminui ou nenhuma dor é detectada. A dor intensa e persistente, entretanto, ativa mecanismos secundários tanto na periferia quanto no sistema nervoso periférico, o que causa alodínia (dor devido a estímulos que normalmente não provocam dor, como pentear o cabelo) e hiperalgesia (reação dolorosa aumentada a estímulos que normalmente causam dor de menor intensidade, como o contato com agulhas de forma leve) que podem diminuir a funcionalidade dos movimentos do indivíduo. Essas alterações iniciam-se na periferia com upregulation de ciclo-oxigenase-2 e IL-1 sensibilizando neurônios de primeira ordem, que eventualmente sensibilizam neurônios de segunda ordem presentes na medula espinhal por ativação de canais N-metil-D-aspartato (NMDA) e sinalizando a micróglia para alterar a citoarquitetura neuronal (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010).

Ao longo desses processos, prostaglandinas, endocanabinóides, canais iônicos específicos, leucócitos e macrófagos desempenham um papel chave na transformação de dor aguda em dor crônica (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010).

A organização mundial da saúde tem estimado que 22% dos pacientes em cuidados primários de saúde apresentam dor crônica debilitante, o que se torna um importante problema para estes pacientes e também para os profissionais de saúde que lidam diretamente com essa população (LÉPINE; BRILEY, 2004). A Dor crônica na doença falciforme, assim como nas diversas enfermidades de longo prazo ou de duração indefinida, é caracterizada por desconforto persistente, presença de hiperalgesia e alodínia, além de apresentar altos custos em saúde (BALLAS, 2010). Alterações neurológicas ou psiquiátricas como distúrbios do sono, depressão e ansiedade também estão presentes nesta síndrome álgica (BALLAS, 2010).

A síndrome dolorosa também pode não estar apenas relacionada à intensidade da lesão tecidual. E neste caso, configura-se a dor crônica, que se caracteriza por lesão tecidual contínua e persistente devido a mecanismos de sensibilização nervosa central ou periférica que dura cerca de três a seis meses nas suas mais diversas manifestações, como por exemplo a disfunção temporomandibular (FRAGA et al., 2012; TOSTES; BRAGA; LEN et al., 2009). Geralmente, ela ocorre em decorrência de artropatia, artrite, colapso de corpos vertebrais, necrose asséptica, úlceras de perna e síndromes neuropáticas (ÂNGULO, 2003). Sua abordagem é complexa, sobretudo porque geralmente está associada a mais de uma causa. O paciente que apresenta dor crônica, não entende mais a dor como um sinal de alerta, mas como uma morbidade. Ela está associada a depressão imunológica, dependência química de medicamentos, desordens nutricionais e do sono e maior predisposição a doenças e infecções (MACHADO, 2018).

## 2.3.3 Dor nociceptiva

Classicamente a dor pode ser classificada em dois tipos: dor neuropática e dor nociceptiva. A dor nociceptiva é gerada quando estímulos nocivos agem sobre nociceptores periféricos e geram mensagens que são retransmitidas via corno dorsal da medula espinhal para centros cerebrais superiores alertando sobre um dano iminente ou em curso (CALLIN; BENNETT, 2008).

A maioria dos fenômenos álgicos recorrentes é nociceptiva, e resulta de estímulos somáticos ou viscerais. A dor somática é mais comum, geralmente é intensa e constante, tem fácil localização e é ativada por nociceptores (LOBO; MARRA; SILVA, 2007). Também pode envolver estruturas profundas como medula óssea, articulações, músculos, periósteo, tendões e ligamentos. Os ossos longos são os mais acometidos. Ocorre, por exemplo, na dor óssea gerada por vaso-oclusão. A dor visceral também possui caráter constante, mas é mal localizada e referida em sítios cutâneos. Ela é difusa, e está associada a náuseas, vômitos e sudorese, além de estar relacionada ao fígado, baço, pulmões e outros órgãos. Envolve a ativação de nociceptores e/ou de componentes autonômicos. Ocorre, por exemplo, na dor do gradil costal de pacientes com síndrome torácica aguda (FELIX, 2009).

A dor nociceptiva ocorre em decorrência de lesão tecidual secundária a estímulo como calor, frio, pressão ou provocada por uma doença em especial. Pode estar associada à inflamação do tecido danificado em que o sistema nociceptivo encontra-se mais sensível. Quando há resolução do dano tecidual e fim do estímulo lesivo, a dor cessa. A crise álgica e vaso-oclusiva, resultantes dos fenômenos falciformes, são tipos de dor nociceptiva, podendo ser nociceptiva somática ou visceral (LOBO; MARRA; SILVA, 2007).

Na doença falciforme, os episódios de crise álgica ou vasoclusiva estão dentro do grupo da dor nociceptiva, isto é, a obstrução da microcirculação leva à hipóxia tecidual e por conseguinte inflamação do tecido danificado gerando percepção nociceptiva da dor. Entretanto, o paciente com doença falciforme pode ser acometido por dor de origem não vasoclusiva, devendo esta ser investigada caso o modelo de dor apresentado seja diferente do habitual (SMITH; SCHERER, 2010).

## 2.3.4 Dor neuropática

A persistência da dor aguda pode levar à dor crônica em decorrência do processo de sensibilização central, e, se essa dor for contínua, pode evoluir para dor neuropática que é definida pelo IASP como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (MACHADO, 2018; TREEDE et al., 2008). Estima-se que a prevalência de

dor neuropática é aproximadamente 7-8% da população geral na Europa (BOUHASSIRA et al., 2008; TORRANCE et al., 2006). Esta dor é considerada um problema de saúde pública, pois além de provocar muito sofrimento ainda pode tornar o indivíduo incapaz (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016). Os mecanismos neurobiológicos da dor neuropática permanecem pouco esclarecidos e estudos ainda são insuficientes para delinear o mecanismo, mensuração, avaliação e instalação deste tipo de dor, representando um grande problema na prática clínica, mas sabe-se grosseiramente que a dor neuropática surge devido a uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (MAIER et al., 2014; MAXIMO et al., 2016; PORPORATTI; CONTI, 2013). A ativação das vias sensitivas nas crises álgicas pode servir como elemento iniciador da dor neuropática, sendo que a isquemia causada pela vasoclusão pode levar à lesão do sistema nervoso periférico e à instalação de dor neuropática (PORPORATTI; CONTI, 2013). Seu mecanismo não é nociceptivo, mas resultante de descargas paroxísticas do sistema nervoso, possuindo uma fisiopatologia complexa e que envolve processos de sensibilização periférica ou central quando as células nervosas estão danificadas (LOBO; MARRA; SILVA, 2007). O fenômeno de sensibilização periférica é resultado de uma lesão nervosa periférica que gera aumento da atividade espontânea de neurônios nociceptivos e consequente hiperexcitabilidade neuronal local (LOBO; MARRA; SILVA, 2007). Na sensibilização central, ocorre redução ou aumento do limiar da resposta aos impulsos aferentes, aumento dos campos receptivos de neurônios do corno dorsal e descargas persistentes após estímulos repetidos (PINTO-COELHO, 2018). A dor, em pacientes com anemia falciforme, pode ser decorrente de infarto em nervos, neuropatia por sobrecarga de ferro ou substâncias nociceptivas (MACHADO, 2018).

Embora existam evidências que sugiram o componente neuropático na formação da dor dos pacientes com doença falciforme, existem poucos dados que descrevem uma avaliação sistemática deste tipo de dor nestes pacientes usando ferramentas de rastreamento validadas (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014). A dor na maioria dos indivíduos com doença falciforme inicia muito precocemente na infância e continua ao longo da vida. A dor persistente e frequentemente não aliviada resulta em processamento alterado pelo sistema nervoso central, e consequentemente resulta em dor neuropática (MOLOKIE; WANG; WILKIE, 2011). Não existem razões para crer que esta dor na doença falciforme seja diferente daquela que acomete a população geral (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014). Particularmente na doença falciforme, a dor neuropática é citada como um quadro raro por alguns autores, mas já há estudos que comprovam uma frequência muito maior dessa

prevalência podendo chegar a 20% (ANTUNES et al., 2017; BRANDOW et al., 2015; BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014; LOBO; MARRA; SILVA, 2007).

Ratos transgênicos expressando diversos níveis de HbS demonstraram sensibilidade aumentada ao frio, ao calor e a estímulos mecânicos comparados ao grupo controle. Hipóxia seguida por reoxigenação adicional aumentou o comportamento de dor nesses ratos que expressavam HbS. Mediadores inflamatórios foram marcadamente elevados na medula espinhal dos ratos modificados em comparação ao grupo controle de ratos expressando hemoglobina normal. Assim, essas alterações suportam a existência de dor neuropática e inflamatória em ratos com doença falciforme (KOHLI et al., 2010).

A caracterização do tipo de dor de um paciente, seja ela nociceptiva ou neuropática, nem sempre é clara e pode não corresponder ao aspecto clínico mais comum. Diferentes mecanismos muitas vezes parecem coexistir num mesmo paciente (CALLIN; BENNETT, 2008). Pacientes com doença falciforme também podem vivenciar episódios dolorosos caracterizados por componentes neuropáticos e nociceptivos simultaneamente, configurandose neste caso a dor mista, que ocorre devido a um quadro inflamatório associado a uma lesão nervosa em região próxima (PORPORATTI; CONTI, 2013).

O diagnóstico é de longe a parte mais difícil no atendimento de pacientes com dor, e é somente através do diagnóstico apropriado que um tratamento eficaz pode ser selecionado e instituído (KOSHY et al., 1989; PLATT et al., 1991). Os testes diagnósticos devem visar a definição de perfis sensoriais específicos, direcionando a terapia para cada paciente (TRUINI; CRUCCU, 2016). Sem uma boa avaliação, não há uma boa intervenção e sem um controle adequado da dor, os processos de hospitalização serão prolongados e mais traumatizantes para o paciente (CAMPELO et al., 2018).

Nos casos de dor aguda na doença falciforme, comumente são referidos três métodos de avaliação: auto-avaliação (escala facial, escala visual analógica e diários), observação do comportamento e avaliação dos parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, respiração, temperatura) (GRUNAU; CRAIG, 1987; CHAMBERS et al., 1996; MCGRATH; FINLEY, 2000).

Na avaliação dos pacientes portadores de doença falciforme, exame clínico acurado, instrumentos de medição da dor e técnicas diagnósticas como técnicas neurofisiológicas padronizadas, testes sensoriais quantitativos, potencial evocado por laser, microneurografia e biópsia de pele oferecem dados confiáveis sobre as vias somatossensoriais, e assim ajudam no diagnóstico e manejo dos pacientes com dor neuropática (ATTAL et al., 2008; CRUCCU et al., 2010; EZENWA et al., 2016; LA CESA et al., 2015). Embora nenhum teste específico

possa descrever o tipo de dor que aflige o paciente, inclusive a dor neuropática, técnicas clínicas e diagnósticas podem revelar uma lesão ou doença que esteja afetando o sistema somatossensorial, um achado que pode ajudar no diagnóstico de dor neuropática (ATTAL et al., 2008; LA CESA et al., 2015).

Para diagnosticar dor neuropática e distinguí-la da dor nociceptiva é útil analisar a qualidade exata das anormalidades somatossensoriais. Os sintomas das dores neuropáticas são convencionalmente classificados como dores espontâneas, que correspondem a estímulos independentes da dor provocada (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). Pacientes com dor neuropática também relatam queixas de sensações de parestesia e disestesia (formigamento, agulhadas etc.) e quase sempre têm áreas de sensação anormal ou hipersensibilidade na área afetada (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). As típicas dores espontâneas podem ser classificadas em dois tipos, dores contínuas (queimação, compressão e pressão) e dor paroxística (sensação de esfaqueamento) (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). De forma geral, esses sintomas são espontâneos (não induzidos por estímulos) e em forma de parestesias (dormências, formigamento), porém as queixas mais comuns são dor em queimação contínua, sensações de choque elétrico e alodinia (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). Uma análise avançada através de biópsia sugere que a dor em queimação é reflexo de atividade espontânea em fibras nociceptivas aferentes, enquanto que a sensação de choque é originada de estímulos ectópicos de alta frequência, gerados em fibras Aβ desmielinizadas (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016). Nos pacientes com doença falciforme onde se encontra a presença de formigamento, queimação, alfinetadas ou pontadas e prurido há evidências de neuropatia (BALLAS; DARBARI, 2013; MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018).

Sabe-se que muitos pacientes com dor neuropática apresentam também dor evocada, isto é, dor ocasionada por estímulos e hipersensibilidade (BARON; BINDER; WASNER, 2010). Há dois tipos de hipersensibilidade distintas, a alodínia e hiperalgesia. A prevalência da alodinia em pacientes com dor neuropática varia de 18 a 55% (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). A presença de alodínia e hiperalgesia caracterizam bem a definição de de dor neuropática (BARON; BINDER; WASNER, 2010; LA CESA et al., 2015; MOLOKIE; WANG; WILKIE, 2011). Os pacientes que referem tais sintomas associados à sensibilidade ao frio e ao calor além de alodínia e hiperalgesia podem ter dor neuropática (BALLAS; DARBARI, 2013). É importante procurar ativamente por esses

sinais e sintomas, especialmente nos pacientes com dor de difícil manejo. Tais características clínicas não são patognomônicas, mas apontam para o diagnóstico de dor neuropática (CALLIN; BENNETT, 2008). A alodinia pode ser classificada em dois subtipos, sendo mecânica estática e mecânica dinâmica. A alodinia mecânica estática refere-se à dor provocada por estímulos de pressão na pele, já a alodinia mecânica dinâmica refere-se à dor evocada por estímulos táteis leves (TRUINI; CRUCCU, 2016). A dor em queimação está fortemente associada a danos no sistema nociceptivo (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016).

Em resumo, na dor neuropática há uma variedade de sinais e sintomas, como os que refletem ganho de função somatossensorial: alodinia, dor espontânea, parestesia, disestesia e hiperalgesia assim como os sinais e sintomas que representam perda da função somatossensorial: analgesia, hipoalgesia, anestesia e hipoestesia. Neste quadro podem surgir sinais motores: distonia, fasciculações, fraqueza, atrofia muscular, espasmos; e os sinais disautonômicos: cianose, eritema, edema, preenchimento capilar lento e hiperidrose (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018).

Descritores verbais como "dor, frio, quente, facada" e fatores precipitantes como temperaturas frias, toque, velocidade do vento aumentada causando resfriamento da pele e pressão barométrica aumentada sugerem que os pacientes com doença falciforme têm hipersensibilidade ao estímulo tátil, uma característica clássica da dor neuropática (WILKIE et al., 2010). Nesse mesmo estudo, os autores descrevem novas abordagens que têm sido desenvolvidas para determinar descritores de dor neuropática na doença falciforme. Eles encontraram uma significativa sobreposição entre descritores de dor nociceptiva e neuropática em pacientes com doença falciforme. Embora seus achados sejam preliminares, ainda assim seus métodos podem eventualmente levar ao estabelecimento de ferramentas para diagnóstico de neuropatia e dor neuropática em pacientes com doença falciforme (BALLAS; DARBARI, 2013).

Nos pacientes que apresentam experiência dolorosa além da história clínica, um exame neurológico acurado é necessário para alcançar um diagnóstico e hipotetizar uma dor neuropática (BARON; BINDER; WASNER, 2010; CRUCCU et al., 2010; LA CESA et al., 2015). É sabido que pacientes com doença falciforme sofrem episódios recorrentes de dor devido à vasoclusão ao longo de suas vidas, levando-os a diversas hospitalizações e que tais experiências dolorosas carecem de suficiente caracterização (WILKIE et al., 2010).

O exame deve ser iniciado coletando-se histórico médico detalhado, incluindo a duração e as características da dor (intensidade, mudanças de padrão ao longo do tempo, tipos

de sensações), fatores precipitantes, relação com outros sintomas e resposta a tratamentos instituídos. Esta etapa revela se há elementos na dor que estejam de acordo com os critérios diagnósticos de dor neuropática além de mostrar se há relação entre a dor e lesão ou disfunção no sistema somatossensorial (CALLIN; BENNETT, 2008; CRUCCU et al., 2010; LA CESA et al., 2015). Numa segunda etapa, o exame físico, tanto o exame geral quanto o neurológico, deve ser focado na avaliação do sistema somatossensorial. A avaliação sensitiva é a parte mais importante do exame físico ao suspeitar de dor neuropática (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016). Este exame deve incluir a avaliação da sensação ao toque, à dor (à picada de agulha), à temperatura (calor e frio), e à vibração. As áreas com queixas mais intensas devem sem comparadas com o lado oposto e áreas próximas não afetadas. O objetivo do exame é detectar sintomas negativos (perda da função) e sintomas positivos (hiperalgesia e alodínia) (CRUCCU et al., 2010; LA CESA et al., 2015).

Há uma quantidade expressiva de trabalhos publicados na literatura, que avaliam os procedimentos que permitem examinar qualquer aspecto de determinada função sensorial, todos se baseando diretamente no relato da experiência sensorial do paciente (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; GREENSPAN, 2001). A relação entre o estímulo e a percepção, pode mudar quantitativa, qualitativa, espacial e temporalmente (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016). Uma avaliação completa do perfil sensorial total, possibilita compreender melhor os possíveis mecanismos envolvidos na dor neuropática, como por exemplo, um limiar anormal ao frio pode significar alterações de fibras Aδ, mas caso ocorra de forma concomitante à sensação anormal ao calor, pode ser resultado de comprometimento do sistema inibidor descendente (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MAIER et al., 2010; MAIER et al., 2014).

