



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

KARINE SANTOS CERQUEIRA CARNEIRO

**AVALIAÇÃO DE DOR NEUROPÁTICA EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME UTILIZANDO O INSTRUMENTO DOULEUR NEUROPATHIQUE 4
QUESTIONS (DN4)**

Aracaju
2019

KARINE SANTOS CERQUEIRA CARNEIRO

**AVALIAÇÃO DE DOR NEUROPÁTICA EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME UTILIZANDO O INSTRUMENTO DOULEUR NEUROPATHIQUE 4
QUESTIONS (DN4)**

Projeto de Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como pré-requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Medicina sob a orientação de Dr. Fabrício Dias Antunes.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Dias Antunes

Aracaju
2019

KARINE SANTOS CERQUEIRA CARNEIRO

**AVALIAÇÃO DE DOR NEUROPÁTICA EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME UTILIZANDO O INSTRUMENTO DOULEUR NEUROPATHIQUE 4
QUESTIONS (DN4)**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe
como pré-requisito obrigatório para obtenção
de título de bacharel em Medicina sob a
orientação de Dr. Fabrício Dias Antunes

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabrício Dias Antunes
Orientador

Prof. Dr
Examinadora

Prof^a. Dr^a
Examinadora

Dedico este trabalho aos Médicos e Professores, que se dedicam diariamente à grande tarefa de ensinar, cuidar e serem exemplos de humanidade e amor, e aos pacientes, que tão gentilmente cedem suas vidas, suas histórias, confiança e paciência para que possamos diariamente aprender a nobre arte da medicina.

“Todo dia de ontem pode ter sido árduo. Muitas lutas vieram, deixando-te o cansaço. Provas inesperadas vieram alterando-te os planos. Soma, porém, as bênçãos que Deus te entregou. Esquece qualquer sombra, não pares, serve e segue. Agora é novo dia, tempo de caminhar. ”

(Chico Xavier)

AGRADECIMENTOS

À DEUS que sempre esteve me guiando, protegendo, fortalecendo e dando forças para recomeçar.

À minha família e amigos, pelo apoio e confiança.

Ao meu orientador, Prof. DR. Fabrício Antunes e minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti, pelos ensinamentos, apoio, compreensão e confiança durante a confecção deste trabalho.

À Prof. Dra. Julia pela amizade, pelos ensinamentos de vida e pelo novo caminho ensinado, que foram essenciais para que eu não adiasse a conquista dessa nova graduação.

À Marcel di Angelis pelos tantos debates acerca das diversas regras acadêmicas e por me ajudar a não desistir diante da minha percepção da inutilidade das múltiplas formas de referências.

À Leonardo Junior companheiro de curso e de pesquisa pelos momentos bons e difíceis.

À Diogenes Oliveira Lima Carneiro que mesmo sem que soubesse, diante da sua luta, reavivou em mim este sonho de infância que estava adormecido.

Aos pacientes portadores de doença falciforme, acompanhados no Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, e aos seus familiares por terem contribuído para a realização deste estudo.

A todas as pessoas que contribuíram, diretamente ou indiretamente, para a conclusão deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
DC	Dor Crônica
DF	Doença Falciforme
DN	DN
DN4	Questionário para Diagnóstico de DN ou <i>Douleur neuropathique 4 questions</i>
DP	Desvio-padrão
LANSS	Avaliação de Sintomas e Sinais em DN ou <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>
LEA	Limiar de sensação ao estímulo da agulha
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbC	Hemoglobina C
HbE	Hemoglobina E
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSC	Hemoglobinopatia SC
HbSD-Punjab	Hemoglobinopatia SD-Punjab
HbS β -talassemia	Hemoglobinopatia S β -talassemia
HbSS	Hemoglobinopatia SS ou indivíduos homozigotos para a HbS
N ou n	Número total de pacientes
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
p ou P	Nível de significância estatística
PDQ	<i>painDETECT Questionnaire</i>
QSTs	Testes sensoriais quantitativos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1 Hemoglobinopatias.....	9
2.1.1 Doença falciforme	11
2.1.2 Hemoglobinopatia SS	14
2.1.3 Hemoglobinopatia SC.....	16
2.1.4 Traço falciforme	18
2.2 Dor.....	18
2.2.1 Dor nociceptiva.....	21
2.2.2 Dor Neuropática	22
2.3 Instrumentos de avaliação da dor.....	25
2.4 Referências	28
3 REGRAS PARA PUBLICAÇÃO.....	40
Instructions for Authors.....	40
GENERAL INFORMATION.....	40
TYPES OF PAPERS	40
MANUSCRIPT SUBMISSION	40
TITLE PAGE.....	41
TEXT	41
SCIENTIFIC STYLE	42
REFERENCES	43
TABLES	44
ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES.....	45
ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL.....	48
ETHICAL RESPONSIBILITIES OF AUTHORS	50
COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS.....	52
DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST.....	53
RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS AND/OR ANIMALS	54
INFORMED CONSENT	55
ENGLISH LANGUAGE EDITING.....	56
4 ARTIGO CIENTÍFICO – VERSÃO PORTUGUÊS	57
5 ARTIGO CIENTÍFICO – VERSÃO INGLÊS	67
APÊNDICES	76
ANEXO	80

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) faz parte de um grupo de alterações sanguíneas hereditárias, denominadas hemoglobinopatias, causadas por uma mutação que implica na substituição da hemoglobina normal (HbA) por uma variante, conferindo aos eritrócitos a forma de foice quando em situações de baixa oxigenação (WARE, *et al.*, 2017; STROUSE, 2016; MURAYAMA, 1967). Caracterizada pela dominância da mutação da hemoglobina S (Hb S), essas alterações incluem a anemia falciforme (Hb SS) e dupla heterozigose, ou seja, associações de HbS com outras variantes de hemoglobina como HbC, HbD, HbE e interações com talassemia (ARDUINI, RODRIGUES, MARQUI, 2017).