Não existe um instrumento físico único que seja capaz de medir a intensidade de forma precisa da dor sentida por um paciente, tendo em vista que é considerada uma experiência subjetiva, porém pode-se lançar mão da avaliação através de instrumentos de detecção de dor (DA MOTTA; SCHARDOSIM; DA CUNHA, 2015). A aplicação de uma simples ferramenta, que pode ser preenchido pelo paciente ou pelo examinador, pode ser usada como auxílio para o tratamento do paciente com dor neuropática, informando ao médico sobre a necessidade de um exame mais cuidadoso (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; BENNETT; BOUHASSIRA, 2007). As ferramentas de rastreio têm sido desenvolvidas por estudos epidemiológicos e têm sido empregados na identificação de dor neuropática ou da presença de componentes neuropáticos na síndrome dolorosa do paciente (BENNETT et al., 2007; CRUCCU et al., 2010).

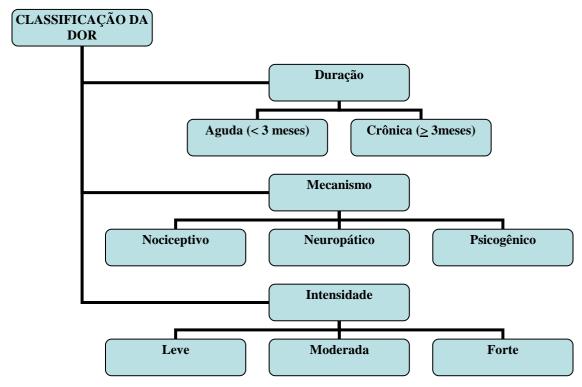


Figura 1 – Classificação simplificada da Dor

### 2.3.4.1 Ferramentas de avaliação em Dor Neuropática

Vários instrumentos validados estão disponíveis para avaliação da dor neuropática, como o *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN-4) (BOUHASSIRA et al., 2005). O Instrumento DN-4 é constituído por quatro questões que consistem em descritores sensoriais e sinais relacionados ao exame físico sensitivo do paciente à beira do leito. Das quatro questões, duas foram baseadas na entrevista do paciente e as outras duas foram baseadas em um exame clínico padronizado (BOUHASSIRA et al., 2005). As duas primeiras questões apresentam um total de sete itens correspondentes às características sensoriais que podem ser extraídas dos pacientes com dor numa rápida entrevista. As duas últimas questões apresentam um total de três itens onde serão detectados ao exame físico a hipoestesia ao toque, a hipoestesia à picada e a alodinia.

Uma ferramenta com valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade elevados, é o *PainDETECT questionnaire* (PDQ) (FREYNHAGEN et al., 2006). Apesar de ter sido desenvolvido para detectar dor neuropática em pacientes com lombalgia, já foi validado em pacientes com doença falciforme e dor neuropática associada (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014). Através de um estudo constituído por 8000 pacientes com dor lombar, foi possível validar o PDQ, tornando-o uma ferramenta simples e confiável para prever a presença de dor neuropática neste grupo de indivíduos (FREYNHAGEN et al., 2006).

Durante o processo de validação o PDQ apresentou um ligeiro aumento na sensibilidade e especificidade ao ser comparado com outros instrumentos que buscam dor neuropática (BOUHASSIRA et al., 2005; BENNETT, 2001; KRAUSE; BACKONJA, 2003). A utilização do PDQ pode ser útil na pesquisa clínica e na rotina do médico (FREYNHAGEN et al., 2006).

A Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), sigla a partir da versão em língua inglesa de "Avaliação de Sintomas e Sinais em Dor Neuropática" foi testada e validada em várias configurações com sensibilidade e especificidade de 82 a 91% e de 80 a 94% respectivamente (BENNETT, 2001). O instrumento LANSS é composto por 05 questões abertas, e não possui itens únicos, mas uma associação de vários descritores, além disso as questões possuem "pesos" diferentes.

O Neuropathic pain questionnaire (NPQ) é diferente do DN-4 e do LANSS porque não inclui o exame físico sensorial, mas é um auto-questionário. O NPQ resumido utiliza apenas 3 itens com propriedades discriminativas (dormência, formigamento e aumento da dor em resposta ao toque). As pesquisas em sub-grupos de pacientes encaminhados a uma clínica de dor sugeriram que ele pode ter o poder de discriminar entre dor neuropática e dor nãoneuropática (BACKONJA, 2009; KRAUSE; BACKONJA, 2003; MATHIESON et al., 2015). O estudo para o desenvolvimento do Neuropathic Pain Questionnaire objetivou investigar os fatores a serem utilizados como descrições básicas pelos próprios pacientes com dor e também tentar estabelecer os melhores e mais comumente critérios usados para distinguir a dor neuropática da não neuropática (KRAUSE; BACKONJA, 2003). Além disso, a ferramenta visa fornecer uma avaliação geral dos sintomas de dor (KRAUSE; BACKONJA, 2003). O instrumento é composto por 32 questões, das quais 12 foram selecionadas. Destas, 10 questões são sobre qualidade da dor e 2 sobre alterações na sensibilidade (KRAUSE; BACKONJA, 2003). Foi originalmente desenvolvido em inglês nos Estados Unidos, com 74,7% de sensibilidade e 77,6% de especificidade (KRAUSE; BACKONJA, 2003). Também possui versões em chinês, italiano e sueco, porém com menos evidências que a versão original. As propriedades dessa ferramenta foram avaliadas em indivíduos com uma variedade de condições de dor crônica (MATHIESON et al., 2015). O Neuropathic Pain Questionnaire - Forma Abreviada foi originalmente desenvolvido nos Estados Unidos a partir de uma análise discriminativa das 12 questões da NPQ (KRAUSE; BACKONJA, 2003; BACKONJA; KRAUSE, 2003). Dentre estes, três foram considerados significativos para diferenciar a dor neuropática da não neuropática: 1. Seu formigamento é doloroso? 2. Você sente dormência no local da dor? 3. A dor piorou com o toque? A função discriminativa dessa ferramenta foi capaz de estimar 64,5% de sensibilidade e 78,6% de especificidade e precisão total de previsão de 73,0% (BACKONJA; KRAUSE, 2003). Outros instrumentos comumente usados são o ID-*Pain* e o *Standardized Evaluate of Pain* (StEP) (BENNETT et al., 2007; CRUCCU et al., 2010). A menos que estas e outras ferramentas sejam validadas para doença falciforme, torna-se difícil estabelecer um diagnóstico concreto de dor neuropática decorrente da doença falciforme (BALLAS; DARBARI, 2013).

Há testes específicos destinados a qualificar anormalidades sensoriais, incluindo exames de sangue e sorológicos, ressonância magnética e estudos eletrofisiológicos (CRUCCU et al., 2010). Em alguns casos a biópsia nervosa é necessária para visualizar diretamente as fibras nervosas (CRUCCU et al., 2010; HAANPAA et al., 2010).

No caso da dor neuropática, os métodos de avaliação e mensuração mais apropriados são os testes sensoriais quantitativos (QSTs) que são teste psicofisiológicos não invasivos que permitem avaliar as respostas a uma série de estímulos dolorosos e não dolorosos, ou seja, sem precisar assim biopsiar o paciente, constituindo uma sequência de vários subtestes que avaliam, de forma completa, o sistema condutor de estímulos nervosos, buscando detectar alterações em fibras responsáveis pela condução de estímulos táteis ou de fibras condutoras de dor a estímulos variados, sejam eles térmicos, químicos ou mecânicos (ATTAL et al., 2013; BAAD-HANSEN, 2008; BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; JACOB et al., 2015; PIGG et al., 2010; ROLKE et al., 2006). Na doença falciforme, estes métodos têm sido pouco utilizados apesar de um recente estudo usando protocolo de QST com estímulo térmico e mecânico ter mostrado ser seguro neste grupo de pacientes, no sentido de não provocar crises álgicas (EZENWA et al., 2016). Através dos QSTs, são avaliadas as qualidades negativas, como hipoestesia e hipoalgesia, mas também as positivas, como alodínia, hiperalgesia e hiperestesia (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MAIER et al., 2010; MAIER et al., 2014). Atualmente, há 13 diferentes QSTs, incluindo a avaliação de fibras neurológicas de pequeno e maior calibre (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MAIER et al., 2010; MAIER et al., 2014). Na prática clínica dos QSTs, a avaliação da sensibilidade dolorosa se dá por meio de estímulos mecânicos (como a picada por uma agulha) ou estímulos térmicos com intensidade acima ou abaixo do limiar do indivíduo (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MAIER et al., 2010). Ainda que o teste sensorial quantitativo compartilhe semelhanças com os testes de avaliação quantitativo da audição e da visão, que são extremamente aplicados na prática clínica e pesquisa, não possui grande aceitação entre os médicos em virtude da falta de informações sobre padrões para a sua realização e interpretação de resultados (ATTAL et al., 2013).

Apesar de extremamente útil no diagnóstico da dor neuropática, os QSTs apresentam algumas limitações, sendo duas delas de grande importância na execução. A primeira é o fato de não existir um consenso dos procedimentos empregados, assim qualquer aspecto da função sensitiva pode ser avaliado de diferentes maneiras. A segunda é a limitação do tempo necessário para a aplicação do método, superando o tempo reservado pelo médico em uma consulta rotineira (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; ROLKE et al., 2006). Além disso, os QSTs requerem a ativa participação e cooperação do paciente, que deve ser considerada durava a avaliação (ATTAL et al., 2013; MAIER et al., 2014; HANSSON; BACKONJA; BOUHASSIRA, 2007; WALK et al., 2009).

A padronização de todos os aspectos do teste sensorial quantitativo é um requisito essencial para minimizar a variabilidade do exame (GREENSPAN, 2001). O teste sensorial quantitativo também tem sido adaptado para testar sensações de tecidos profundos (incluindo ligamentos, fáscias e músculos) e vísceras (ATTAL et al., 2013; ARENDT-NIELSEN; YARNITSKY, 2009). O teste sensorial quantitativo tem sido utilizado por décadas no cenário de pesquisa, particularmente para diagnosticar, avaliar e monitorar neuropatias sensoriais (ATTAL et al., 2013; BACKONJA et al., 2009; CHONG; CROS, 2004; DYCK et al., 1978). Métodos complementares, como o teste sensorial quantitativo auxiliam de forma significativa na acuraria do diagnóstico de dor neuropática (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MAIER et al., 2014). Outra indicação dos testes sensoriais quantitativos é no tratamento monitorado em que ocorre a aplicação de drogas tópicas, como a lidocaína ou a capsaicina, ambas as drogas levam a um bloqueio parcial das fibras Aδ e C, se isso não ocorrer, a aplicação não foi adequada (MAIER et al., 2014; KRUMOVA et al., 2012). O teste sensorial quantitativo é frequentemente comparado à eletrofisiologia convencional para testar o sistema nervosos somatossensorial. Este último não exige a participação ativa do paciente (ATTAL et al., 2013).

A dor neuropática é muitas vezes difícil de tratar, tanto pela ineficácia dos medicamentos quanto pela quantidade de efeitos adversos. Os medicamentos utilizados para controle da dor neuropática são antidepressivos, drogas anticonvulsivantes, opióides e tratamentos tópicos, tais como capsaicina e lidocaína (DICKENSON, 1995). Analgésicos simples, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e paracetamol não são eficazes para este tipo de dor (DICKENSON, 1995). Muitos pacientes necessitam de tratamento com mais de um medicamento ou classes de drogas, mas a escolha correta de medicamentos, e a sequência ideal para a sua utilização, ainda não estão definidas. Portanto, o controle da dor

neuropática deve ser adaptado individualmente com base no tipo de dor, na doença causadora, e nos aspectos psicossociais (ATTAL et al., 2010; DWORKIN et al., 2007).

Sugere-se que a maioria dos pacientes com doença falciforme e uso de opióides a longo prazo possa ter seu tratamento de controle álgico modificado para medicamentos não-opióides (exceto no momento de crise álgica intensa não responsiva a outros tratamentos) (OKPALA et al., 2002; ZOHEIRY et al., 2016). Medicamentos opióides são apenas um único componente da gestão abrangente de dor crônica em pacientes com doença falciforme, que se substituídos pela gestão comportamental, atendimento multidisciplinar e participação consciente do paciente há grandes chances de respostas mais eficazes e níveis mais elevados de qualidade de vida (FELIU et al., 2011; ZOHEIRY et al., 2016). Se a terapêutica com opióide de longa duração é necessária, mesmo assim ela deve ser combinada com a abordagem multiprofissional para uma melhora na auto-estima dos portadores de doença falciforme e nos resultados terapêuticos. Como os pacientes vivem mais tempo, o foco virouse para questões de qualidade de vida e por isso mais pesquisas sobre doença falciforme e dor crônica são necessárias para fazer avançar nossa compreensão e os métodos de tratamento, de modo que os pacientes possam melhorar o seu potencial psicossocial e não manter-se continuamente debilitados pela dor (ZOHEIRY et al., 2016).

As dificuldades diagnósticas para distinguir a dor neuropática e outras dores crônicas em pacientes com doença falciforme, cujos tratamentos são divergentes, resultam em utilização inapropriada dos recursos terapêuticos e maior sofrimento ao paciente uma vez que terapias distintas são necessárias para o tratamento da dor neuropática e que não são efetivas para a dor nociceptiva (BARON; BINDER; WASNER, 2010; LA CESA et al., 2015). Uso de drogas específicas para dor neuropática, tem demonstrado efetividade no controle do quadro álgico de pacientes portadores de anemia falciforme (MACHADO, 2018).

## 3. OBJETIVOS

# 3.1 Objetivo Geral

Identificar a melhor ferramenta para detecção de dor neuropática em pacientes com doença falciforme.

# 3.2 Objetivos Específicos

Comparar quatro instrumentos de avaliação em dor neuropática (NPQ, DN-4, LANSS e PDQ).

Validar a ferramenta NPQ em língua portuguesa.

Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico da dor neuropática nos pacientes com doença falciforme.

## 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 4.1 Casuística

#### 4.1.1 População, amostra e local do estudo

De um total de 554 pacientes provenientes de um serviço ambulatorial na Universidade Federal de Sergipe, que é referência regional para tratamento de doença falciforme, 103 estavam aptos a participar da pesquisa de acordo com os critérios de inclusão citados abaixo. Os indivíduos atendidos foram provenientes em sua maioria do estado de Sergipe, além de municípios dos estados da Bahia e Alagoas. Os pacientes eram tratados de maneira padronizada, de acordo com os protocolos nacionais e internacionais para utilização de medicamentos sintomáticos, indicação de transfusões de hemácias, hidroxiuréia e terapia quelante de ferro. Todos os 103 pacientes aptos relataram presença ocasional de dor leve, abordada no próprio domicílio com medicamentos analgésicos não opioides de administração oral, porém negaram crises álgicas de caráter incapacitante ou que os levassem a utilização de analgésicos opioides e/ou internação hospitalar nos 30 dias anteriores à aplicação dos instrumentos. Todos os pacientes ou seus responsáveis legais autorizaram a realização da pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). O cálculo amostral da pesquisa realizado no software estatístico *Epi InfoTM* 7 estimou um total de 40 indivíduos.

### 4.1.2 Modelo do Estudo

Estudo Observacional transversal

### 4.1.3 Critérios de Inclusão para o Estudo

- a) Pacientes com doença falciforme sintomática confirmada por eletroforese de hemoglobina.
- b) Idade igual ou superior a 14 anos (restrição para o uso da ferramenta PDQ, logo limitou-se essa idade mínima para todos os instrumentos da pesquisa).
- c) Pacientes sem crise álgica no último mês.
- d) Pacientes sem relato de hemotransfusão no último mês.
- e) Pacientes sem outra patologia orgânica diagnosticada anteriormente a este estudo.

#### 4.2 Métodos

Os instrumentos utilizados neste estudo para detecção de dor neuropática foram NPQ,

## 4.2.1 Descrição das Técnicas Empregadas

Antes de qualquer aplicação dos instrumentos de avaliação em dor neuropática foi necessária a tradução do questionário NPQ a ser validado para língua portuguesa. Das duas principais categorias de tradução (simétrica e assimétrica), a categoria simétrica é a abordagem mais recomendada porque se refere à fidelidade de significado e coloquialidade tanto na língua de origem como no idioma de destino e não a uma tradução literal (JONES, 1992; SOUSA, 2011). O propósito da tradução é para alcançar a equivalência do instrumento nas duas línguas (SPERBER, 2004). A tradução simétrica é a única categoria que facilita a comparação de respostas de indivíduos de uma cultura para os de outra e a determinação dos tipos mais relevantes de equivalência transcultural (BECK, 2003; HILTON, 2002; JONES, 1992; JONES, 2001; SOUSA, 2005). O processo de tradução, adaptação e validação transcultural de um instrumento para uso em outras culturas e idiomas requer um planejamento cuidadoso e adoção de metodologias abrangentes e rigorosas (JONES, 1992; JONES, 2001; SPERBER, 2004; SOUSA, 2011).

O método de tradução e validação utilizados seguiu os critérios descritos na literatura (GUILLEMIN, 1993; SOUSA, 2011). A tradução do questionário foi realizada por dois tradutores independentes, conhecedores da língua original do instrumento e cientes do objetivo do estudo. A versão produzida foi analisada por uma equipe de profissionais, com a formulação de uma versão única, mantendo as características fundamentais dos conceitos encontrados na ferramenta original.