De origem africana, a DF, é bem reconhecida em muitas culturas tribais, as quais utilizam nomes distintos, por vezes onomatopéicos, e que refletem dor e choro dos pacientes, além de sinais e sintomas como baço grande ou ossos quebrados (WARE *et al.*, 2017). A frequência da mutação na África Subsaariana varia de 10% a 30%, porém encontra-se presente em grande parte da população mundial sendo uma das doenças hematológicas hereditárias mais frequentes no mundo. Na Inglaterra a DF afeta aproximadamente 1 em 2000 nascidos vivos e atualmente estima-se que haja cerca de 12.500 a 15.000 pessoas vivendo com a doença (CENTRE FOR CLINICAL PRACTICE, 2012; SICKLE CELL SOCIETY, 2018).

No Brasil a doença prevalece nos afrodescendentes, porém devido à evidente miscigenação não é exclusiva dessa população. A incidência é de aproximadamente 1 a 3/1.000 nascidos vivos e segundo Ministério da saúde há 2 milhões de portadores do gene HbS sendo que 25 a 50 mil pessoas têm a forma homozigótica (Hb SS) denominada de Anemia Falciforme (AF) (ARDUINI, RODRIGUES, MARQUI, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). No entanto, apesar das particularidades que distinguem as hemoglobinopatias, todas as combinações têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes e os sintomas podem começar a aparecer ainda no primeiro ano de vida, quando os índices de hemoglobina fetal começam a diminuir sendo o diagnóstico precoce a principal medida de impacto na assistência às pessoas com a doença (DI NUZZO, FONSECA, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O fenômeno de falcização ocorre na desoxigenação, nesse processo as hemácias sofrem alteração na conformação implicando na polimerização intracelular sendo responsável pelo quadro fisiopatológico. A oclusão vascular geralmente causa complicações agudas, incluindo isquemia com danos aos tecidos, resultando em dor severa ou falência de órgãos (PIEL, STEINBERG, REES, 2017). A crise álgica, sintoma mais comum da doença, tem impacto direto na qualidade de vida dos pacientes, familiares e cuidadores (HOWARD,

THOMAS, RAWLE, 2009; DE FREITAS *et al.*, 2018). A fisiopatologia da dor na DF é complexa e provavelmente heterogênea, dependendo de sua localização. As crises dolorosas podem ocorrer de forma aguda e recorrentes, na forma de síndromes crônicas e como DN podendo ocorrer principalmente nas extremidades, regiões dorsais e abdominais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; BALLAS, GUPTA, ADAMS-GRAVES, 2012).

A DN é definida como dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (TREEDE *et al.*, 2008). Pode manifestar-se como alodínia, dor devido a um estímulo não doloroso e/ou hipersensibilidade ou dor exagerada a um estímulo doloroso (TREEDE *et al.*, 1992; BRANDOW, PANEPINTO, 2016). Dados epidemiológicos revelam que pacientes com DF apresentam dor a estímulos como temperaturas mais baixas, aumento da velocidade do vento e da pressão (NOLAN *et al.*, 2008; SMITH *et al.*, 2009; RESAR, OSKI, 1991; BRANDOW, PANEPINTO, 2016). A maioria dos pacientes com DN tipicamente apresenta múltiplos tipos diferentes de dor coexistentes sendo necessário uma história e exame físico cuidadosos nos pacientes avaliados (FINNERUP *et al.*, 2015; ZILLIOX, 2017).

Nesse cenário, por meio do uso de testes validados que medem a sensibilidade à dor térmica, os dados tanto em camundongos com DF quanto em humanos fornecem evidências adicionais de que existe sensibilidade à dor pelo calor e pelo frio, apoiando um componente de DN na DF (HILLERY *et al.*, 2011; BRANDOW *et al.*, 2013). Contudo, apesar da DN ser um componente cada vez mais reconhecido da DF permanecem questões sobre quais são as melhores estratégias de medição e avaliação, tornando-se um importante problema na prática clínica. Nesse contexto instrumentos de avaliação como o *Douleur neuropathique 4 questions* (DN4), traduzido e validado em português para avaliação de DN, e que pode ser usado tanto por especialistas como não especialistas pode contribuir para a identificação de DN em paciente com DF.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias são doenças relacionadas às alterações na estrutura ou síntese da hemoglobina (Hb) resultante de mutações que afetam os genes reguladores. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que aproximadamente 5% da população mundial são portadores dos distúrbios genéticos da Hb e mais de 300.000 crianças nascem todos os anos com alguma hemoglobinopatias grave. De caráter hereditário, são doenças geneticamente determinadas e que apresentam morbidade significativa em todo o mundo sendo considerada a mais comum dentre as doenças monogênicas (THOMPSON *et al.*, 1993; WARGHADE *et al.*, 2018; WILLIAMS, WEATHERALL, 2012).

Podem ser classificadas em quantitativas quando relacionadas com a diminuição ou ausência de produção de uma ou mais cadeias de globina (síndromes talassêmicas), e qualitativas quando relativas a alterações estruturais da Hb, afetando a formação das cadeias polipeptídicas levando a formação de moléculas com características bioquímicas diferentes, sendo denominadas HBs variantes (Hbs S, C, D, E e outras) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). No Brasil devido a significativa miscigenação e dispersão dos genes anormais a β -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. No norte e nordeste do país a hemoglobinopatia variante é mais frequente predominando a HbS, de origem africana, mostrando a intensa participação do negro na composição populacional brasileira (VALER, DODORICO, FERREIRA, 2012; VIVAS *et al.*, 2006; CANÇADO, JESUS, 2007).

As cadeias globulínicas alfa e beta (α e β) mutantes podem agrupar-se de modo a formar fenótipos clínicos característicos, organizados em categorias: síndromes talassêmicas α e β , síndromes falciformes, hemoglobinas instáveis (anemias hemolíticas congênitas com corpos de Heinz), hemoglobinas com alta afinidade pelo oxigênio (resultando em eritrocitose), hemoglobinas com baixa afinidade pelo oxigênio e as metahemoglobinas (cursando com cianose). Hemoglobinas anormais em várias combinações com ou sem significado clínico que variam de quase imperceptíveis à letais estão presentes em milhões de pessoas distribuídas em todo o mundo (BAIN, 2011; FORGET, BUNN, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Nos adultos normais os eritrócitos apresentam 97% de Hb Adulta (HbA: $\alpha_2\beta_2$), sendo esse tetrâmero estável, responsável pela ausência de doenças. A síntese de cadeia β é

ativada após o nascimento com o declínio da cadeia γ , presente apenas na Hb fetal (HbF) enquanto, cadeia α encontra-se presente tanto na HbF quanto na HbA logo, há duas formas principais de talassemia: talassemia α e talassemia β , sendo que a primeira apresenta manifestações tanto na Hb fetal quanto adulta e a segunda não expressa doença na vida intrauterina. As manifestações clínicas são variáveis e depende do grau de desequilíbrio da cadeia da globina, se diminuída ou ausente (BRUNTON, GOODMAN, GILMAN, 2012).

As síndromes falciformes, consequência das Hbs variantes, podem ser vistas em mais de 700 variantes sendo mais frequentes a hemoglobina S (Hb S), hemoglobina C (Hb C) e hemoglobina E (Hb E) (WILLIAMS, WEATHERALL, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). A Hb S é resultado de uma mutação no gene da globina β , onde ocorre a substituição de ácido glutâmico pelo aminoácido valina, o que resulta numa alteração na estrutura da Hb, sofrendo polimerização quando na forma desoxigenada com deformação e enrijecimento da membrana da hemácia, fenômeno esse denominado falcização (NAGEL, FABRY, STEINBERG, 2003).

A Hb C 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). A 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 HbE β -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).

Considerando que as hemoglobinopatias determinam importantes manifestações clínicas, cabe ressaltar a importância do diagnóstico laboratorial precoce destas patologias, evitando as consequências deletérias da doença. O diagnóstico na prática de rotina envolve contagem de hemácias com índices dos eritrócitos e testes de análise da Hb como a eletroforese de hemoglobina e/ou cromatografia (KOHNE, 2011; BAIN, 2009). No Brasil, a inclusão do exame para detectar DF e outras hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) ocorreu em 2001 contribuindo para um diagnóstico mais precoce (RODRIGUES *et al.*, 2012).

2.1.1 Doença falciforme

A doença falciforme (DF) é a desordem sanguínea, hereditária, mais prevalente, de grande relevância clínica e de saúde pública especialmente em países em desenvolvimento (STEPHEN *et al.*, 2018). Representa um grupo de anemias hemolíticas decorrentes da alteração estrutural na cadeia beta da hemoglobina, originando a hemoglobina S. A substituição de nucleotídeos no cromossomo 11, gera o aminoácido valina em vez do ácido glutâmico levando à formação da hemoglobina variante HbS em substituição da HbA em pelo menos uma das hemoglobinas gerando as diversas apresentações clínicas (DE GALIZA NETO, DA SILVA PITOMBETA, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

As DFs mais frequentes são a AF ou Hb SS, a S talassemia (Hb S- β talassemia) e as duplas heterozigoses Hb SC e Hb SD, apresentando quadros clínicos variados. O indivíduo heterozigoto para Hb S (Hb AS) é popularmente conhecido como “traço falcêmico” ou “traço falciforme. Podem ainda ser identificadas outras hemoglobinas variantes (Hb E, Hb Hasharon, etc.) com ou sem significado clínico. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). A DF foi reconhecida pela Assembleia Geral das Nações Unidas como um problema de saúde em todo o mundo devido à morbidade e mortalidade causada pela doença e pelos significativos impactos sociais e econômicos que resulta.