Na etapa de *back translation*, o instrumento produzido na etapa anterior foi traduzido novamente para o idioma original para comparação com o mesmo, por tradutores com conhecimento dos dois idiomas e que, desta vez, não conheciam o objetivo do estudo. Não sendo constatadas divergências entre as versões original e traduzida, iniciou-se a etapa do préteste, a qual consta da aplicação do último instrumento traduzido para língua portuguesa, que manteve as características conceituais do questionário original.

A amostra do pré-teste foi de 10 pacientes selecionados de acordo com os critérios de inclusão. Usou-se o método de entrevista que é utilizado em vários trabalhos de validação de ferramentas de pesquisa para o português (FERRAZ, 1990; ORFALE, 2005). Durante a aplicação do questionário do pré-teste, foi acrescida ao instrumento uma pergunta referente à compreensão ou não da mesma pelo paciente, baseada numa escala de avaliação da compreensão. A adaptação cultural seria necessária naquelas perguntas classificadas pelos

entrevistados como de difícil compreensão, em um número de participantes maior que 10% da amostra estudada, de acordo com critérios pré-estabelecidos na literatura (GUILLEMIN, 1993).

Com a tradução do NPQ realizada adequadamente, todos os 103 pacientes que estavam dentro dos critérios de inclusão responderam os instrumentos NPQ, painDetect Questionnaire (PDQ), Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN-4) num primeiro momento em uma entrevista única. Como previsto na metodologia de validação de instrumento diagnóstico, num segundo tempo, correspondente a um ano nesta pesquisa depois da primeira aplicação, foi necessário que os pacientes respondessem o NPQ mais uma vez, já que era primordial comparar a mesma ferramenta nos dois momentos de aplicação (GUILLEMIN, 1993). Nesta segunda aplicação, devido a perdas advindas de ausência dos pacientes à consulta de rotina no ambulatório ou não estarem mais dentro dos critérios de inclusão, apenas 41 pacientes dentre os 103 citados acima responderam o NPQ novamente. A ordem de preenchimento dos quatro instrumentos da pesquisa era diferente e apenas se repetia a cada quatro pacientes.

## 4.2.2 Descrição detalhada dos instrumentos utilizados na pesquisa

Dados clínicos e demográficos foram extraídos do prontuário do paciente e durante a entrevista antes de responder os instrumentos. Os dados coletados incluíam nome, endereço, idade, sexo, número e data de crises álgicas intensas no último mês e de hemotransfusão neste mesmo período, hemograma e contagem de reticulócitos (obtidos durante os três meses que antecederam a avaliação, na ausência de sintomas agudos), medicamentos utilizados, história de depressão, local de maior intensidade da dor (APÊNDICE B).

O NPQ é um questionário de auto-aplicação composto por 12 itens sendo 10 questões sobre qualidade da dor e 2 sobre alterações na sensibilidade. Para cada item, os sujeitos foram solicitados a classificar sua dor de forma numérica de 0 a 100. A pontuação de cada item é multiplicada com um coeficiente já especificado no questionário e o produto de cada uma dessas multiplicações é somado. Essa soma é subtraída de um valor constante equivalente a 1,408. Se o resultado final for negativo a dor neuropática está ausente e se o resultado for nulo ou positivo a dor neuropática está presente. O NPQ não apresenta exame clínico ou físico. Esse instrumento pode ser usado para a triagem inicial de pacientes com dor neuropática e também tem a capacidade de fornecer uma medida quantitativa para os descritores importantes no diagnóstico e avaliação da dor neuropática (KRAUSE; BACKONJA, 2003).

Consequentemente, ele pode ser usado para monitorar os tratamentos da dor neuropática e como medida de resultado.

O instrumento DN-4 clássico contém dez itens. Os sete primeiros, chamados entrevista-DN-4, são características sensoriais que podem ser extraídas dos pacientes com rápidos questionamentos de respostas SIM ou NÃO. Os três itens restantes são sinais detectados ao exame físico (hipoestesia ao toque de um pedaço de algodão, hipoestesia à picada de agulha e alodinia com o toque de uma escova de dente) realizado sempre na região de queixa álgica do paciente. Para cada item positivo no DN-4, um ponto é marcado. O escore para firmar diagnóstico em dor neuropática são 4 ou mais itens (BOUHASSIRA et al., 2005).

O LANSS também é um instrumento de aplicação rápida. A primeira parte do instrumento, que contém cinco perguntas, depende das respostas objetivas SIM ou NÃO do paciente a ser avaliado, sendo que as duas primeiras respostas positivas têm pontuações iguais a 5, a terceira tem pontuação equivalente a 3, a quarta resposta positiva tem pontuação igual a 2 e a quinta resposta positiva tem pontuação igual a 1. As respostas negativas não pontuam. A segunda parte da ferramenta é o exame clínico (denominado no formulário da escala LANSS de "mini-exame físico") o qual é aplicado durante uma consulta de rotina, na ausência de qualquer sintoma agudo, associado ou não à doença falciforme. Esse exame físico é simples e inclui duas respostas. Uma é o toque leve com algodão sobre a área não dolorida e, a seguir, ao toque da área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas em ambos os lados a alodinia está ausente e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo "picada" ou "latejante") forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente e a pontuação é equivalente a 5. A outra resposta é o Limiar por Estímulo de Agulha (LEA) que se procede pela comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 ml – sem a parte interna – suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não doloridas. Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo, "nenhuma sensação" ou "somente sensação de toque" (LEA aumentado) ou "dor muito intensa" (LEA diminuído), isso significa que há um LEA alterado e a pontuação é igual a 3. Nos casos de sensação de agulhada não percebida em nenhuma área, conecta-se a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repete-se a manobra. A escala LANSS foi aplicada conforme as normas do seu criador e escores superiores a 11 definem evidência de dor neuropática (BENNETT, 2001).

A aplicação do PDQ leva cerca de 5 minutos, é composto por 04 partes e representa as últimas 04 semanas do indivíduo. A primeira parte desse questionário coleta dados sobre

intensidade da dor de 0 a 10 no momento atual e sobre intensidade da dor mais forte e em média nas últimas 04 semanas, porém essa parte não colabora com a pontuação final do instrumento pois serve apenas para excluir os pacientes com crise aguda. Na segunda parte, o paciente circula ou destaca a região do corpo onde se localiza a dor que ele refere e se há irradiação. A presença de dor irradiada equivale a 2 pontos positivos. A terceira parte detecta o padrão de evolução da dor do paciente que pode ser classificada de quatro modos diferentes com as respectivas pontuações: Dor constante com ligeiras variações (0 ponto), Dor constante com crises de dor (-1 ponto), Crises de dor sem dor nos intervalos (+1 ponto) e Crises frequentes de dor com dor nos intervalos (+1 ponto). A quarta e última parte do instrumento é composta por sete perguntas objetivas com 06 opções de resposta cada uma delas (nenhuma, insignificante, ligeira, moderada, forte ou muito forte) que as pontuações variam de 0 a 5. O questionário PDQ preenchido e com a soma das partes 2, 3 e 4 produz uma pontuação final que varia de 0 a 38 (≥ 19 = dor neuropática definitiva, 13-18 = dor neuropática provável, ≤ 12 = nenhuma dor neuropática). Scores ≥ 13 foram designados como tendo evidência de dor neuropática (FREYNHAGEN et al, 2006).

### 4.2.3 Análise dos Dados

A Correlação de *Pearson* (r) foi utilizada para comparar os instrumentos de avaliação de dor neuropática, classificando a correlação em perfeita (r=1), forte (r>0,75), moderada (r>0,5), fraca (r<0,5) e inexistente (r=0). O nível de significância para o teste foi de 5%, considerando-se significativos os valores de p<0,05. Essas análises foram feitas no software estatístico *BioEstat 5.3*.

Para avaliação da validação do NPQ, esta ferramenta foi comparada com o DN-4, o LANSS e o PDQ através da Correlação de *Spearman* (rs) que é classificada em três grupos diferentes (Próximo a -1 = Correlação negativa; próximo a 0 = Correlação não linear; próximo a 1 = Correlação positiva). O coeficiente de correlação intraclasse de *Pearson* para pares repetidos foi também utilizado para a avaliação da confiabilidade na comparação entre os questionários NPQ aplicados em dois momentos com diferença de 01 ano entre eles. O primeiro momento foi denominado NPQ1 e o segundo momento de aplicação foi denominado NPQ2.

Para análise dos dados demográficos, realizou-se a análise descritiva. As variáveis proporcionais foram apresentadas na forma de porcentagem e intervalo de confiança e as variáveis contínuas através de medidas de tendência central (média e desvio-padrão ou mediana e intervalo de variação, conforme mais adequado). Teste Qui-quadrado ou exato de

Fisher foram aplicados para comparar os grupos com e sem dor neuropática em função das variáveis: adolescentes (14 a 18 anos) versus adultos (19 a 32 anos), sexo e uso de hidroxiuréia. Valores de idade, hemoglobina e reticulócitos foram comparados nos grupos com e sem dor neuropática através dos testes ANOVA ou Kruskal-Wallis. Essas análises foram feitas no software estatístico *Epi InfoTM 7*.

Considerou-se estatisticamente significante um p < 0,05 em todos cálculos.

# 4.2.4 Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS), com número: 46774515.0.0000.5546 (ANEXO E).

#### **5. RESULTADOS**

A Identificação da melhor ferramenta para detecção de Dor neuropática está diretamente relacionada com o percentual de prevalência que o instrumento utilizado conseguiu atingir. A prevalência de dor neuropática detectada por cada instrumento e suas possíveis associações (NPQ, DN-4, LANSS e PDQ) está exposta na Tabela 1. Percebe-se uma faixa de prevalência de 24,8% a 59,2% a depender do agrupamento de ferramentas aplicado.

**Tabela 1** - Prevalência de Dor Neuropática em pacientes com Doença Falciforme detectada por cada instrumento (NPQ, DN-4, LANSS e PDQ) e suas possíveis associações.

INSTRUMENTOS	PREVALÊNCIA DE DOR NEUROPÁTICA (n=103)
NPQ	29,1%
DN-4	32%
LANSS	25,2%
PDQ	24,8%
NPQ + DN-4	50,4%
NPQ + LANSS	47,5%
NPQ + PDQ	42%
DN-4 + LANSS	38,9%
DN-4 + PDQ	42,7%
LANSS + PDQ	41,7%
NPQ + DN-4 + LANSS	56,3%
NPQ + DN-4 + PDQ	55,3%
DN-4 + LANSS + PDQ	50,4%
NPQ + LANSS + PDQ	52,4%
NPQ + DN-4 + LANSS + PDQ	59,2%

n: total de pacientes avaliados.

Na comparação entre todos os instrumentos do estudo (Tabela 2), o coeficiente de correlação de *Pearson* apresentou uma similaridade de caráter moderado entre os instrumentos DN-4 e LANSS (r=0.51; p<0.0001) e, como já demonstrado na correlação de *Spearman*, uma similaridade fraca entre as ferramentas NPQ e PDQ (r=0.28; p=0.003). Os outros pareamentos tiveram valor de r muito baixo (p>0.05).

**Tabela 2** - Coeficiente de correlação de *Pearson* nas comparações em pares das ferramentas NPQ, DN-4, LANSS e PDQ aplicadas nos Pacientes com Doença Falciforme.

n=103	NPQ e DN-4	NPQ e LANSS	NPQ e PDQ	DN-4 e LANSS	DN-4 e PDQ	LANSS e PDQ
r	0,06	-0,02	0,28	0,511	0,1451	0,0881
p	0,52	0,77	0,003	< 0,0001	0,1435	0,3764

n: total de pacientes avaliados. r: correlação de *Pearson. p*: nível de significância estatística.

Em relação à validação do questionário NPQ, não houve grandes dificuldades na compreensão deste instrumento pelos pacientes e não foram observadas discordâncias significativas. A compreensão do pré-teste foi acima de 90%, logo passou-se a considerar a versão do pré-teste como definitiva e a fase de testes do instrumento pôde ser iniciada. A Correlação de *Spearman* (Tabela 3), utilizada para comparar o NPQ com as outras ferramentas da pesquisa, demonstrou uma associação apenas na comparação entre NPQ e PDQ, porém o valor foi de 0,28, que equivale a uma correlação baixa como explicado na metodologia. As outras comparações (NPQ e DN-4; NPQ e LANSS) expostas nesta tabela 3 não estabeleceram resultados significativos.

**Tabela 3** - Correlação de *Spearman* na comparação da ferramenta NPQ com os instrumentos DN-4, LANSS e PDQ aplicados nos Pacientes com Doença Falciforme.

n=103	NPQ e DN-4	NPQ e LANSS	NPQ e PDQ
rs	0,06	-0,02	0,28
p	0,52	0,77	0,003

n: total de pacientes avaliados. rs: correlação de *Spearman. p*: nível de significância estatística.

O coeficiente de correlação intraclasse de *Pearson* (CCI) entre NPQ1 e NPQ2 não demonstrou qualquer associação entre os questionários nos dois momentos de aplicação como demonstrado na Tabela 4.

Exatamente 70% dos pacientes detectados com dor neuropática pelo NPQ apresentavam esse mesmo diagnóstico em alguma das outras ferramentas utilizadas.

**Tabela 4** - Coeficiente de correlação intraclasse de *Pearson* (CCI) para pares repetidos na avaliação da confiabilidade da ferramenta NPQ aplicada nos Pacientes com Doença Falciforme em dois momentos (NPQ1 e NPQ2) com intervalo de 01 ano.

n=41	NPQ1 e NPQ2
r	0,15
p	0,33

n: total de pacientes avaliados. r: correlação de Pearson. p: nível de significância estatística.

A média de idade geral dos pacientes com doença falciforme foi 20,5 anos (DP=  $\pm$  5,1; intervalo 14 – 38) e 51,5% dos participantes da pesquisa eram do sexo masculino. A média de idade no grupo com dor neuropática após aplicação de cada um dos quatro instrumentos do estudo está exposta na tabela 5. Nesta tabela percebe-se que em média os pacientes com dor neuropática são mais velhos que os indivíduos sem dor neuropática. A faixa média das idades nos portadores de dor neuropática foi de 21,6 a 22,9 anos a depender da ferramenta utilizada. A média de idade, quando comparada em relação à presença ou ausência de dor neuropática, apresenta uma associação entre o diagnóstico de dor neuropática e idade mais avançada nos instrumentos DN-4, LANSS e PDQ (p<0,05). O NPQ não demonstrou essa associação estatística como exposto na tabela 5.

**Tabela 5** - Média de idade nos grupos com e sem Dor neuropática após aplicação dos instrumentos NPQ, DN-4, LANSS e PDQ em Pacientes com Doença Falciforme.

INSTRUMENTOS	MÉDIA DE IDADE en	MÉDIA DE IDADE em anos ± DP (intervalo)		
(n=103)	Pacientes com DN	Pacientes sem DN		
NPQ	$21,6 \pm 6,5 \ (14-38)$	$20,0 \pm 4,4 \ (14-34)$	0,462	
DN-4	$22,4 \pm 5,2 \ (14-34)$	$19,6 \pm 4,9 \ (14-38)$	0,004	
LANSS	$22,2 \pm 4,0 \ (14-29)$	$19,9 \pm 5,4 \ (14-38)$	0,007	
PDQ	22,9 ± 5,4 (14-34)	$19,7 \pm 4,8 \ (14-38)$	0,006	

n: número total de pacientes avaliados. DN: Dor Neuropática. DP: Desvio Padrão.

Quando os pacientes foram analisados por grupos idade (adolescentes: 14 a 18 anos e adultos: > 18 anos) após aplicação dos instrumentos LANSS e PDQ, houve associação entre indivíduos adultos e o critério presença de dor neuropática. Já com a aplicação do DN-4 e NPQ não possível encontrar esta associação (tabela 6).

Não houve associação entre os sexos em relação à presença de dor neuropática, apesar de haver um número maior de mulheres em todos os grupos com dor neuropática após aplicação dos quatro instrumentos da pesquisa (tabela 6).

Não houve associação entre presença ou ausência de dor neuropática e o uso de hidroxiuréia, embora a grande maioria de indivíduos que usam esta medicação estivesse no grupo sem dor neuropática. Houve associação entre as médias de hemoglobina e presença de dor neuropática apenas no questionário PDQ. Essa diferença não foi percebida nos pacientes com dor neuropática detectada por NPQ, DN-4 e LANSS (tabela 6).

O restante dos dados demográficos, eventos clínicos e parâmetros laboratoriais também se encontram na tabela 6.

**Tabela 6 -** Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Doença Falciforme avaliados para Dor Neuropática pelos instrumentos NPQ, DN-4, LANSS e PDQ.