Estima-se que um quarto dos nascidos vivos são afetado anualmente pela DF e cerca de 20-25 milhões de pessoas mundialmente sejam afetadas sendo que destas 12-15 milhões vivem na África. Os países desenvolvidos representam 10% da população mundial de pacientes com DF (PIEL, *et al.*, 2013; AYGUN, ODAME, 2012; ALIYU, *et al.*, 2008). Segundo a OMS, nascem mais de 200 mil crianças com DF a cada ano na África, mais de 40 mil no sudeste da Ásia e quase 15 mil nas Américas (PIEL, STEINBERG, REES, 2017). Nos Estados Unidos o número exato de pessoas vivendo com DF é desconhecido, mas o CDC estima que a DF afeta aproximadamente 100.000 americanos, ocorre em cerca de 1 em cada 365 nascidos negros ou afrodescendentes. O traço falciforme estaria presente em 1 em cada 13 nascidos negro ou afrodescendentes, o que demonstra a forte relação da doença nessas populações (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017). No Brasil é a doença hereditária monogênica mais comum, ocorrendo principalmente entre afrodescendentes. Estima-se que existam de 20 mil a 30 mil portadores de DF e que surjam, anualmente 3.000 novos casos (CANÇADO, JESUS, 2007).

A presença de hemoglobina S muda a forma das hemácias, que deixam de ter o aspecto bicôncavo e adquirem forma de foice ou meia lua em baixas concentrações de O₂,

processo de falcização. A DF é uma doença multissistêmica, o paciente afetado apresenta alterações clínicas como anemia hemolítica, crises vaso-oclusivas, crises de dor, síndrome torácica aguda, insuficiência renal progressiva, acidente vascular cerebral, complicações cardíacas, necrose avascular de cabeça de fêmur, retinopatia proliferativa, hepatopatia falciforme, priapismo, maior suscetibilidade a infecções e sequestro esplênico. Podem ocorrer também alterações no desenvolvimento neurológico, com provável etiologia vaso-oclusiva de sistema nervoso central (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; CAMPBELL *et al.*, 2016; PIEL; STEINBERG, REES, 2017; GALADANCI, DEBAUN, GALADANCI, 2019; HOPPE, NEUMAYR, 2019).

As complicações nos pacientes com DF estão associadas à elevada morbidade, limitações e geralmente menor expectativa de vida. Dentre as complicações a disfunção renal e a doença cardiopulmonar são as mais letais, sendo responsáveis por 45% das mortes como demonstrado em um grande estudo retrospectivo de adultos com DF (WARE *et al.*, 2017). Em geral, a severidade das manifestações clínicas das diferentes etiologias que se denominam 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 hemoglobina fetal (HbF) na hemoglobina do eritrócito, a qual reduz ativamente a concentração de HbS. As manifestações clínicas são extremamente variáveis entre as pessoas com a doença e na mesma pessoa, ao longo de sua vida (BUNN, 1997; FORGET, BUNN, 2013).

A anemia hemolítica varia em intensidade entre os genótipos da DF. É mais severa em pacientes com homozigose (HbSS) definidos como AF, menos severa em indivíduos portadores de HbSC, e HbS β^+ -talassemia. Acredita-se que indivíduos com HbS α -talassemia e HbS β^0 -talassemia possuem quadros intermediários (STEINBERG, 2008). Indivíduos HbSS, apresentação mais comum, têm entre 55% a 90% desta hemoglobina anormal em suas células, implicando em maior manifestação clínica enquanto doentes com traço falciforme apresentam valores de 35 a 40% que não produzem manifestações da DF, sendo o indivíduo identificado como portador de traço falciforme (FORGET, BUNN, 2013; KOHNE, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A HbSC, embora produza quadros mais brandos que a AF, apresenta importantes aspectos de saúde pública (BALLAS *et al.*, 1982), sendo a segunda maior causa de DF nas populações de origem étnica africana (REES, WILLIAMS, GLADWIN, 2010). Por razões ainda não totalmente compreendidas, existe uma grande variabilidade na severidade da DF, mesmo entre portadores do mesmo genótipo, inclusive entre irmãos da mesma família (FORGET, BUNN, 2013). Os sintomas podem começar a aparecer ainda no primeiro ano de

vida, mostrando a importância do diagnóstico precoce como principal medida de impacto positiva na assistência de qualidade às pessoas com a doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Entre os pacientes que apresentam sintomas, a avaliação laboratorial usual consiste em hemograma completo com diferencial, contagem de reticulócitos, painel metabólico completo, nível de HDL, nível de bilirrubina e determinação do tipo sanguíneo e crossmatch para possível terapia transfusional. Culturas apropriadas, incluindo a de sangue, devem ser obtidas se houver suspeita de processo infeccioso. Exames de imagem são solicitados para avaliações específicas como cintilografia óssea, ressonância magnética e angio-RM, considerados a depender da suspeita clínica. Ultrassonografia de abdome conforme necessário e ultrassonografia transcraniana são recomendados como testes de triagem a partir dos dois anos de idade para prevenir acidentes vasculares cerebrais (AMERINGER, *et al.*, 2019; ZÚÑIGA, *et al.*, 2018).

O diagnóstico de DF é relativamente simples, a maioria dos pacientes é diagnosticada na triagem neonatal ou pré-natal, que pode ser feita por meio de análise de DNA do líquido amniótico, da vilosidade coriônica, ou do plasma materno (DI NUZZO, FONSECA, 2004). Na triagem neonatal, rotineiramente, o diagnóstico laboratorial é baseado na identificação de mais de 50% de HbS com ou sem uma variante adicional da cadeia de β -globina, utilizando uma variedade de técnicas, incluindo eletroforese de Hb, focalização isoeletrica e HPLC. A eletroforese de hemoglobina quantifica os tipos de hemoglobina e detecta as diversas hemoglobinopatias, é a técnica mais comum por ser de baixo custo e amplamente disponível em todo o mundo (MBURU, ODAME, 2019; WARE *et al.*, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Quando a detecção da DF se faz nos testes de triagem neonatal, o diagnóstico possibilita o início de cuidados específicos aumentando a expectativa de vida e melhorando a qualidade de vida do indivíduo, considerando-se que a precocidade e a integralidade da atenção podem ser determinantes na limitação dos agravos, prevenção de crises álgicas e lesões orgânicas (TEIXEIRA, 2014; BRUZEGUINI, VIANA, 2018). O exame de triagem neonatal consiste na coleta de gotas de sangue do calcanhar da criança, conhecido como teste do pezinho. A coleta pode ser feita após 48 horas da primeira alimentação do recém-nascido, e até o quinto dia útil de vida da criança, na unidade de saúde mais próxima da residência dos responsáveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