VARIÁVEIS	INSTRUMENTOS ( $n = 103$ )			p				
	NPQ	DN-4	LANSS	PDQ	NPQ	DN-4	LANSS	PDQ
DN por grupos de idade								
Adolescentes % (Ab)	33,3% (10)	24,2% (8)	15,4% (4)	20,0% (5)	0,51	0,05	0,005	0,03
Adultos % (Ab)	66,7% (20)	75,8% (25)	84,6% (22)	80,0% (20)				
Sexo feminino e DN % (Ab)	43,3% (17)	54,5% (18)	61,5% (16)	60,0% (15)	0,52	0,52	0,17	0,25
Uso de Hidroxiuréia (Ab=54)								
pacientes com DN	31,5%	38,9%	31,5%	20,4%	0,66	0,14	0,17	0,36
pacientes sem DN	68,5%	61,1%	68,5%	79,6%				
Média ± DP em DN								
Hemoglobina (g/dL)								
pacientes com DN	$9,0 \pm 2,0$	$9,5 \pm 2,2$	$8,4\pm1,0$	$7,9\pm1,1$	0,74	0,55	0,52	0,02
pacientes sem DN	$9,0 \pm 1,5$	$8,9 \pm 1,4$	$9,1\pm1,7$	$9,4\pm1,5$				
Reticulócitos (%)								
pacientes com DN	$9,8 \pm 6,6$	$10,8\pm5,6$	$10,0 \pm 6,9$	$10,7\pm7,4$	0,50	0,41	0,87	0,23
pacientes sem DN	$8,3 \pm 4,9$	$8,4 \pm 5,4$	$8,7\pm5,4$	$7,9\pm4,1$				
Auto-relato de depressão								
pacientes com DN (Ab)	0	2	4	0	0,31	0,65	0,01	0,33
pacientes sem DN (Ab)	5	3	1	5				
Tratamento para DN	0%	0%	0%	0%				

DN: Dor Neuropática. DP: Desvio Padrão. n: total de pacientes avaliados. Ab: valor absoluto. p: nível de significância estatística

As localizações dor neuropática citadas pelos pacientes e confirmadas pelo exame físico encontram-se na Tabela 7 de acordo com cada ferramenta (NPQ, DN-4, LANSS e PDQ). De acordo com esta tabela, a região do corpo de maior destaque em relação à localização de dor neuropática são as costas, especificamente a região lombar com frequência variando de 55,1 a 72,7% a depender do instrumento de medida de dor neuropática utilizado. Em outras regiões do corpo também havia queixas neuropáticas dos indivíduos portadores de

doença falciforme, como quadril, abdome, pernas, pés, articulações e cabeça, porém com frequências bem menores quando comparados à região lombar.

**Tabela 7** – Percentual de localização da dor neuropática por região do corpo em pacientes com Doença Falciforme de acordo com os instrumentos NPQ, DN-4, LANSS e PDQ.

LOCAL DE DOR	INSTRUMENTOS				
NEUROPÁTICA	NPQ (n=30)	DN-4 (n=33)	LANSS (n=26)	PDQ (n=25)	
Quadril	0	6,1	11,6	8,0	
Costas/lombar	55,1	72,7	65,4	56,0	
Abdome	13,8	9,1	15,4	0,0	
Pernas	13,8	3,0	0,0	16,0	
Pés	3,4	3,0	3,8	8,0	
Articulações	6,9	6,1	3,8	8,0	
Cabeça	3,4	0,0	0,0	4,0	
Tórax anterior	3,4	0,0	0,0	0,0	

n: total de pacientes diagnosticados através de cada questionário.

Observou-se associação entre ausência de dor neuropática e ausência de alterações sensoriais avaliadas através do mini-exame físico das ferramentas DN-4 e LANSS (p = 0,000) conforme se observa nas Tabelas 8 e 9. Essa associação não pôde ser avaliada no PDQ pois não há qualquer tipo de exame físico neste questionário.

**Tabela 8 -** Comparação entre as proporções de alterações sensoriais identificadas pelo mini-exame físico da ferramenta DN-4 e a pontuação final correspondente ou não à dor neuropatica.

ALTERAÇÕES SENSORIAIS PELO	DOR NEUROPÁTICA (n=103)		
MINI-EXAME FÍSICO	NÃO	SIM	
NÃO	52	5	
%	91,2%	8,8%	
SIM	18	28	
%	39,1%	60,9%	

n: total de pacientes avaliados

**Tabela 9 -** Comparação entre as proporções de alterações sensoriais identificadas pelo mini-exame físico da ferramenta LANSS e a pontuação final correspondente ou não à dor neuropática.

ALTERAÇÕES SENSORIAIS PELO	DOR NEUROPÁTICA (n=103)		
MINI-EXAME FÍSICO	NÃO	SIM	
NÃO	49	1	
0/0	98,0%	2,0%	
SIM	28	25	
%	52,8%	47,2%	

n: total de pacientes avaliados

# 6. DISCUSSÃO

Para ser definida a melhor ferramenta de detecção de dor neuropática em pacientes com doença falciforme é de fundamental importância que a prevalência detectada pelo instrumento consiga atingir da forma mais sensível possível o maior número de pacientes que de fato apresentam dor neuropática. Diante dessa premissa, a ferramenta que atingiu maior valor percentual de prevalência de dor neuropática (32%) foi o DN-4, mas os outros instrumentos utilizados individualmente na pesquisa (NPQ, LANSS e PDQ) que demonstraram valores de prevalência menores do que o instrumento acima (24,8% a 29,1%) conseguiram abarcar pacientes não detectados pelo DN4 isoladamente (Tabela 1).

As prevalências detectadas pelo LANSS e PDQ se assemelham aos 23,6% de pacientes com dor neuropática após cirurgia de mastectomia devido a quadro oncológico e detectada com a aplicação do DN-4 (BEYAZ et al., 2016). Porém essa proporção é superior aos 17% encontrados pelo LANSS em um estudo sobre dor neuropática em outros pacientes sem doença falciforme (TORRANCE et al., 2006). Na população geral sem doença crônica, a dor neuropática identificada através do DN-4 foi de 7% (BOUHASSIRA et al., 2008). Por outro lado, em um estudo com portadores de doença falciforme utilizando o PDQ, 40% dos pacientes apresentaram escore compatível com dor neuropática (BRANDOW et al., 2014). Este valor foi superior ao que foi observado pelos quatro instrumentos do presente estudo, inclusive bem diferente dos 24,8% de pacientes com dor neuropática detectados por este grupo de pesquisa após aplicação do PDQ em pacientes com doença falciforme. Neste mesmo grupo de pacientes, uma prevalência de 25% de dor neuropática já havia sido demonstrada após utilização do LANSS (ANTUNES et al., 2017). A variabilidade na prevalência de dor neuropática no mundo é nítida e com dados que chegam a alto grau de discrepância. Isto se deve muito provavelmente aos mais diversos fatores: ambientais, genéticos, metodológicos etc.

Nesta própria pesquisa com o mesmo grupo de pacientes e modificando apenas as ferramentas de trabalho foi possível encontrar essa diversidade de achados. Assim o primeiro ponto de destaque foi essa variabilidade de detecção de dor neuropática, pois cada instrumento estimou um valor percentual diferente e a interseção entre eles não foi total o que culmina na grande chance de indivíduos não serem diagnosticados quando se utiliza uma única ferramenta com esse propósito. O segundo ponto de destaque é que a comparação estatística entre os instrumentos dessa pesquisa com o propósito de medição da similaridade entre eles demonstrou uma baixa equivalência e isso reforça a teoria de que é necessária mais

de uma ferramenta de detecção de dor neuropática com o objetivo de evitar perdas desnecessárias de pacientes falso-negativos (Tabela 2). A correlação de *Pearson* utilizada para comparar a similaridade entre os instrumentos demonstra que o PDQ não apresenta qualquer tipo de semelhança no que se é avaliado quando é tentado o pareamento com os instrumentos DN-4 e LANSS, exceto com o NPQ que inclusive foi uma associação fraca. Já quando se compara o DN-4 com o LANSS, há uma associação moderada segundo a correlação de *Pearson*, mas mesmo assim não é um pareamento sem diferenças entre estas ferramentas o que mostra possivelmente características particulares e intrínsecas em cada uma delas que poderiam talvez se complementar numa proposta de busca de casos de dor neuropática em indivíduos com doença falciforme. Essas características não foram objetos de estudo desta pesquisa.

Para comprovar a afirmação anterior, ampliou-se a análise de prevalência de dor neuropática com as mais diversas combinações de instrumentos de detecção deste quadro (Tabela 1). Isso foi realizado justamente com a ideia de descobrir qual a melhor combinação de ferramentas de avaliação em dor neuropática para alcançar o maior número possível de pacientes com este diagnóstico dentre aqueles que têm doença falciforme. Assim a combinação entre a ferramenta ainda não validada na língua portuguesa NPQ e os instrumentos DN-4, LANSS e PDQ atingiu uma prevalência de detecção de dor neuropática no valor de 59,2% e uma outra combinação envolvendo DN-4, LANSS e PDQ, ferramentas já validadas em português, alcançou uma prevalência de 50,4% (Tabela 1). Na análise dos instrumentos em pares (NPQ e DN-4; NPQ e LANSS; NPQ e PDQ; DN-4 e LANSS; DN-4 e PDQ; LANSS e PDQ), houve uma faixa de detecção de dor neuropática que variou de 38,9% a 50,4% (Tabela 1). E isto é uma justificativa suficiente para considerar o uso de mais de uma ferramenta quando o objetivo é triagem de dor neuropática em indivíduos com doença falciforme, já que foi possível praticamente dobrar a prevalência detectada de dor neuropática quando se utiliza dois ou mais instrumentos com esse propósito. A título de observação, a presença do NPQ nas análises em pares ou trios melhorou o valor de detecção de dor neuropática e inclusive a associação entre NPQ e DN-4 apresentou prevalência de 50,4% que é igual à associação entre DN-4, LANSS e PDQ.

Quando se analisam os diversos estudos existentes na literatura sobre ferramentas de avaliação em dor neuropática, percebe-se uma variabilidade de prevalências (ANTUNES et al., 2017; BEYAZ et al., 2016; BOUHASSIRA et al., 2008; BRANDOW et al., 2014; TORRANCE et al., 2006). Lógico que isto pode ser uma variação relacionada à causa de DN, que não necessariamente foi a doença falciforme. Outra coisa que pode dificultar a detecção

de dor neuropática pelas ferramentas específicas seria o tipo de instrumento utilizado. As pesquisas em geral usam apenas um tipo de instrumento para diagnosticar a dor neuropática e isto parecia ser suficiente, mas diante dos achados deste trabalho a literatura pode estar com diversos casos de subdiagnóstico em dor neuropática (ANTUNES et al., 2017; BEYAZ et al., 2016; BOUHASSIRA et al., 2008; BRANDOW et al., 2014; TORRANCE et al., 2006). Talvez a correção deste ponto seja de fato a utilização de mais de um instrumento de avaliação, pois isso ampliaria a sensibilidade da pesquisa conseguindo atingir mais pacientes potencialmente portadores de dor neuropática. Assim, neste estudo, a melhor combinação de ferramentas já validadas em português que detectou o maior número de pacientes com dor neuropática dentre aqueles com doença falciforme foi o DN-4, LANSS e PDQ.

Em relação à validação do questionário NPQ no Brasil, as etapas de validação cultural foram cumpridas rigorosamente e se mostraram de fácil compreensão de uma forma geral pelos pacientes avaliados, atingindo um grau de entendimento do que se estava lendo de 90% no grupo de indivíduos com doença falciforme. Porém com a utilização da correlação de Spearman os resultados foram pouco animadores, encontrando uma baixa associação na comparação entre NPQ e PDQ denominada correlação não-linear, isto é, pouca similaridade entre eles (Tabela 3). Além disso, O coeficiente de correlação intraclasse de *Pearson* utilizado para comparação dos questionários nos momentos NPQ1 e NPQ2 não demonstrou confiabilidade com a ferramenta utilizada (Tabela 4). Diante destes achados, não se percebeu qualquer homogeneidade e estabilidade com esse instrumento na língua portuguesa neste grupo de pacientes com doença falciforme, conduzindo à impossibilidade da validação da ferramenta NPQ neste trabalho. Esse achado não necessariamente será igual em qualquer outro país onde se tenta uma validação de instrumento de pesquisa. Um bom exemplo foi a recente validação dessa mesma ferramenta e do DN-4 na Arábia Saudita com os parâmetros de avaliação bastante semelhantes (TERKAWI et al., 2017). Vários motivos podem ter conduzido a esse insucesso, desde o perfil dos pacientes analisados até a abordagem para aplicação do questionário. Por outro lado, a ferramenta NPQ aparentou ter um certo grau de especificidade diante dos achados dos outros instrumentos da pesquisa, pois 70% dos pacientes detectados com dor neuropática pelo NPQ apresentavam esse mesmo diagnóstico em alguma das outras ferramentas utilizadas trazendo uma outra possível utilidade para esse questionário que é a confirmação diagnóstica. Logicamente, esse não foi o propósito dessa pesquisa e pouca inferência pode ser extraída dessa informação até o momento.

Após aplicação dos instrumentos da pesquisa nos pacientes com doença falciforme e a consequentemente análise da variável média de idade, comprova-se uma associação entre dor

neuropática e faixa etária mais velha com os instrumentos DN-4, LANSS e PDQ (Tabela 5). Essa associação não foi encontrada com a aplicação do NPQ. Quando o parâmetro avaliado foi grupos de idade (adultos ou adolescentes), foi possível perceber indivíduos com faixa etária maior nos pacientes com dor neuropática quando comparados aos sem essa enfermidade, mas a associação só foi de fato comprovada com as ferramentas LANSS e PDQ, o mesmo não ocorreu com o NPQ e o DN-4 (Tabela 6). A maioria destes achados está de acordo com estudos anteriores que demonstram a presença de dor neuropática na maior parte das vezes em indivíduos mais velhos após aplicação de instrumentos de avaliação como o LANSS e o PDQ (ANTUNES et al., 2017; BRANDOW et al., 2014; TORRANCE et al., 2006). Além disso, reforça-se a suspeita de que pacientes mais velhos estão mais tempo sendo impactados pelas consequências álgicas da doença falciforme e consequentemente esses quadros agudos recorrentes poderiam ser um fator desencadeante do desenvolvimento da dor neuropática. Por outro lado, o papel da dor aguda recorrente nos portadores de doença falciforme desencadeando algum quadro de dor crônica com o passar do tempo ainda não tem fisiopatologia esclarecida, apesar da detecção comprovada em estudo de anormalidades na percepção dolorosa após anos de algum quadro etiológico de base (EDWARDS et al., 2001). É recorrente o achado de dor neuropática em pacientes com quadros crônicos de longa data quando comparado em pacientes mais jovens e com menos anos de doença crônica mas nada foi muito esclarecedor em relação à fisiopatologia deste quadro até o momento, apesar do conhecimento de que quadros agudos recorrentes podem conduzir a sensibilização central que é um desencadeador de outros tipos de quadros de dor crônica (BRANDOW et al., 2014).

A informação sobre presença de Depressão nos pacientes com doença falciforme foi coletada após questionamento diretamente com paciente, não tendo sido utilizado qualquer tipo de questionário diagnóstico para transtornos psiquiátricos. O número de casos de pacientes que afirmavam apresentar depressão foi pequeno, mas esta variável apresentou associação com dor neuropática detectada pelo LANSS (Tabela 6). Discutindo de forma extremamente genérica e grosseira pois o objetivo dessa pesquisa não era detecção de depressão, este resultado pode trazer a discussão do quanto quadros álgicos crônicos como a dor neuropática poderiam ter relação com o aparecimento de quadros psiquiátricos depressivos ou até mesmo ansiogênicos.

Confirmou-se que após o uso de ferramentas específicas para diagnóstico de Depressão foi possível identificar 34,2% de pacientes com sintomas depressivos dentre os indivíduos com doença falciforme (BARRETO et al., 2011). Este dado reforça que talvez um instrumento específico de detecção de sintomas depressivos deveria ser aplicado nos

indivíduos com doença falciforme e com dor neuropática ao mesmo tempo, já que estes dois quadros aparentam ter alguma relação com esse diagnóstico psiquiátrico. É importante ressaltar que nenhum dos poucos pacientes que citaram ter depressão relatava uso de qualquer medicamento antidepressivo, o que abre o leque de hipóteses para justificar situações desse tipo, como uma possível baixa adesão terapêutica até a subvalorização diagnóstica praticada pelo do profissional de saúde. As Ferramentas NPQ, DN-4 e PDQ não foram capazes de detectar essa diferença estatística em relação à presença de Depressão nos grupos com e sem dor neuropática.

Não houve uma associação entre sexo e dor neuropática após aplicação dos instrumentos NPQ, DN-4, LANSS e PDQ (Tabela 6). Isso não condiz com achados de outros estudos os quais associam sexo feminino com presença de dor neuropática na doença falciforme (BRANDOW et al., 2014; BRANDOW et al., 2015). Há um estudo mais recente reforçando a homogeneidade estatística entre os sexos e desconsiderando qualquer tipo de relação entre essa variável e dor neuropática (ANTUNES et al., 2017).

A proporção de pacientes com doença falciforme em uso de hidroxiureia foi maior no grupo sem dor neuropática, porém sem qualquer associação após aplicação das ferramentas NPQ, DN-4, LANSS e PDQ. O protocolo utilizado no Brasil para indicação de hidroxiureia para pacientes com doença falciforme inclui crises álgicas frequentes dentre outras diversas prerrogativas. Alguns estudos já descartam qualquer tipo de relação entre as variáveis hidroxiureia e dor neuropática, reforçando que esta medicação na maioria das vezes é indicada com a dor neuropática já instalada nos indivíduos com doença falciforme, portanto não desencadearia nem atenuaria este quadro (BOUHASSIRA et al., 2008; BRANDOW et al., 2014).