2.1.2 Hemoglobinopatia SS

2.1.2.1 Anemia falciforme

A anemia falciforme (AF) é a DF mais conhecida. Estimativas sugerem que anualmente nascem aproximadamente 300 mil crianças com AF, e que este número poderia aumentar para 400 mil até 2050 sendo que desses, 75% são encontrados na África Subsaariana (PIEL, STEINBERG, REES, 2017). Na Nigéria a prevalência é de 20 a 30 indivíduos a cada 1.000 nascidos vivos sendo responsável por aumento da morbidade e mortalidade de escolares (CHAKRAVORTY, WILLIAMS, 2015; ADEGOKE *et al.*, 2015).

No Brasil, após a implantação do PNTN em 2001, observou-se que em média ocorrem cerca de 3.000 nascimentos de crianças com AF. Na Bahia estima-se que a cada 650 nascidos vivos um tenha a doença, na região do recôncavo baiano há uma incidência ainda maior, a AF afeta um em cada 314 nascidos vivos sendo a maior taxa conhecida do Brasil. Dados sobre a mortalidade e a letalidade por DF no país ainda são inconsistentes (CANÇADO, JESUS, 2007; SANTOS, CHIN, 2012; LIDANI, BARROS, BOVO, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; CAMPELO *et al.*, 2018).

A AF apresenta caráter autossômico recessivo, estando presente em indivíduos homozigóticos para HbS. É originada por uma mutação na posição 6 da extremidade N – terminal do cromossomo 11, onde ocorre a substituição de um ácido glutâmico pela valina. Acredita – se, que essa mutação seja fruto de uma forma de resistência à malária, pois ao assumir a forma de foice o eritrócito dificulta a invasão pelo *Plasmodium sp.* (BRUNETTA *et al.*, 2010; SANTOS, CHIN, 2012). No entanto, a substituição do ácido glutâmico pela valina resulta em uma interação hidrofóbica com uma outra molécula de hemoglobina, provocando polimerização dos eritrócitos, comprometendo a flexibilidade da molécula levando a desidratação e estresse oxidativo. A HbS é a responsável por esse processo que ocorre em condições de hipóxia fazendo com que a hemácia assuma o formato de foice (BUNN, 1997; WEATHERALL, CLEGG, 2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Os eritrócitos falciformes são rígidos, frágeis, não deformáveis e, portanto, apresentam maior aderência às células endoteliais, resultando no aumento da congestão e inflamação da microvasculatura. Consequentemente, as manifestações clínicas são bastantes variáveis sendo os achados mais característico da doença: o menor tempo de meia-vida das hemácias (em torno de 10 dias), a anemia hemolítica crônica e a tendência a vasoclusão resultando em isquemia tecidual local gerando dor. Por conseguinte, qualquer órgão pode ser

afetado devido aos efeitos crônicos e contínuos da vasoclusão repetida e subsequente lesão de isquemia-reperusão (PIEL, STEINBERG, REES, 2017; ALAYASH, 2018; BRUNETTA *et al.*, 2010; SANTOS, CHIN, 2012; BRANDOW, ZAPPIA, STUCKY, 2017; YAWN *et al.*, 2014).

Dentre as manifestações clínicas agudas mais típicas da AF estão o aumento da suscetibilidade às infecções pneumocócicas, episódios de dor vaso-oclusivas, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral e priapismo. A anemia hemolítica crônica decorrente da oclusão da microvasculatura, lesões orgânicas crônicas com asplenia funcional, vasculopatia cerebral, insuficiência renal, pulmonar e cardíaca, cálculos biliares e necrose avascular constituem algumas das complicações crônicas (HEBBEL, 2011; HEBBEL, VERCELLOTTI, NATH, 2009; DINIZ, *et al.*, 2009). Componentes neuropáticos também podem participar do quadro ocasionando aparecimento de sensação de queimação ou dormência (LOBO, MARRA, SILVA, 2007).

A compreensão da expressão fenotípica da doença ainda é limitada, embora fatores ambientais como exposição a baixas temperaturas, hipóxia, grande esforço físico, desidratação, infecções, nível de hemoglobina fetal e outros subtipos genéticos, desempenhem um papel na manifestação clínica da doença por estarem associados ao fenômeno de falcização, hemólise, rigidez e adesão eritrocitária, que levam à inflamação, ativação plaquetária e vasoclusão afetando múltiplos sistemas causando menor expectativa de vida (TEIXEIRA, 2014; GALADANCI, DEBAUN, GALADANCI, 2019; HOPPE, NEUMAYR, 2019).