Nesses pacientes com doença falciforme, independente do instrumento utilizado para diagnóstico de dor neuropática, a porção inferior das costas foi a região mais prevalente na localização da queixa neuropática, atingindo os valores de 55,1%; 72,7%; 65,4% e 56% nas ferramentas NPQ; DN-4; LANSS E PDQ respectivamente. Esses achados foram ainda maiores do que os resultados de outros trabalhos que também tinham o objetivo de detecção de dor neuropática em pacientes com doença falciforme e que detectaram uma prevalência mais frequente de localização desta dor também em região lombar com valores de 53,6% a 48% do total de pacientes avaliados com dor neuropática (ANTUNES et al., 2017; BRANDOW et al., 2014). Percebe-se que mesmo com frequências menores em outros trabalhos na literatura, a região do corpo de mais frequente localização de dor neuropática continua sendo as costas. Na atual pesquisa, a segunda região do corpo mais prevalente em

relação à localização de dor neuropática segundo os instrumentos NPQ; DN-4 e LANSS foi o abdome com 13,8%; 9,1% e 15,4% respectivamente. Particularmente com o NPQ, as pernas também foram regiões que alcançaram o segundo lugar em termos de prevalência de dor neuropática (13,8%). Em pacientes portadores de dor neuropática detectados pelo PDQ, a segunda região mais prevalente de localização da dor também foram as pernas (16%).

A reclamação mais comum dos pacientes com doença falciforme são os quadros álgicos agudos não neuropáticos que, inclusive, já recebem uma atenção terapêutica e médica intensa há décadas para controle substancial da intensidade e da recorrência das crises de dor (WANG, 2010). Por outro lado, o quadro de dor neuropática ainda não recebe mundialmente, até o momento, a merecida e devida assistência diagnóstica e terapêutica. Isto não ocorre por falta de estratégia medicamentosa, mas talvez por desconhecimento, desvalorização e restrição de insumos no sistema público. Há estratégias de abordagem para dor neuropática de moderada efetividade publicadas na literatura como nos casos de Patches de lidocaína 5% ou uso de Pregabalina (WANG, 2010; ROUSSEAU, 2018; SCHLAEGER et al., 2017).

Particularmente nesta pesquisa, não havia pacientes com diagnóstico estabelecido de dor neuropática antes do início dos trabalhos e, por consequência, nenhum deles fazia uso de qualquer medicamento e nem recebia suporte não-farmacológico para controle desse tipo de dor crônica. Alguns poucos estudos realizados em outros países indicam e iniciam de forma bem sútil essa abordagem terapêutica nos pacientes com dor neuropática e doença falciforme, mas no Brasil a situação é mais grave, pois as abordagens de tratamento ainda não existem até o momento principalmente no sistema público (BRANDOW et al., 2014; WILKIE et al., 2010). Assim a ineficiência da assistência médica coletiva nas suas mais diversas áreas de dor crônica e no aspecto de distribuição de medicamentos só é reforçada a cada dia. E o subdiagnóstico de dor neuropática acaba sendo um alimentador desse descuido que proporciona e dissemina o surgimento de mais casos de dor neuropática em pacientes com doença falciforme.

Para que se tenha um tratamento constante o diagnóstico adequado é fundamental. O uso de ferramentas simples de detecção de dor neuropática como os instrumentos utilizados neste estudo pode melhorar essas estatísticas e beneficiar os portadores de doença falciforme com diversas formas terapêuticas como TENS, fisioterapia e exercícios especializados que já são utilizadas em outras doenças crônicas (ALBAYRAK et al., 2016; CHAPARRO et al., 2012). Além disso, os instrumentos DN-4, LANSS e PDQ poderiam aferir os resultados das intervenções terapêuticas com o passar dos meses. E após uma ampla detecção de dor neuropática realizada com os instrumentos específicos de avaliação é possível quantificar a

intensidade dessa dor através de testes sensoriais quantitativos já sugeridos neste grupo de pacientes (EZENWA et al., 2016). Percebe-se, então, que há muitas formas de atenuar esse quadro álgico crônico bastando apenas mais políticas diagnósticas direcionadas e associadas a propostas terapêuticas específicas.

O mini-exame físico do LANSS e do DN-4 tem o objetivo de complementar o restante da ferramenta para estabelecer evidências de dor neuropática, mas é fato que a investigação neurológica completa com um exame físico minucioso em quadros de dor neuropática é fundamental (FREYNHAGEN et al., 2006). Mesmo assim, observou-se que indivíduos com ausência de dor neuropática apresentam mais frequentemente ausência de alteração no miniexame físico do que aqueles com dor neuropática (Tabelas 8 e 9). Esses dados são compatíveis com estudos prévios que indicam que alterações sensoriais são fundamentais para colaborar na detecção de dor neuropática em indivíduos com doença falciforme (ANTUNES et al., 2017; BRANDOW et al., 2013; BRANDOW et al., 2014; BRANDOW et al., 2015). Aí pode estar o segredo, por exemplo, de o DN-4 ter conseguido a maior prevalência de detecção de dor neuropática nesta pesquisa quando usado isoladamente (Tabela 1). Além disso, estes achados estatísticos são um adendo que reforça a importância do exame físico numa avaliação de pacientes com dor neuropática.

A limitação deste estudo é seu desenho transversal. Portanto, estudos prospectivos serão necessários para verificar a adequação e a praticidade da aplicação de mais de uma ferramenta para detecção de dor nueropática em pacientes com doença falciforme.

# 7. CONCLUSÃO

Este estudo não identificou uma melhor ferramenta de triagem, mas sim uma melhor combinação de instrumentos (DN-4, LANSS e PDQ), já validados em português, que detectou o maior número de pacientes com dor neuropática dentre aqueles com doença falciforme, atingindo uma prevalência equivalente a 50,4%. Logo um único instrumento de triagem não é suficiente para abranger todos os pacientes com dor neuropática na doena falciforme. Após a comparação entre os instrumentos da pesquisa, foi possível demonstrar nenhuma, baixa ou moderada similaridade entre eles e isso reforça a hipótese de que cada ferramenta apresenta características bem singulares, as quais não proporcionam a eles isoladamente a capacidade de detectar todos os casos de dor neuropática entre os pacientes com doença falciforme.

A inclusão do NPQ para complementar a combinação de instrumentos acima aumentaria a prevalência detectada de dor neuropática para 59,2%, porém não foi possível validar essa ferramenta neste estudo devido à baixa confiabilidade estatística.

Nesta pesquisa, o grupo de pacientes com doença falciforme que tem dor neuropática apresenta um perfil clínico e epidemiológico bem característico, que é normalmente constituído de adultos com alterações sensoriais bem características como alodinia, distribuído de forma homogênea por sexo, com dor de localização principalmente lombar e sem abordagem terapêutica até o momento.

Como este trabalho foi pioneiro no mundo ao demonstrar que ferramentas de triagem devem ser associadas para alcançar o maior número possível de pacientes com dor neuropática na doença falciforme, então espera-se que a combinação de instrumentos possa fazer parte da prática rotineira de investigação com o propósito principal de encurtar o tempo entre o diagnóstico e o tratamento adequado e assim reduzir as complicações da dor neuropática. Além disso, esta pesquisa foi pioneira no Brasil no aspecto clínico e epidemiológico da população com doença falciforme e portadora de dor neuropática, pois não havia qualquer tipo de informação sobre este assunto até o momento. Logo, com esses dados essa população pode ser melhor estudada com o propósito de ampliar ainda mais as investigações em dor neuropática, inclusive com futuros testes clínicos para poder confirmar ou refutar diversas hipóteses inferidas durante este trabalho.

#### 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEGBOLA, M. Genomics and Pain Research in Sickle Cell Disease: An explanation of heterogeneity? **International Scholarly Research Network (ISRN)-Nursing**, open access, 2011.

ALBAYRAK I., APILIOGULLARI S., DAL C. N., LEVENDOGLU F., OZERBIL O. M. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Therapy to Dorsal Root Ganglion Adding to TENS and Exercise for Persistent Pain after Total Knee Arthroplasty. **The Journal of Knee Surgery.** 2016

ALLISON, A. C. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. **British medical journal**, v. 1, n. 4857, p. 290, 1954.

ÂNGULO, I. L. Crises falciformes. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 36, n. 2/4, p. 427-430, 2003

ANTUNES F. D., PROPHETA V. G. S., VASCONCELOS H. A., CIPOLOTTI R. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults **Ann Hematol**. v. 96, n. 7, p. 1121-1125, 2017.

ARENDT-NIELSEN, L.; YARNITSKY, D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. **The Journal of Pain**, v. 10, n. 6, p. 556-572, 2009.

ATTAL, N. et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. **PAIN**®, v. 154, n. 9, p. 1807-1819, 2013.

ATTAL N., CRUCCU G., BARON R., HAANPAA M., HANSSON P., et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. **European Journal of Neurology**. v. 17, p. 1113-e88, 2010.

ATTAL N., FERMANIAN C., FERMANIAN J., LANTERI-MINET M., ALCHAAR H., BOUHASSIRA D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? **Pain**. v. 138 p. 343-53, 2008

AZAR, S.; WONG, T. E. Sickle Cell Disease: A Brief Update. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 2, p. 375–393, 2017.

BAAD-HANSEN, L. Atypical Odontalgia – pathophysiology and clinical management. **Journal of Oral Rehabilitation.** v. 35, n. 1, p. 1-11, 2008

BACKES, C. E. et al. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 27, n. 1, p. 43-7, 2005.

BACKONJA M. M., KRAUSE S. J. Neuropathic pain questionnaire – short form. **Clin J Pain**. v. 19, p. 315–6, 2003.

- BACKONJA, M. M. et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. **The Clinical journal of pain**, v. 25, n. 7, p. 641-647, 2009.
- BADAWY S. M., LIEM R. I., RIGSBY C. K., et al. Assessing cardiac and liver iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. **Br J Haematol**. 2016.
- BADAWY S. M., THOMPSON A. A., LIEM R. I. Technology access and smartphone app preferences for medication adherence in adolescents and young adults with sickle cell disease. **Pediatr Blood Cancer**. v. 63, n. 5, p. 848–52, 2016.
- BAIN, B. J. Haemoglobinopathy diagnosis: Algorithms, lessons and pitfalls. **Blood Reviews**. v. 25, p. 205-213, 2011.
- BAIN, B. J. Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa. **Journal of clinical pathology**, v. 62, n. 1, p. 53-56, 2009.
- BALLAS, S. Current issues in sickle cell pain and its management. **Hematology**. p. 97–105, 2010.
- BALLAS, S. K. et al. Clinical, hematological, and biochemical features of Hb SC disease. **American journal of hematology**, v. 13, n. 1, p. 37-51, 1982.
- BALLAS, S. K.; DARBARI, D. S. Neuropathy, neuropathic pain, and sickle cell disease. **American journal of hematology**, v. 88, n. 11, p. 927-929, 2013.
- BALLAS, S. K., MC CARTHY, W. F., GUO, N., et al. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes inpatients with sickle cell anemia. **JNatlMed Assoc**. v. 101, n. 10, p. 1046–51, 2009.
- BERNAUDIN F., VERLHAC S.; ARNAUD C.; KAMDEM U. M.; HAU E. U.; LEVEILLE E.; VASILE H., KASBI F.; MAHDI F.; FOURMAUX C.; BISCARDI S.; GLUCKMAN E.; SOCIE L.; DALLE J. H.; EPAUD R.; PONDARRÉ C. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. **Blood**. v. 127, n. 14, p. 1814-22, 2016
- BERTHAUT I., GUIGNEDOUX G., KIRSCH-NOIR F., et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. **Haematologica**. v. 93, n. 7, p. 988–93, 2008.
- BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 8, p. 807-819, 2010.
- BARRETO F. J. N., CIPOLOTTI R. Depressive symptoms in children and adolescents with sickle cell anemia. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria.** v. 60. n. 4. p. 277-83, 2011.
- BARROS, G. A. M.; COLHADO, O. C. G.; GIUBLIN, M. L. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 15-19, 2016.

BECK, C. T.; BERNAL, H.; FROMAN, R. D. Methods to document semantic equivalence of a translated scale. **Research in Nursing and Health**. v. 26, n. 1, p. 64–73, 2003.

BELCHER, J. D. et al. Transgenic sickle mice have vascular inflammation. **Blood**, v. 101, n. 10, p. 3953-3959, 2003.

BENNETT, M. I. et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. **Pain**, v. 127, n. 3, p. 199-203, 2007.

BENNETT M. I. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. **Pain**. v. 92. p. 147–57, 2001.

BEYAZ S. G., ERGÖNENÇ J. S., ERGÖNENÇ T., SÖNMEZ O. U., ERKORKMAZ U., ALTINTOPRAK F. Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. **Chinese Medical Journal**. v. 129. n. 1, 2016.

BLINDER M. A., VEKEMAN F., SASANE M., et al. Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. **Pediatr Blood Cancer**. v. 60, n. 5, p. 828–35, 2013.

BOUHASSIRA D., ATTAL N., ALCHAAR H., BOUREAU F., BROCHET B., et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN-4). **Pain**. v. 114. p. 29-36, 2005.

BOUHASSIRA D., LANTERI-MINET M., ATTAL N., LAURENT B., TOUBOUL C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. **Pain**. v. 136. p. 380-7, 2008.

BRANDOW A. M., FARLEY R. A., DASGUPTA M., HOFFMANN R. G., PANEPINTO J. A. The Use of Neuropathic Pain Drugs in Children with Sickle Cell Disease Is Associated With Older Age, Female Sex, and Longer Length of Hospital Stay. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**. v. 37. p. 10–15, 2015.

BRANDOW A. M., FARLEY R. A., PANEPINTO J. A. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 61. n. 3. p. 512-7, 2014.

BRANDOW A. M., STUCKY C. L., HILLERY C. A., et al. Patients with sickle cell disease have increased sensitivity to cold and heat. **American Journal of Hematology.** v. 88. p. 37–43, 2013.

BRITTENHAM G. M. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. **N Engl J Med**. v. 364, n. 2, p. 146–56, 2011.

BRITTENHAM, G. M.; SCHECHTER, A. N.; NOGUCHI, C. T. Hemoglobin S polymerization: primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. **Blood**, v. 65, n. 1, p. 183-189, 1985.

BUNN, H. F. et al. Molecular and cellular pathogenesis of hemoglobin SC disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 79, n. 23, p. 7527-7531, 1982.

- BUNN, H. F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 11, p. 762-769, 1997.
- CALLIN, S.; BENNETT, M. I. Assessment of neuropathic pain. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, v. 8, n. 6, p. 210-213, 2008.
- CAMASCHELLA C. Recent advances in the understanding of inherited sideroblastic anaemia. **Br J Haematol**. p. 143, n. 1, p. 27–38, 2008.
- CAMPBELL, C. M. et al. An Evaluation of Central Sensitization in Patients With Sickle Cell Disease. **The Journal of Pain**, v. 17, n. 5, p. 617-627, 2016.
- CAMPELO, L. M. N. et al. The pain of children with sickle cell disease: the nursing approach. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 71, p. 1381-1387, 2018.
- CARR, D. B.; GOUDAS, L. C. Acute pain. The Lancet, v. 353, n. 9169, p. 2051-2058, 1999.
- CASTRO O., BRAMBILLA D. J., THORINGTON B., et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The cooperative study of sickle cell disease. **Blood**. v. 84, n. 2, p. 643–9, 1994.
- CHAMBERS C. T., REID G. J., MCGRATH P. J., FINLEY G. A. Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. **Pain.** v. 68. n. 2-3. p. 307-13, 1996.
- CHANG J., PATTON J. T., SARKAR A., et al. GMI-1070, a novel pan-selectin antagonist, reverses acute vascular occlusions in sickle cell mice. **Blood.** v. 116, n. 10, p 1779–86, 2010.
- CHAPARRO L. E., WIFFEN P. J., MOORE R. A., et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 7:CD008943, 2012.
- CHARACHE, S. et al. Hydroxyurea and Sickle Cell Anemia Clinical Utility of a Myelosuppressive" Switching" Agent. **Medicine**, v. 75, n. 6, p. 300-326, 1996.
- CHONG, P. S. T.; CROS, D. P. Technology literature review: quantitative sensory testing. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 29, n. 5, p. 734-747, 2004
- CHOU S. T., FASANO R. M. Management of patients with sickle cell disease using transfusion therapy: guidelines and complications. **Hematol Oncol Clin North Am**. v. 30, n. 3, p. 591–608, 2016.
- CHOU S. T., JACKSON T., VEGE S., et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. **Blood**. v. 122, n. 6, p. 1062–71, 2013.