A hemólise é a característica fundamental da AF que contribui para sua fisiopatologia e variabilidade fenotípica. A hemólise intravascular pode prejudicar a biodisponibilidade do óxido nítrico e causar estresse oxidativo, alterando o equilíbrio redox e os processos fisiológicos relacionados ao fluxo sanguíneo, hemostasia, inflamação e angiogênese. A ativação das células endoteliais vasculares desempenha um papel significativo no desenvolvimento das crises vasooclusivas, promovem a vasoconstrição regional e posterior remodelação dos vasos sanguíneos (KATO, GLADWIN, STEINBERG 2007; ALAYASH *et al.*, 2018).

A dor vaso-oclusiva é a marca registrada da AF. Apresenta início abrupto de dor grave e debilitante em qualquer parte do corpo sendo a causa mais comum de atendimentos de emergência e hospitalizações impactando profundamente a qualidade de vida dos pacientes (BRANDOW *et al.*, 2010). Nesse contexto a terapia com agentes indutores de Fe e principalmente hidroxiuréia apresenta excelentes resultados sendo este último a única droga modificadora de doença aprovado pelo FDA, para tratamento em adultos e crianças com AF

que apresentem crises dolorosas moderadas a graves recorrentes (NOTTAGE *et al.*, 2016; ALAYASH *et al.*, 2018).

A hidroxiuréia tem sido usada nos Estados Unidos e Europa há mais de 25 anos com eficácia comprovada na redução de episódios dolorosos agudos (AYGUN, ODAME, 2012). Sua ação se baseia no aumento da hemoglobina fetal e aumento do teor de água dos glóbulos vermelhos resultando em menos deformidade celular e adesão ao endotélio. A hidroxiuréia também diminui o número de leucócitos e plaquetas, diminuindo seu potencial de lesão do endotélio e em seu metabolismo produz óxido nítrico que se encontra diminuído endogenamente por sua ligação à Hb livre resultante da hemólise intravascular (BRUNETTA *et al.*, 2010). Acredita-se ainda, que tenha propriedades anti-hemolíticas, reduza o sequestro hepático, priapismo e a necessidade de transfusão sanguínea (ALIYU *et al.*, 2008; STUART, NAGEL, 2004; OPOKA *et al.*, 2017).

Atualmente é utilizada para tratar manifestações severas da DF, incluindo crises dolorosas frequentes, história de síndrome torácica aguda, outros eventos vasooclusivos graves e outros sintomas severos de anemia (CHARACHE *et al.*, 1996; KAVANAGH *et al.*, 2011; PLATT *et al.*, 1984; PIEL, STEINBERG, REES, 2017). Estudos mostram que adultos com AF em uso de hidroxiuréia reduziram a frequência de hospitalizações e incidência de eventos dolorosos agudos, síndrome torácica aguda e transfusão sanguínea em mais de 40% (SWITZER *et al.*, 2006). No entanto, embora a hidroxiuréia possa prevenir algumas complicações agudas da DF, sua eficácia no alívio da dor crônica não é bem conhecida (WONG *et al.*, 2014).

Com acesso limitado a tratamentos alternativos modificadores de doenças, como transfusões sanguíneas crônicas e transplante de células-tronco hematopoiéticas, a terapia com hidroxiuréia oferece a única opção viável para a maioria dos pacientes que vivem em regiões de poucos recursos. Assim, a evidência crescente da segurança e eficácia da terapia com hidroxiuréia nessas regiões fornece um forte impulso para implementar a adoção generalizada dessa terapia (MBURU, ODAME, 2019).

2.1.3 Hemoglobinopatia SC

A hemoglobinopatia SC é uma variante considerada rara sendo a segunda hemoglobinopatia mais frequente após a anemia falciforme (AF). Estima-se que 54.736 bebês nascem com HbSC todos os anos em todo o mundo (WEATHERALL, 2010). A doença ocorre quando 50% HbS e 50% HbC coexistem no eritrócito. Apesar de o traço de HbS ou HbC individualmente não tem consequências clínicas, a HbSC apresenta anormalidades clínicas

significativas devido ao fato de que a HbC aumenta a formação de polímero intracelular de HbS, amplificando o efeito dos 50% da HbS.

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, porém de gravidade clínica moderada, diferentemente da AF (BUNN *et al.*, 1982; NAGE *et al.*, 2003; FORGET, BUNN, 2013). As manifestações clínicas são mais brandas, as crises hemolíticas são mais amenas, o baço pode persistir na idade adulta e a perda da função esplênica é gradual (BRUNETTA *et al.*, 2010).

A doença da hemoglobina SC não deve ser considerada uma forma leve da AF, mas uma doença separada, caracterizada pelo aumento da viscosidade sanguínea e um maior risco de eventos trombóticos, que particularmente em gestantes e puérperas, pode levar à doença tromboembólica pulmonar maciça e morte (MUNOZ *et al.*, 2018; WEATHERALL, CLEGG, 2001). Retinopatia proliferativa, hematúria, osteonecrose de cabeça de fêmur e síndrome torácica aguda têm incidência igual ou maior na doença de HbSC em comparação com a AF e os episódios vasooclusivos apesar de não serem uma característica da HbSC, tem demonstram uma prevalência de 27,6% a 36% (NAGEL, FABRY, STEINBERG, 2003; WEATHERALL; CLEGG, 2001; LIONNET *et al.*, 2012; CABAÑAS-PEDRO, 2013). No estudo realizado por Lionnet *et al.* em 2012 identificou num grupo de adultos jovens estudados que as três complicações agudas mais frequentes foram crises vaso oclusivas, Síndrome torácica aguda e priapismo com prevalência de 36%, 20% e 20%, respectivamente. Pacientes com HbSC, quando comparados aos portadores de HbSS, apresentam uma taxa 50% menor de crises dolorosas agudas (PLATT *et al.*, 1991).