- COKIC V. P., SMITH R. D., BELESLIN-COKIC B. B., et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobina by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. **J Clin Invest**. v. 111, n. 2, p. 231–9, 2003.
- CONRAN N., FRANCO-PENTEADO C. F., COSTA F. F. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. **Hemoglobin. v.** 33, n. 1, p. 1–16, 2009.
- COSTA F. C., DA CUNHA A. F., FATTORI A., et al. Gene expression profiles of erythroid precursors characterise several mechanisms of the action of hydroxycarbamide in sickle cell anaemia. **Br J Haematol**. v. 136, n. 2, p.333–42, 2007.
- COTTLE R. N., LEE C. M., BAO G. Treating hemoglobinopathies using gene-correction approaches: promises and challenges. **Hum Genet**. v. 135, n. 9, p. 993–1010, 2016
- CRUCCU G., SOMMER C., ANAND P., ATTAL N., BARON R., et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. **European Journal of Neurology**. 2010.
- DA MOTTA, G. C. P.; SCHARDOSIM, J. M.; DA CUNHA, M. L. C. Neonatal Infant Pain Scale: cross-cultural adaptation and validation in Brazil. **Journal of pain and symptom management**, v. 50, n. 3, p. 394-401, 2015.
- DARBARI D. S., ONYEKWERE O., NOURAIE M., MINNITI C. P., LUCHTMAN-JONES L., RANA S., SABLE C., ENSING G., DHAM N., CAMPBELL A., ARTETA M., GLADWIN M. T., CASTRO O., TAYLOR J. G. T, KATO G. J., GORDEUK V.. Markers of severe vasoocclusive painful episode frequency in children and adolescents with sickle cell anemia. **Journal of Pediatrics.** v. 160. p. 286–90, 2012.
- DA SILVA, N. C. H. et al. Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-FACIPE**, v. 3, n. 2, p. 33, 2017.
- DA SILVA, K. R.; YAMAGUCHI, M. U. Os benefícios da inclusão das hemoglobinopatias na triagem neonatal. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 11, n. 1, p. 67-73, 2008.
- DE SOUSA, A. M.; SILVA, F. R. A. Traço falciforme no Brasil: revisão da literatura e proposta de tecnologia de informação para orientação de profissionais da atenção primária. **Revista de Medicina da UFC**, v. 57, n. 2, p. 37-43, 2017.
- DIAS, T. L. et al. A dor no cotidiano de cuidadores e crianças com anemia falciforme. **Psicologia USP**, v. 24, n. 3, p. 391-411, 2013.
- DICKENSON A. H. Spinal cord pharmacology of pain. **British Journal of Anaesthesia**. v. 75. p. 193-20, 1995.
- DINIZ, Debora et al. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 1, p. 188-194, 2009.

- DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.
- DYCK, P. J. et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 4, n. 6, p. 502-510, 1978.
- DOVER G. J., PLATT O. S. Sickle cell disease. In: Nathan DG, Orkin SH. **Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood.** 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; p. 762-95, 1998.
- DWORKIN R. H., O'CONNOR A. B., BACKONJA M., FARRAR J. T., FINNERUP N. B., et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. **Pain.** v. 132. p. 237-51, 2007.
- EDWARDS R. R., FILLINGIM R. B. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. **Journal of Pain**. v. 2. p. 307–317, 2001.
- ELMARIAH H., GARRETT M. E., DE CASTRO L. M., et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. **Am J Hematol**. v. 89, n. 5, p. 530–5, 2014
- EMBURY, S. H. et al. Concurrent sickle-cell anemia and α-thalassemia: effect on severity of anemia. **New England Journal of Medicine**. v. 306, n. 5, p. 270-274, 1982.
- EZENWA M. O., MOLOKIE R. E., WANG Z. J., YAO Y., SUAREZ M. L., PULLUM C., SCHLAEGER J. M., FILLINGIM R. B., WILKIE D. J. Safety and Utility of Quantitative Sensory Testing among Adults with Sickle Cell Disease: Indicators of Neuropathic Pain? **Pain Practice**. v. 16 n. 3 p. 282-93. 2016.
- FELIU M. H., WELLINGTON C., CRAWFORD R. D., WOOD M. Opioid management and among adult patients with SCD. **Hemoglobin** v. 35. n. 5–6. p. 485–94, 2011.
- FELIX, A. A. Aspectos clínico-epidemiológicos e percepção de dor na doença falciforme [Dissertação de Mestrado]. **Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro**, 2009.
- FERRAZ M. B., OLIVEIRA L. M., ARAÚJO P. M. P., ATRA E.: Cross cultural reability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. **J Reumatol**. v. 17, p. 813-7, 1990.
- FIELDS, H. L. Pain: an unpleasant topic. **Pain**, v. 82, p. S61-S69, 1999.
- FORGET, B. G.; BUNN, H. F. Classification of the Disorders of Hemoglobin. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 3, n. 2, p. a011684, 2013.
- FLANAGAN J. M., STEWARD S., HOWARD T. A., et al. Hydroxycarbamide alters erythroid gene expression in children with sickle cell anaemia. **Br J Haematol**. v. 157, n. 2, p. 240–8, 2012.

- FRAGA B. P., SANTOS E. B., FARIAS NETO J. P., MACIEIRA J. C., QUINTANS L. J. JR, ONOFRE A. S., DE SANTANA J. M., MARTINS-FILHO P. R., BONJARDIM L. R. Signs and symptoms of temporomandibular dysfunction in fibromyalgic patients. **Journal of Craniofacial Surgery**. v. 23. n. 2. p. 615-8, 2012.
- FREYNHAGEN R., BARON R., GOCKEL U., TÖLLE T. R. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. **Current Medical Research and Opinion.** v. 22. n. 10. p. 1911-20, 2006.
- GARIOLI, D. S. O impacto da dor nas funções executivas e sua relação com as estratégias de enfrentamento em crianças com Anemia Falciforme [Dissertação de Mestrado]. **Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo**, 2011.
- GILMORE A., CHO G., HOWARD J., et al. Feasibility and benefit of hydroxycarbamide as a long-term treatment for sickle cell disease patients: results from the North West London sickle cell disease registry. **Am J Hematol**. v. 86, n. 11, p. 958–61, 2011.
- GLADWIN M. T., SHELHAMER J. H., OGNIBENE F. P., et al. Nitric oxide donor properties of hydroxyurea in patients with sickle cell disease. **Br J Haematol**. v. 116, n. 2, p. 436–44, 2002.
- GLASS P., BRENNAN T., WANG J., LUCHTMAN-JONES L., HSU L., BASS C. M., RANA S., MARTIN B., REED C., CHENG Y. I., GORDEUK V. Neurodevelopmental deficits among infants and toddlers with sickle cell disease. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics.** v. 34. p. 399–405, 2013.
- GREENSPAN, J. D. Quantitative assessment of neuropathic pain. Current pain and headache reports, v. 5, n. 2, p. 107-13, 2001.
- GRUNAU R. V. E., CRAIG K. D. Pain expression in neonates: facial action and cry. **Pain**. v. 28. n. 3. p. 395-410, 1987.
- GUILLEMIN F., BOMBARDIER C., BEATON D.: Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. J Clin Epidemiol. v. 46: p. 1417-32, 1993.
- HAANPAA M., ATTAL N., BACKONJA M., BARON R., BENNETT M. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. **Pain**, 2010.
- HALDANE, J. B. S. Disease and evolution. Current Science, v. 63, n. 9, p. 599-604, 1992.
- HAMIDEH D., Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). **Pediatr Blood Cancer**. v. 60, n. 9, p. 1482–6, 2013.
- HANKINS, J. S. et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. **Blood**, v. 106, n. 7, p. 2269-2275, 2005.
- HANSSON, P.; BACKONJA, M.; BOUHASSIRA, D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. **Pain**, v. 129, n. 3, p. 256-259, 2007.

- HEBBEL, R. P.; MILLER, W. J. Phagocytosis of sickle erythrocytes: immunologic and oxidative determinants of hemolytic anemia. **Blood**, v. 64, n. 3, p. 733-741, 1984.
- HEBBEL R. P., OSAROGIAGBON R., KAUL D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. **Microcirculation**. v. 11, n. 2, p. 129–51, 2004.
- HEBBEL R. P.; YAMADA O; MOLDOW CF, et al. Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium: possible mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease. **J Clin Invest.** v. 65, n. 1, p. 154–60, 1980.
- HENDRICKSON J. E., ZIMRING J. C. Factors that regulate RBC alloimmunization: lessons from animal models, in AABB audioconference. **Bethesda (MD): AABB**, 2013.
- HILTON, A. & SKRUTKOWSKI, M. Translating instruments into other languages: development and testing processes. **Cancer Nursing**. v. 25, n. 1, p. 1–7, 2002.
- HSIEH M. M., FITZHUGH C. D., WEITZEL R. P., et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. **JAMA**. v. 312, n. 1, p. 48–56, 2014.
- HULBERT M. L., SCOTHORN D. J., PANEPINTO J. A., et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. **J Pediatr**. v. 149, n. 5, p. 710–2, 2006.
- JACOB E., CHAN V. W., HODGE C., ZELTZER L., ZURAKOWSKI D., SETHNA N. F. Sensory and Thermal Quantitative Testing in Children with Sickle Cell Disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology.** v. 37. p. 185–189, 2015.
- JAIN D. L., SARATHI V., DESAI S., et al. Low fixed-dose hydroxyurea in severely affected Indian children with sickle cell disease. **Hemoglobin**. v. 36, n. 4, p. 323–32, 2012.
- JOHANSEN, J. P.; FIELDS, H. L. Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex produces an aversive teaching signal. **Nature neuroscience**, v. 7, n. 4, p. 398, 2004.
- JONES, E. G.; KAY, M. Instrumentation in cross-cultural research. **Nursing Research.** v. 41, n. 3, p. 186–188, 1992.
- JONES, P. S., LEE, J. W., PHILLIPS, L. R., ZHANG, X. E. & JACELDO, K. B. An adaptation of Brislin's translation model for cross-cultural research. **Nursing Research**. v. 50, n. 5, p. 300–304, 2001.
- JORDAN L., ADAMS-GRAVES P., KANTER-WASHKO J., et al. Multicenter COMPACTstudy of COMplications in patients with sickle cell disease and utilization of iron chelation therapy. **Curr Med Res Opin**. v. 31, n. 3, p. 513–23, 2015.

KATO, G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood reviews**, v. 21, n. 1, p. 37-47, 2007.

KAUL, D. K.; HEBBEL, R. P. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. **The Journal of clinical investigation**, v. 106, n. 3, p. 411-420, 2000.

KAVANAGH, P. L. et al. Management of children with sickle cell disease: a comprehensive review of the literature. **Pediatrics**, p. peds. 2010-3686, 2011.

KHURMI N., GORLIN A., MISRA L. Perioperative considerations for patients with sickle cell disease: a narrative review. **Can J Anaesth**. v. 64, n. 8, p. 860–9, 2017.

KINNEY T. R., SLEEPER L. A., WANG W. C., et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The cooperative study of sickle cell disease. Pediatrics 1999;103(3):640–5.

KOHLI, D. R. et al. Pain-related behaviors and neurochemical alterations in mice expressing sickle hemoglobin: modulation by cannabinoids. **Blood**, v. 116, n. 3, p. 456-465, 2010.

KOHNE, E. Hemoglobinopathies Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. **Significance**, v. 5, n. 11, p. 12, 2011.

KONETI, K. K.; JONES, M. Management of acute pain. Surgery (Oxford), v. 34, n. 2, p. 84-90, 2016.

KOPF A., PATEL N. B. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. IASP, 2010.

KOSHY M., ENTSUAH R., KORANDA A., et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. **Blood.** v. 74. p. 1403-8, 1989.

KRAUSE, S. J.; BACKONJA, M. M. Development of a neuropathic pain questionnaire. **The Clinical journal of pain**, v. 19, n. 5, p. 306-314, 2003.

KRUMOVA, Elena K. et al. Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of Aδ and C fibers. **Pain**, v. 153, n. 2, p. 273-280, 2012.

KUENTZ M., ROBIN M., DHEDIN N., et al. Is there still a place for myeloablative regimen to transplant young adults with sickle cell disease? **Blood**. v. 118, n. 16, p. 4491–2, 2011.

LA CESA, S. et al. How to diagnose neuropathic pain? The contribution from clinical examination, pain questionnaires and diagnostic tests. **Neurological Sciences**, v. 36, n. 12, p. 2169-2175, 2015.

LEHRER-GRAIWER J., HOWARD J., HEMMAWAY C. J., et al. GBT440, a potent antisickling hemoglobin modifier reduces hemolysis, improves anemia and nearly eliminates sickle cells in peripheral blood of patients with sickle cell disease. **Blood**. v. 126, n. 23, p. 542, 2015

- LEONELI, G. G. et al. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 3 p. 396-403, 2000.
- LÉPINE, J. P.; BRILEY, M. The epidemiology of pain in depression. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 19, n. S1, p. S3-S7, 2004.
- LE P. Q., GULBIS B., DEDEKEN L., et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: benefit from hydroxyurea treatment. **Pediatr Blood Cancer**. v. 62, n. 11, p. 1956–61, 2015.
- LOBO, C.; MARRA, V. N.; SILVA, R. M. G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 247-58, 2007.
- LUCANIA G., VITRANO A., FILOSA A., et al. Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: much ado about nothing? **Br J Haematol**. v.154, n. 5, p. 545–55, 2011.
- MACHADO, Rosicleide Araújo Freitas. Perfil da dor em crianças e adolescentes com doença falciforme [Dissertação de Mestrado]. **Salvador: Escola Bahiana De Medicina e Saúde Pública**, 2018.
- MAIER, C. et al. Quantitative Sensory Testing a Confocal Microscopy: Indications, Methodology, Interpretation, and Pitfalls. In: Raja SN SC, editor. **Pain 2014 Refresher Courses 15th World Congress on Pain**. Washington: IASP Press; p. 20-216, 2014.
- MAIER, C. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. **Pain**, v. 150, n. 3, p. 439-450, 2010.
- MANDARINO D., et al. Placebo-controlled, double-blind, first-in-human, ascending single dose and multiple dose, healthy subject study of intravenousadministered SelG1, a humanized anti-P-selectin antibody in development for sickle cell disease. **Blood.** v. 122, n. 21, p. 970, 2013.
- MARCINAK J. F., FRANK A. L., LABOTKA R. L., et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 3- to 17- month-old infants with sickle cell diseases. **J Pediatr**. v. 118, n. 1, p. 69–71, 1991.
- MATHIESON S., MAHER C. G., TERWEE C. B., FOLLY DE CAMPOS T., LIN C. W. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. **J Clin Epidemiol**. v. 68, n. 8, p. 957-66, 2015.
- MATSUI N. M., BORSIG L., ROSEN S. D., et al. P-selectin mediates the adhesion of sickle erythrocytes to the endothelium. **Blood.** v. 98, n. 6, p. 1955–62, 2001.
- MAXIMO C., SAAD S. T. O., THOME E., QUEIROZ A. M. M., LOBO C., BALLAS S. K. Amputations in Sickle Cell Disease: Case Series and Literature Review. **Hemoglobin**. v 40, n. 3. p. 150–155, 2016.

MCCLISH D. K., SMITH W. R., DAHMAN B. A., LEVENSON J. L., ROBERTS J. D., PENBERTHY L. T., AISIKU I. P., ROSEFF S. D., BOVBJERG V. E. Pain site frequency and location in sickle cell disease: The PiSCES project. **Pain.** v. 145. p. 246–51, 2009.

MCCURDY, P. R. 32DFP and 51Cr for measurement of red cell life span in abnormal hemoglobin syndromes. **Blood**, v. 33, n. 2, p. 214-224, 1969.

MCGANN P. T., FLANAGAN J. M., HOWARD T. A., et al. Genotoxicity associated with hydroxyurea exposure in infants with sickle cell anemia: results from the BABYHUG phase III clinical trial. **Pediatr Blood Cancer**. v. 59, n. 2, p. 254–7, 2012

MCGANN P. T., HOWARD T. A., FLANAGAN J. M. et al. Chromosome damage and repair in children with sickle cell anaemia and long-term hydroxycarbamide exposure. **Br J Haematol**. v. 154, n. 1, p. 134–40, 2011.

MCGANN, P. T.; NERO, A. C.; WARE, R. E. Current management of sickle cell anemia. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 3, n. 8, p. a011817, 2013.

MCGRATH P. J., FINLEY G. A. A Medição da dor. **In: A dor na infância. Anais Nestlé**. v. 59, p. 14-22, 2000.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy. **Seattle, WA: International Association for the Study of Pain Press** (Disponível em www. iasp-painorg), 1994.

MILHOMEM, Beatriz Mota. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos em varias regiões do país: revisão de literatura. **Health Research Journal**, v. 1, n. 1, p. 77-91, 2018.

MILLER S. T., SLEEPER L. A., PEGELOW C. H., et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. **N Engl J Med.** v. 342, n. 2, p. 83–9, 2000.

MILNER, P. F. et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. **New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 21, p. 1476-1481, 1991.

MOLOKIE, R. E.; WANG, Z. J.; WILKIE, D. J. Presence of neuropathic pain as an underlying mechanism for pain associated with cold weather in patients with sickle cell disease. **Medical hypotheses**, v. 77, n. 4, p. 491-493, 2011.

MOREIRA, H. W. Hemoglobinopatias no Brasil: um tema inesgotável. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 1, p. 3-4, 2000.

NAGEL, R. L.; FABRY, M. E.; STEINBERG, M. H. The paradox of hemoglobin SC disease. **Blood reviews**, v. 17, n. 3, p. 167-178, 2003.

NAHAVANDI M., TAVAKKOLI F., WYCHE M. Q., et al. Nitric oxide and cyclic GMP levels in sickle cell patients receiving hydroxyurea. **Br J Haematol**. v. 119, n. 3, p. 855–7, 2002.

NAIK, R. P.; HAYWOOD J. R. C. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program, v. 2015, n. 1, p. 160, 2015.

NGO D. A., AYGUN B., AKINSHEYE I., et al. Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin. **Br J Haematol**. v. 156, n. 2, p. 259–64, 2012

NIFONG T. P., DOMEN R. E. Oxygen saturation and hemoglobin A content in patients with sickle cell disease undergoing erythrocytapheresis. **Ther Apher**. v. 6, n. 5, p. 390–3, 2002.

NOGUCHI C. T., RODGERS G. P., SERJEANT G., et al. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. **N Engl J Med.** v. 318, n. 2, p. 96–9, 1988.