Dentre as principais manifestações crônicas foram identificadas a retinopatia, distúrbios otológicos neurossensoriais, nefropatia e necrose avascular no percentual de 70%, 29%, 13% e 12%, respectivamente. No entanto, é de se considerar que devido o estudo ter sido realizado com pacientes jovens com média de idade de 31,1 anos espera-se que a prevalência da maioria das complicações aumente com a idade (LIONNET *et al.*, 2012). Maior incidência de retinopatia proliferativa, devido ao aumento da viscosidade sanguínea também foi relatado por STEINBERG em 2008. Outros estudos relatam uma expectativa de vida de aproximadamente duas décadas a mais que os pacientes com HbSS, porém ainda há poucos estudos que avaliem a prevalência de morbidades específicas da HbSC (PLATT *et al.*, 1994; BALLAS, 2016).

2.1.4 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 (OJODU *et al.*, 2014). Embora a prevalência varie marcadamente entre diferentes regiões, níveis superiores a 40% são vistos em algumas áreas da África subsaariana, parte oriental da Arábia Saudita e região central da Índia (SERJEANT, 2013). Grécia e Brasil, também são descritos com altas frequências, no entanto, 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).

Embora o traço falciforme seja uma condição protetora contra malária, esta condição pode trazer sequelas clínicas para seus portadores como lesão relacionada ao exercício, complicações renais e tromboembolismo venoso (ALLISON, 1954; NAIK, HAYWOOD JR, 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 DF (SERJEANT, 2013).

2.2 Dor

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 PATEL, KOPF, 2010). Para os pacientes portadores de DF, a dor é a principal queixa que os leva aos serviços de assistência médica, no entanto, os tipos de dor que esses pacientes experimentam e os seus mecanismos fisiopatológicos ainda não estão bem caracterizados (YUSUF *et al.*, 2010; BRANDOW, FARLEY, PANEPINTO, 2014; EZENWA *et al.*, 2016).

Os padrões conhecidos de dor observados nesses pacientes em geral, e principalmente nos pacientes HbSS, incluem crises vasooclusivos recorrentes, dor persistente no período entre as crises, dor crônica, dor devido à terapia e dor devido às comorbidades (BALLAS, DARBARI, 2013). A compreensão atual da dor na DF sugere mecanismos nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos e uma das maneiras de classificação da dor é baseada em sua duração (TRAN, GUPTA, GUPTA, 2017). A dor aguda se apresenta de início recente e duração limitada, geralmente existe uma relação temporal e causal relacionada com uma

injúria ou doença (CARR, GOUDAS, 1999; KONETI, JONES, 2016). A dor crônica na DF é considerada quando a dor está presente na maioria dos dias e persiste pelo menos nos 6 meses anteriores (DAMPIER *et al.*, 2017). Segundo Dampier *et.al* (2017) mais da metade dos pacientes adultos com AF relatam dor em mais da metade dos dias.

A dor aguda na DF é facilmente distinguida por estes pacientes em relação a outros eventos dolorosos e ocorre devido aos episódios vasooclusivos (GUPTA *et al.*, 2018). É descrita como dor em perfuração, pancada, facas afiadas ou latejante e pode durar uma semana ou mais (WILKIE *et al.*, 2010). As crises de dor aumentam em número, duração e intensidade à medida que os pacientes envelhecem sendo que, os que apresentam crises de dor mais frequentes têm uma taxa de mortalidade mais alta (DAMPIER *et al.*, 2017; PANEPINTO *et al.*, 2005; PLLAT *et al.*, 1994). Do ponto de vista clínico, a DF é uma doença crônica caracterizada por exacerbações e remissões, logo a recorrência de crises agudas com dor, leva o paciente a baixa autoestima, ansiedade, depressão, isolamento social e diminuição da capacidade de realizar atividades da vida diária (DE FREITAS *et al.*, 2018, JACOB, 2001).

A dor crônica na DF se desenvolve naturalmente ao longo do tempo a partir da doença subjacente (BRANDOW, ZAPPIA, STUCKY, 2017). A transição entre dor aguda e crônica ocorre fisiopatológica e histopatologicamente de maneira discreta. Os fatores que contribuem para esta transição ainda não foram totalmente elucidados mas acredita-se que há uma combinação de fatores biológicos, psicológicos, sociais e genéticos (BAKSHI *et al.*, 2017).

Segundo estudo realizado por Gupta *et al.* (2017), dois processos-chave que podem levar à dor crônica são a inflamação neurogênica e a ativação de mastócitos que liberam substância P. Esses processos podem criar um ambiente nocivo na periferia, na medula espinhal e / ou no cérebro, contribuindo para uma patologia complexa subjacente à dor aguda na DF. O processo inflamatório libera citocinas e neuropeptídeos incluindo substância P, calcitonina e peptídeo relacionado ao gene (CGRP) de fibras nervosas, que estimulam dilatação vascular e aumento da permeabilidade venosa. Como os mastócitos estão localizados na vizinhança dos vasos e das fibras nervosas, sua ativação tem influência direta na fisiologia circulatória e neural levando a aumento da permeabilidade e inflamação neurogênica num ciclo vicioso de ativação de mastócitos e dor. Assim, este processo pode estar relacionado com subjacente sensibilização nociceptora periférica.