NOTTAGE K. A., HANKINS J. S., FAUGHNAN L. G., JAMES D. M., RICHARDSON J., CHRISTENSEN R., KANG G., SMELTZER M., CANCIO M. I., WANG W. C., ANGHELESCU D. L. Addressing challenges of clinical trials in acute pain: The Pain Management of Vaso occlusive Crisis in Children and Young Adults with Sickle Cell Disease Study. Clinical Trials, p. 1–8, 2016.

OHENE-FREMPONG, K. et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 288-294, 1998.

OJODU, J. et al. Incidence of sickle cell trait--United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, v. 63, n. 49, p. 1155-8, 2014.

OKPALA I., TAWIL A. Management of pain in sickle-cell disease. **Journal of the Royal Society of Medicine.** v. 95. p. 456–8, 2002.

OKSENBERG D., DUFU K., PATEL M. P., et al. GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease. **Br J Haematol**. v. 175, p. 141–53, 2016.

ORFALE A. Q., ARAUJO P. M. P., FERRAZ M. B.: Translation into portuguese, Cultural Adaptation and Evaluation of the Reability of the Disabilities of the arm Shoulder and hand questionnaire. **Bras J Med Biol Res.** v. 38, p. 293-302, 2005.

ORLANDO, Giselda M. et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 2, p. 111-121, 2000.

ORRINGER E. P., CASELLA J. F., ATAGA K. I., et al. Purified poloxamer 188 for treatment of acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease: a randomized controlled trial. **JAMA**. v. 286, n. 17, p. 2099–106, 2001

OSSIPOV, M. H. The perception and endogenous modulation of pain. **Scientifica**, v. 2012, n. 561761, 2012.

PECKER LH, SCHAEFER BA, LUCHTMAN-JONES L. Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. **Br J Haematol**. v. 176, n. 4, p. 515–26, 2017.

PEGELOW, Charles H. et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. **The American journal of medicine**, v. 102, n. 2, p. 171-177, 1997.

PIEL F. B. The present and future global burden of the inherited disorders of hemoglobin. **Hematol Oncol Clin North Am.** v. 30, n. 2, p. 327–41, 2016.

PIGG, M. et al. Reliability of intraoral quantitative sensory testing (QST). **Pain**. v. 148, n. 2, p. 220-6, 2010.

PINTO-COELHO, A. S. H. Ketamina na Dor Neuropática Pediátrica. **Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia**, v. 27, n. 4, p. 75-79, 2018.

PLATT, O. S. et al. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 74, n. 2, p. 652, 1984.

PLATT, O. S., THORINGTON B. D., BRAMBILLA D. J. et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. **New England Journal of Medicine**. v. 325, n. 1, p. 11-16, 1991.

PLATT, O. S. et al. Mortality in sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 1994, n. 331, p. 1022-1023, 1994.

PORPORATTI A. L., CONTI P. C. R. Avaliação de Pacientes com Odontalgia Atípica perante Teste Sensorial Quantitativo (QST) e Teste de Controle de Modulação da Dor (CPM). **Tese de mestrado**, 2013.

POWARS, D. R. et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. **Annals of Internal Medicine**, v. 115, n. 8, p. 614-620, 1991.

QUINN, C. T. et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**, v. 115, n. 17, p. 3447-3452, 2010.

RAMALHO, A. S. et al. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1195-1199, 2003.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, 2010.

ROLKE, R. et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. **European journal of pain**, v. 10, n. 1, p. 77-88, 2006.

ROTHER, R. P. et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. **Jama**, v. 293, n. 13, p. 1653-1662, 2005.

ROUSSEAU, V. et al. Efficacy and Tolerance of Lidocaine 5% Patches in Neuropathic Pain and Pain Related to Vaso-occlusive Sickle Cell Crises in Children: A Prospective Multicenter Clinical Study. **Pain Pract.** v. 18, n. 6, p. 788-797, 2018.

RYAN, K. et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. **British journal of haematology**, v. 149, n. 1, p. 35-49, 2010.

SARAF, S. L. et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. **Paediatric respiratory reviews**, v. 15, n. 1, p. 4-12, 2014.

SCHLAEGER, J. M., MOLOKIE, R. E., YAO, Y., SUAREZ, M. L., GOLEMBIEWSKI, J., WILKIE, D. J., & VOTTA-VELIS, G. Management of Sickle Cell Pain Using Pregabalin: A Pilot Study. **Pain Management Nursing**. v. 18, n. 6, p. 391–400, 2017.

SEBASTIANI P., NOLAN V. G., BALDWIN C. T., et al. A network model to predict the risk of death in sickle cell disease. **Blood**. v. 110, n. 7, p. 2727–35, 2007.

Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 (Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\_neonatal.pdf. Acessado em 07/08/2016).

Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado [Internet]. Brasília. DF; 2015 [cited 2016 Apr 25]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca\_falciforme\_diretrizes\_basicas\_linha\_cuidado.pdf

SERJEANT, G. R. The natural history of sickle cell disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 3, n. 10, p. a011783, 2013.

SETTY B. N., KULKARNI S., RAO A. K., et al. Fetal hemoglobin in sickle cell disease: relationship to erythrocyte phosphatidylserine exposure and coagulation activation. **Blood**. v. 96, n. 3, p. 1119–24, 2000.

SHENOY S. Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. **Ther Adv Hematol**. v. 4, n. 5, p. 335–44, 2013.

SHERWOOD, J. B. et al. Sickle cell anemia patients have low erythropoietin levels for their degree of anemia. **Blood**, v. 67, n. 1, p. 46-49, 1986.

SILVA D. G., BELINI JUNIOR E., DE ALMEIDA E. A., et al. Oxidative stress in sickle cell disease: an overview of erythrocyte redox metabolism and current antioxidant therapeutic strategies. **Free Radic Biol Med.** v. 65, p. 1101–9, 2013.

SILVA, K. R.; YAMAGUCHI, M. U. Os benefícios da inclusão das hemoglobinopatias na triagem neonatal. **Arq. ciências saúde UNIPAR**, v. 11, n. 1, 2007.

SILVA, R. B.; RAMALHO, A. S.; CASSORLA, Roosevelt. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 54-58, 1993.

- SIMÕES, B. P. et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. Supl 1, p. 46-53, 2010.
- SMITH W. R., PENBERTHY L. T., BOVBJERG V. E., MCCLISH D. K., ROBERTS J. D., DAHMAN B., AISIKU I. P., LEVENSON J. L., ROSEFF S. D. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. **Annals of Internal Medicine: Journal.** v. 148. p. 94–101, 2008.
- SMITH, W. R.; SCHERER, M. Sickle-cell pain: advances in epidemiology and etiology. **ASH Education Program Book**, v. 2010, n. 1, p. 409-415, 2010.
- SONATI, M. F.; COSTA, F. F. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. S40-S51, 2008.
- SOUSA, V. D., ZAUSZNIEWSKI, J. A., MENDES, I. A. C. & ZANETTI, M. L. Crosscultural equivalence and psychometric properties of the Portuguese version of the depressive cognition scale. **Journal of Nursing Measurement**, v. 13, n. 2, p.87–99, 2005.
- SOUSA V. D., ROJJANASRIRAT W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. **J Eval Clin Pract**. v. 17, n. 2, p. 268-74, 2011.
- SOUZA, J. M. et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista transformar**, v. 8, n. 8, p. 162-178, 2016.
- SPERBER, A. D. Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. **Gastroenterology**. v. 126, n. 1, p. S124–S128, 2004.
- STEINBERG, M. H. et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **Jama**, v. 289, n. 13, p. 1645-1651, 2003.
- STEINBERG, M. H. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **The Scientific World Journal**, v. 8, p. 1295-1324, 2008.
- STEINBERG M. H., MCCARTHY W. F., CASTRO O., et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. **Am J Hematol**. v. 85, n. 6, p. 403–8, 2010.
- STEINBERG M. H., SEBASTIANI P. Genetic modifiers of sickle cell disease. **Am J Hematol.** v. 87, n. 8, p. 795–803, 2012.
- SWITZER, J. A. et al. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 501-512, 2006.
- TEIXEIRA, P. M. S. Hemoglobinopatias: clínica, diagnóstico e terapêutica. 83 páginas. Dissertação de mestrado Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Portugal. Defendida em março de 2014.

- TEIXEIRA, R. S. Função endotelial e sua associação com manifestações clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com anemia falciforme [Dissertação de Mestrado]. **Salvador: Escola Bahiana De Medicina e Saúde Pública**, 2016.
- TELEN M. J., WUN T., MCCAVIT T. L., et al. Randomized phase 2 study of GMI-1070 in SCD: reduction in time to resolution of vaso-occlusive events and decreased opioid use. **Blood**. v. 125, n. 17, p. 2656–64, 2015.
- TERKAWI A. S., ABOLKHAIR A., DIDIER B., ALZHAHRANI T., ALSOHAIBANI M., TERKAWI Y. S., ALMOQBALI Y., TOLBA Y. Y., PANGILILAN E., FOULA F., TSANG S. Development and validation of Arabic version of the douleur neuropathique 4 questionnaire. **Saudi J Anaesth.** v. 11, Suppl 1, p. S31-S39, 2017.
- TERKAWI A. S., BACKONJA M. M., ABOLKHAIR A., ALMAHARBI S., JOY J., FOULA F., ALSWITI M., TERKAWI Y. S., AL-ZHAHRANI T., ALGHAMDI F. S., TSANG S. **Saudi J Anaesth**. Development and validation of Arabic version of the Neuropathic Pain Questionnaire-Short Form.v. 11, Suppl 1, p. S53–S62, 2017.
- TEST S. T., WOOLWORTH V. S. Defective regulation of complement by the sickle erythrocyte: evidence for a defect in control of membrane attack complex formation. **Blood**. v. 83, n. 3, p. 842–52, 1994.
- TORRANCE N., SMITH B. H., BENNETT M. I., LEE A. J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. **Journal of Pain**. v. 7, p. 281-9, 2006.
- TORRES, G. A. Hemoglobinopatias: manifestações clínica e diagnósticos [Trabalho de Conclusão de Curso]. **Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília**, 2016.
- TOSTES M. A., BRAGA J. A., LEN C. A. Abordagem da crise dolorosa em crianças portadoras de doença falciforme. **Revista de Ciências Médicas**.v. 18, n. 1, p. 47-55, 2009.
- TREEDE R. D., JENSEN T. S., CAMPBELL J. N., CRUCCU G., DOSTROVSKY J. O., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, p. 1630-5, 2008.
- TRUINI, A.; CRUCCU, G. How diagnostic tests help to disentangle the mechanisms underlying neuropathic pain symptoms in painful neuropathies. **Pain**, v. 157, p. S53-S59, 2016.
- TSHILOLO, L.; TOMLINSON, G.; WILLIAMS, T. N.; SANTOS, B.; OLUPOT-OLUPOT, P.; LANE, A.; AYGUN, B.; STUBER, S. E.; LATHAM, T. S.; MCGANN, P. T.; WARE, R. E. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMoa1813598, 2018.
- VALER, T. S. P.; DODORICO, M. A.; FERREIRA, W. L. M. Hemoglobinopatias: prevalência em doadores de sangue. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, p. 27-34, 2012.

VERNACCHIO L., NEUFELD E. J., MACDONALD K., et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. **J Pediatr**. v. 133, n. 2, p. 275–8, 1998.

VIANA-BARACIOLI, L. M. S., et al. Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 23, n. 1, p. 31-39, 2001

VICHINSKY E. P., NEUMAYR L. D., EARLES A. N., et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. **N Engl J Med.** v. 342, n. 25, p. 1855–65, 2000.

VIEIRA, Alessandra Guimarães. Prevalência do traço falciforme em doadores de sangue do Distrito Federal [Trabalho de Conclusão de Curso]. **Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília**, 2016.

VIERCK, C. J.; HANSSON, P. T.; YEZIERSKI, R. P. Clinical and pre-clinical pain assessment: are we measuring the same thing? **Pain**, v. 135, n. 1, p. 7-10, 2008.

VIVAS, W. L. P.; REBOUÇAS, D. S.; FABBRO, A. L. D.; CIPOLOTTI, R. Heterozigose para hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 28, n. 4, p. 284-287, 2006.

VOSCOPOULOS, C.; LEMA, M. When does acute pain become chronic? **British journal of anaesthesia**, v. 105, n. suppl 1, p. i69-i85, 2010.

VOSKARIDOU, E. et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). **Blood**, v. 115, n. 12, p. 2354-2363, 2010.

WAGNER, S. C. Identificação de talassemia alfa e outras hemoglobinopatias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre [Dissertação de Mestrado]. **Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2002.

WALK, D. et al. Quantitative sensory testing and mapping: a review of nonautomated quantitative methods for examination of the patient with neuropathic pain. **The Clinical journal of pain**, v. 25, n. 7, p. 632-640, 2009.

WALSH K. E., CUTRONA S. L., KAVANAGH P. L. et al. Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: a systematic review. **Pediatrics.** v. 134, n. 6, p. 1175–83, 2014.

WANG, K. Painful conditioning stimuli of the craniofacial region evokes diffuse noxious inhibitory controls in men and women. **Journal of Orofacial Pain**. v. 24, n. 3, p. 255-61, 2010.

WANG W. C., WARE R. E., MILLER S. T., et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). **Lancet.** v. 377, n. 9778, p. 1663–72, 2011.

WARE R. E., DE MONTALEMBERT M., TSHILOLO L., et al. Sickle cell disease. Lancet. v. 390, n. 10091, p. 311–23, 2017.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 8, p. 704-712, 2001.

WEST, M. S. et al. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. **Journal of clinical epidemiology**, v. 45, n. 8, p. 893-909, 1992.

WILKIE D. J., MOLOKIE R., BOYD-SEAL D., et al. Patient-reported outcomes: descriptors of nociceptive and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with sickle cell disease. **Journal of National Medical Association**. v. 102, p. 18–27, 2010.

WILLIAMS, T. N., WEATHERALL, D. J. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 9, p. 1-14, 2012.

WONG T. E., BRANDOW A. M., LIM W., et al. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. **Blood.** v. 124, n. 26, p. 3850–7, 2014.

WONG W. Y., OVERTURF G. D., POWARS D. R. Infection caused by Streptococcus pneumoniae in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. **Clin Infect Dis.** v. 14, n. 5, p. 1124–36, 1992.

YAMAGUCHI, M. U., et al. Hemoglobinopatias: prevalência em doadores de sangue. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 1, *p. 27-34*, 2012.

YANNI E., GROSSE S. D., YANG Q., et al. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002. **J Pediatr**. v. 154, n. 4, p. 541–5, 2009.

YUSUF, H. R. et al. Emergency department visits made by patients with sickle cell disease: a descriptive study, 1999–2007. **American journal of preventive medicine**, v. 38, n. 4, p. S536-S541, 2010.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev bras hematol hemoter**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.

ZARKOWSKY, H. S., et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. **The Journal of pediatrics**, v. 109, n. 4, p. 579-585, 1986.

ZENNADI R., CHIEN A., XU K., et al. Sickle red cells induce adhesion of lymphocytes and monocytes to endothelium. **Blood**. v. 112, n. 8, p. 3474–83, 2008.

ZHANG D., XU C., MANWANI D., et al. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. **Blood.** v. 127, n. 7, p. 801–9, 2016

ZIMMERMAN, S. A. et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. **Blood**, v. 103, n. 6, p. 2039-2045, 2004.

ZOHEIRY N., ALKOKANI M., RICHARD WARD R., ANGELA MAILIS A., Characterization of Chronic Pain and Opioid Usage in Adult Sickle Cell Disease Patients Referred to a Comprehensive Pain. **Pain Medicine**. v. 0: p. 1–2, 2016.

#### 9. APÊNDICES

#### 9.1 Apêndice A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### I – Dados sobre a pesquisa científica

Título: Manejo no diagnóstico, avaliação e mensuração da dor neuropática nos portadores de

anemia falciforme

Pesquisador: Fabricio Dias Antunes Orientador: Prof. PhD Rosana Cipolotti

#### II - Termo de Consentimento

Estamos realizando uma pesquisa que tem como objetivo diagnosticar a dor crônica em pacientes portadores de anemia falciforme em Sergipe. O estudo será realizado por meio de entrevista, da análise de prontuário, além da pesquisa da alteração do limiar por estímulo de agulha (LEA) através de uma agulha estéril de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 mL—sem a parte interna—suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não, o procedimento poderá ocasionar dor mínima, mas não oferece qualquer risco e despesas financeiras a você ou sua família. As informações obtidas serão confidenciadas e utilizadas apenas com propósito científico, conforme recomenda a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Os resultados serão publicados com garantia de que você não será identificado. Além disso, o senhor (a) tem a liberdade de desistir a qualquer momento, deixando de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo, e poderá ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre a pesquisa, eliminando possíveis dúvidas.

### III — Informações dos nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa.

 Fabricio Dias Antunes. Médico e Mestre em Ciências da saúde. Universidade Federal de Sergipe. Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da saúde. NPGME. Rua Cláudio Batista, S/N- Bairro: Sanatório. Aracaju- SE. Telefones (079) 2105-1783(comercial) / (079)99124-6830.

# IV – Consentimento pós-esclarecido Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador, e, tendo entendido o que me foi explicado, consinto a referida pesquisa. Aracaju / SE, \_\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_\_\_. Assinatura do Responsável Assinatura do Pesquisador

#### 9.2 Apêndice B

#### FOLHA DE ROSTO – INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

#### DATA:

Número do prontuário do paciente no HU:

NOME:	
IDADE:	_
DATA DE NASCI	MENTO:
SEXO:	
GENÓTIPO:	
DATA DA HEMO	TRANSFUSÃO ANTERIOR:
MEDICAMENTO	S:
FAZ USO DE HID	PROXIURÉIA?
SIM	NÃO
ÚLTIMOS EXAM	ES LABORATORIAIS:
HEMOGLOBINA RETICULÓCITOS	
NÚMERO DE QU	ADROS AGUDOS DE DOR NO ÚLTIMO MÊS:
HISTÓRIA DE DE SIM	EPRESSÃO? NÃO

#### 10. ANEXOS

#### 10.1 Anexo A

#### **Neuropathic Pain Questionnaire**

Por favor escreva abaixo o local do	seu corpo con	m uma d	or muito forte para você:
Por favor use o espaço abaixo para	descrever sua	dor com	n suas próprias palavras:
Para todas as questões a seguir, por escreveu acima. Indique um número			
Dor em queimação ou ardor:		100	T 1'
0 ————————————————————————————————————	pior ardor q		
Muito sensível ao toque		100	Indique o valor:
Sem hipersensibilidade	,		e sensível ao toque
Dor em pontada 0  Sem dor em pontada			Indique o valor: que você já imaginou
Dormência 0  Sem dormência			Indique o valor: ria que você já imaginou
Dor tipo choque elétrico 0  Sem dor tipo choque	_		Indique o valor: choque que você já imaginou
Dor tipo picada 0  Sem dor tipo picada	pior dor tipo	100 picada	Indique o valor: que você já imaginou
Dor em aperto	<b></b>	100	Indique o valor:
Sem dor em aperto	pior dor em	aperto q	ue você já imaginou
Dor tipo frio 0	_	100	•
Sem dor tipo frio	pior	dor tipo	frio que você já imaginou
Quão desagradável é sua dor norma 0 ————————— Nada desagradável	<b></b>	100 ais desag	Indique o valor: radável que você já imaginou

Quanto te oprime sua dor norm		Indiana a malam
	mais opressível que você	
Dor aumenta ao tocar	→ 100	Indique o valor:
Não aumenta nada		ue você já imaginou
Dor aumenta com as mudanças	climáticas	
0 —	→ 100	*
Não aumenta nada	o maior aumento qu	ue você já imaginou

#### CÁLCULO:

	ESCORE	COEFICIENTE	PRODUTO
Dor em queimação ou ardor		X 0,006	
Muito sensível ao toque		X 0,005	
dor em pontada		X 0,005	
Dormência		X 0,02	
Dor tipo choque elétrico		X (-0,008)	
Dor tipo picada		X 0,01	
Dor em aperto		X (-0,004)	
Dor tipo frio		X 0,004	
Quão desagradável é sua		X 0,006	
dor normalmente?			
Quanto te oprime sua dor		X (-0,003)	
normalmente?			
Dor aumenta ao tocar		X 0,006	
Dor aumenta com as		X (-0,005)	
mudanças climáticas			
CONSTANTE			-1,408
TOTAL (SOMA DE			
TODOS OS PRODUTOS)			

Escore final abaixo de zero: dor não neuropática Escore igual ou maior que zero: dor neuropática

10.2 Anexo B	
	DN-4
INICIAIS DO NOME:	Data:
Por favor, nas quatro perguntas abaixo, con ou NÃO para cada número:	nplete o questionário marcando uma resposta SIM

#### ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão A: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	SIM	NÃO
1- Queimação		
2- Sensação de frio		
dolorosa		
3- Choque elétrico		

Questão B: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	SIM	NÃO
4- Formigamento		
5- Alfinetada e Agulhada		
6- Adormecimento		
7- Coceira		

#### **EXAME DO PACIENTE**

Questão C: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

	SIM	NÃO
8- Hipoestesia ao toque		
9- Hipoestesia a picada de		
agulha		

Questão D: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

	SIM	NAO	
10- Escovação			Ī

#### 10.3 Anexo C

#### LANSS

NOME: Data:
Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação de dor estão funcionando. É importante obter este tipo de informação, pois ela pode ajudar na escolha de um tratamento específico para o seu tipo de dor.
A. QUESTIONÁRIO DE DOR
<ul> <li>Pense na dor que você vem sentindo na última semana.</li> <li>Por favor, diga se qualquer uma das características abaixo se aplica a sua dor. Responda apenas SIM ou NÃO.</li> </ul>
<ol> <li>A sua dor se parece com uma sensação estranha e desagradável na pele? Palavras do tipo "agulhadas," "choques elétricos" e "formigamento" são as que melhor descrevem estas sensações.</li> </ol>
a. NÃO—Minha dor não se parece com isso [0]
b. SIM—Eu tenho este tipo de sensação com freqüência [5]
2. A sua dor faz com que a cor da pele dolorida mude de cor? Palavras do tipo "manchada" ou "avermelhada ou rosada" descrevem a aparência da sua pele.
a. NÃO—Minha dor não afeta a cor da minha pele
<ol> <li>A sua dor faz com a pele afetada fique sensível ao toque? A ocorrência de sensações desagradáveis e/ou dolorosas ao toque leve ou mesmo ao toque da roupa ao vestir-se descrevem esta sensibilidade anormal.</li> </ol>
a. NÃO—Minha dor não faz com que minha pele fique mais sensível nesta área [0] b. SIM—Minha pele é mais sensível ao toque nesta área
4. A sua dor inicia de repente, sem nenhuma razão aparente, quando você está parado? Palavras tipo "choques elétricos," "dor em pontada" ou "dor explosiva" descrevem estas sensações.
a. NÃO—Minha dor não é sentida desta forma
5. A sua dor faz com que a temperatura da sua pele na área dolorida mude? Palavras tipo "calor" e "queimação" descrevem estas sensações.
a. NÃO—Eu não tenho este tipo de sensação [0]

b. SIM—Eu tenho estas sensações com freqüência
B. EXAME DA SENSIBILIDADE
A sensibilidade da pele pode ser examinada comparando-se a área dolorida com a área contralateral ou nas áreas adjacentes não-doloridas avaliando a presença de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LEA).
6. ALODINIA: Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não-dolorida e, a seguir, na área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas no lado não-dolorido e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo "picada" ou "latejante") forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente.
a. NÃO—Sensação normal em ambas as áreas
7. ALTERAÇÃO DO LIMIAR POR ESTÍMULO DE AGULHA (LEA): Determine o LEA através da comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 mL—sem a parte interna—suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não-doloridas. Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não-dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo "nenhuma sensação" ou "somente sensação de toque" (LEA aumentado) ou "dor muito intensa" (LEA diminuído), isso significa que há um LEA alterado. Caso a sensação de agulhada não for percebida em nenhuma área, conecte a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repita a manobra.
a. NÃO—Sensação igual em ambas áreas

#### 10.4 Anexo D

#### PAINDETECT QUESTIONNAIRE

INICIAIS DO NOME PACIENTE:							Data	:		
Como você quantifica sua dor agora de zero a dez?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenl	numa								<b></b>	Máximo
Quantifi	que a sua	dor m	ais fort	e de zer	o a dez	z nas úl	timas 0	4 sema	nas:	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenl	numa								<b></b>	Máximo
Quantifi	Quantifique a média de zero a dez de todos os episódios de dor nas últimas 04 semanas:									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenl	numa —									Máximo
Por favor	Por favor circule a principal área de dor no seu corpo:									



Sua dor irradia para outra região do seu corpo?

Sim Não

Se sim, indique na figura acima a direção para onde sua dor irradia Circule a imagem que melhor descreve o curso de sua dor:



Dor persistente com poucas oscilações



Dor persistente com ataques de muita dor



Ataques de muita dor sem dor nos intervalos



Ataques de muita dor com dor nos intervalos

#### CIRCULE APENAS UMA ALTERNATIVA PARA CADA PERGUNTA ABAIXO:

Você sofre com uma sensação de ardência como uma irritação após uma picada nas áreas marcadas?

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

Você sente um formigamento ou picada na área de sua dor?

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

Esta área dolorosa é mais sensível ao toque que outras áreas?

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

Você tem um ataque de dor súbito na área de sua dor, como um choque elétrico?

Nunca <u>muito pouco</u> <u>levemente</u> <u>moderadamente</u> <u>fortemente</u> <u>extremamente forte</u>

Você sente frio ou calor nesta área dolorosa ocasionalmente?

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

Você sofre de uma dormência nesta área que você marcou?

Nunca <u>muito pouco</u> <u>levemente</u> <u>moderadamente</u> <u>fortemente</u> <u>extremamente forte</u>

Leve pressão com um dedo, por exemplo, nesta área marcada desencadeia dor?

Nunca <u>muito pouco levemente</u> <u>moderadamente</u> <u>fortemente</u> <u>extremamente forte</u>

#### 10.5 Anexo E

Título da Pesquisa: DOR NEUROPÁTICA NOS PORTADORES DE ANEMIA

**FALCIFORME** 

Pesquisador Responsável: Fabricio Dias Antunes

CAAE: 46774515.0.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

11.ARTIGOS (Front pages dos artigos publicados e aceites das revistas)

#### ORIGINAL ARTICLE



## Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults

Fabricio Dias Antunes<sup>1</sup> · Vynicius Goltran Sobral Propheta<sup>1</sup> · Hulemar Andrade Vasconcelos<sup>1</sup> · Rosana Cipolotti<sup>1</sup>

Received: 20 January 2017/Accepted: 25 March 2017 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract Chronic pain conditions are little studied and may be underestimated in sickle cell disease (SCD). The aim of this study was to identify the occurrence and characteristics of neuropathic pain (NP) in SCD patients. A sample of 56 patients was chosen from a total of 554 patients submitted to the inclusion criteria between 2015 and 2016. The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale was used for detecting NP. The groups with and without NP were compared by sex, age, use of hydroxyurea, and sensory changes through Chi-square, Fisher's exact, ANOVA, and Kruskal-Wallis tests. The average age was 20.6 years (SD  $\pm$  4.6), 51.8% of the patients were male, and 14 patients (25%) suffered from NP. Most commonly, the pain was reported to be in the lower back area (53.6%). Age was positively related to NP: the average age in the group with NP was 22.7 years (SD  $\pm$  4.1) and in the group without NP was 19.8 years (SD  $\pm$  4.5), p < 0.05. Higher rates of NP occurred in patients aged 19 years or older,

#### Perspective

This article presents a proposal to simplify the evaluation of neuropathic pain in patients with sickle cell disease with the help of a questionnaire, greatly speeding up diagnosis and, consequently, access to the appropriate treatment

Fabricio Dias Antunes briciodias26@gmail.com

> Vynicius Goltran Sobral Propheta vytran1@hotmail.com

Hulemar Andrade Vasconcelos hulemar@gmail.com

Rosana Cipolotti rosanaci@yahoo.com

Published online: 30 March 2017

Federal University of Sergipe-Brazil, Av. Claudio Batista, s/n, Aracaju, Sergipe, Brazil compared with that in teens (p < 0.01). There was a positive association between NP and the use of hydroxyurea (p < 0.05). An association was found between NP and sensitive neurological changes (p < 0.01). Therefore, screening for NP may result in faster and more effective diagnoses and consequently initiate appropriate treatment.

**Keywords** Sickle cell · Chronic pain · Neuropathic pain · Hydroxyurea

#### Introduction

Pain is the most frequent complication associated with symptomatic forms of sickle cell disease (SCD) [1]. Furthermore, episodes of acute pain in SCD patients vary with an average of one to three episodes per year, with spontaneous resolution after some variable periods of time [2, 3].

Pain may not be directly related to tissue injury and it may be a different acute form manifesting itself as a continuous and persistent sensation associated with hyperalgesia (severe pain) and allodynia (pain sensation following a non-painful stimuli), deriving from central or peripheral nervous sensitization mechanisms [4]. Chronic pain (CP) in SCD, besides raising treatment costs, can also increase patient morbidity due to common and severe clinical complications. Neurological or psychiatric changes, such as sleep disorders, depression, and anxiety, can be present among patients with CP [5].

Neuropathic pain (NP), CP's form, is a direct consequence of damage to the somatosensory system [6]. It is estimated that about 7–8% of patients in Europe have NP [7, 8]. A previous study found that 20% of SCD patients suffer from NP, being more prevalent in women and people of higher age [9]. The neurobiological mechanisms that trigger NP are still poorly understood. Questions remain with regard to what the best



**To:** "Fabricio Dias Antunes" briciodias26@gmail.com

From: "Arnold Ganser" ganser.arnold@mh-hannover.de; Pribbenow.Karin@mh-hannover.de

Subject: AOHE: Your manuscript entitled NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A CROSS-

SECTIONAL STUDY ASSESSING TEENS AND YOUNG ADULTS

Ref.: Ms. No. AOHE-D 17-00048R2
NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY ASSESSING TEENS AND YOUNG ADULTS
Annals of Hematology

Dear Dr. Antunes,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Annals of Hematology.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Arnold Ganser, M.D. Editor-in-Chief Annals of Hematology

\*\*\*\*\*

RESEARCH Open Access

# Screening for neuropathic pain in patients with sickle cell disease: is a single assessment scale sufficient?



Fabricio Dias Antunes Dias Antunes Cidson Leonardo Silva Junior, Karine Santos Cerqueira, Maira do Livramento Faro and Rosana Cipolotti

#### Abstract

**Background:** The objectives of this study were to delineate the clinical-epidemiological profile of patients with neuropathic pain (NP) in the groups of SCD patients, from each of the three questionnaires used DN-4, painDETECT - PDQ, LANSS and to compare these three questionnaires in NP evaluation in SCD carriers. This cross-sectional study evaluated 83 patients with symptomatic SCD, aged 14 years or older. Clinical and laboratory data were extracted from the patients' charts and from information obtained from the patients during the interview before the application of the questionnaire. The calculations were performed using the statistical software Epi InfoTM 7. Pearson's correlation coefficient was used to compare the neuropathic pain evaluation scales with the software BioEstat 5.3.

**Results:** The use of two or more questionnaires may increase the suspicion of NP in patients with SCD and, with a confirmed diagnosis, adequate treatments will benefit patients.

Keywords: Sickle cell disease, Neuropathic pain, PDQ, LANSS, DN-4

#### Background

Sickle cell disease (SCD) is the most prevalent genetic disorder in the world, affecting about 100,000 individuals in the United States of America, or one in 500 black newborns [1–3].

SCD is characterized by recurring and severe episodes of acute pain due to occlusive vessel crises. Severe acute pain episodes are caused by tissue ischemia, resulting from the microcirculation occlusion [3]. They occur with variable intensity, with an average frequency of one to three times per year, and either disappear spontaneously or after treatment [4, 5].

Faced with the constant recurrence of acute pain episodes, there is a possibility for chronic pain (CP) to develop. Despite many studies on CP in adults with SCD in the literature, the underlying mechanisms are still not well understood [6-10]. Eventually, the pain syndrome may not be directly related to tissue injury, manifesting

as a continuous and persistent sensation associated with hyperalgesia and allodynia, due to central or peripheral nervous sensitization mechanisms [11]. The CP in SCD carriers, besides raising the costs of the treatment, adds morbidity to patients already affected by frequent and serious clinical intercurrences. Neurological or psychiatric disorders, such as sleep disturbances, depression, and anxiety are quite common among patients with CP [12].

The International Association for the Study of Pain in 2011 defined neuropathic pain (NP) as "pain caused by an injury or disease of the somatosensory system" [13]. NP, a subtype of CP, is defined as a direct consequence of somatosensory system damage, having a prevalence of 7 to 8% in Europe [14, 15]. It is characterized by pain in the absence of a noxious stimulus and may be spontaneous (continuous or paroxysmal) or evoked by sensory stimuli (allodynia), a situation in which a pain response is triggered with a slight touch on the skin.

NP is associated with a variety of sensory alterations, e.g., lost or increased sensitivity, reflecting the absence of a standard clinical model in these cases [16, 17].

Federal University, Av. Beira Mar, 2016, apto 402, Aracaju-Sergipe, Brazil



0 The Author(s), 2019 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/40/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons Dicense, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Decication waiver (http://creativecommons.org/public.domain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

<sup>\*</sup>Correspondence: briciodias 26@gmail.com

This study was approved by the ethics committee on human research of Sergipe Federal University. An informed consent form was signed by the patient or legal quardian.

Desativar para: inglês 🗴

OJRD-D-18-00503R1

Screening for Neuropathic Pain in Patients with Sickle Cell Disease: Is a single assessment scale sufficient? Fabricio Dias Antunes; Cidson Leonardo Silva Junior; Karine Santos Cerqueira; Maira do Livramento Faro; Rosana Cipolotti Orphanet Journal of Rare Diseases

Dear Dr Antunes.

I am pleased to inform you that your manuscript "Screening for Neuropathic Pain in Patients with Sickle Cell Disease: Is a single assessment scale sufficient?" (OJRD-D-18-00503R1) has been accepted for publication in Orphanet Journal of Rare Diseases.

Before publication, our production team will check the format of your manuscript to ensure that it conforms to the standards of the journal. They will be in touch shortly to request any necessary changes, or to confirm that none are needed.

Any final comments from our reviewers or editors can be found, below. Please quote your manuscript number, OJRD-D-18-00503R1, when inquiring about this submission.

We look forward to publishing your manuscript and I do hope you will consider Orphanet Journal of Rare Diseases again in the future.

Francesc Palau, M.D., Ph.D. Orphanet Journal of Rare Diseases https://oird.biomedcentral.com/