A dor intensa e persistente presente na dor crônica, reflete nociceptores constitutivamente hiperexcitáveis. Aferentes periféricos e / ou neurônios de segunda ordem na medula espinhal continuam a transmitir potenciais de ação de forma sustentada, levando a hipersensibilidade a estímulos nocivos ou na ausência deles sendo denominado respectivamente

como “hiperalgesia” e “alodínia”, como observado em camundongos e pacientes falciformes (CAMPBELL *et al.*, 2016; HILLERY *et al.*, 2011; JACOB *et al.*, 2015; LEI *et al.*, 2016). Essas alterações iniciam-se na periferia com *upregulation* de ciclo-oxigenase-2 e interleucina-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).

As fontes de dor crônica na DF incluem infarto ósseo, necrose avascular das articulações, dor nas costas da protrusão do disco em corpos vertebrais, úlceras nas pernas e osteomielites crônicas (WARE *et al.*, 2017). O diagnóstico de dor crônica na DF requer, além da dor contínua, que o paciente apresente pelo menos um sinal de sensibilidade à dor seja à palpação ou com movimento da região de dor relatada, diminuição da amplitude de movimento ou fraqueza na região de dor relatada, ou evidência de complicações da doença crônica (por exemplo, úlcera cutânea, infarto esplênico, ou infarto ósseo) associado à região de dor relatada (DAMPIER *et al.*, 2017). É importante ressaltar que a dor pode ser tanto nociceptiva quanto neuropática, ao contrário das expectativas comuns de que a dor da DF seja apenas nociceptiva levando consequentemente poucos pacientes a tratamentos adequados para DN (WILKIE *et al.*, 2010).

A base do tratamento sintomático de dor na DF tem sido os opióides, no entanto, o uso dos mesmos é repleto de efeitos bem conhecidos, incluindo sedação, tontura, náuseas, vômito, constipação, além de hiperalgesia, dependência e tolerância. Com a evolução da doença esses pacientes normalmente necessitam de doses elevadas devido ao aumento do metabolismo e do clearance, de forma que sua dor se torna cada vez mais refratária. Além disso, opiáceos adversamente podem influenciar a reologia das hemácias alterando sua estrutura de membrana, aumentar a inflamação induzida pela degranulação de mastócitos e influenciar na patologia através da co-ativação do receptor da tirosina quinases levando a sinalização mitogênica (BALLAS, GUPTA, ADAMS-GRAVES, 2012; SOICEA *et al.*, 2015; GUPTA *et al.*, 2015).

Não obstante, os opióides não tratam os mecanismos subjacentes que evocam a dor, e preocupações consideráveis com relação ao uso desses medicamentos levam à fobia, muitas vezes levando ao subtratamento da dor na DF (BALLAS, GUPTA, ADAMS-GRAVES, 2012; SOICEA *et al.*, 2015; GUPTA *et al.*, 2015). Infelizmente, a dor é abordada inadequadamente na maioria das configurações clínicas e as atuais estratégias de tratamento são insatisfatórias (NOTTAGE *et al.*, 2016).

2.2.1 Dor nociceptiva

Classicamente a dor pode ser classificada em dois tipos: DN ou não-adaptativa e dor nociceptiva ou adaptativa. A dor nociceptiva é gerada quando estímulos nocivos, ou seja, quando lesões nos tecidos, estimulam os nociceptores periféricos, receptores de dor, e geram mensagens que são então retransmitidas via corno dorsal da medula espinhal para centros cerebrais superiores alertando sobre um dano iminente ou em curso (CALLIN, BENNETT, 2008). Essa transformação é chamada de transdução e ocorre através dos nociceptores localizados em tecidos superficiais, profundos e vísceras, que se apresentam como terminações nervosas livres (GOZANNI, 2003).

Na DF, os episódios vasooclusivos estão dentro do grupo de dor nociceptiva devido a inflamação do tecido danificado que gera a percepção nociceptiva da dor. Quando há resolução do dano tecidual e fim do estímulo lesivo, a dor cessa (SMITH, SCHERER, 2010; LOBO, MARRA, SILVA, 2007). Ao longo desse processo, após a ocorrência de um dano tissular, as células lesadas extravasam enzimas que, no meio extracelular, ciclizam ácidos graxos de cadeia longa e agem sobre os cininogênios, formando as cininas, especialmente a bradicinina, uma substância alógena e vasoativa. Sob ação da fosfolipase A2, ocorre liberação de ácido aracdônico a partir da membrana celular, iniciando o envolvimento de outros mediadores inflamatórios. A biossíntese de prostaglandinas promove redução do limiar de excitabilidade dos nociceptores, fazendo, então, com que estímulos menos intensos sejam capazes de ativá-los (GOZANNI, 2003).

A persistência desses processos parece estar envolvida na transformação da dor aguda em dor crônica, levando a sensibilização periférica (VOSCOPOULOS, LEMA, 2010). Os mediadores inflamatórios sensibilizam as vias neurais, amplificando o sinal da medula espinhal para os centros superiores e ocorre então a sensibilização periférica, que contribui de forma importante para a manutenção da dor crônica (WOOLF, 2012; MOFFAT, RAE, 2011). A repetida ativação dos nociceptores C conduz os neurónios a um estado de hiperexcitabilidade que se caracteriza pelo aumento da resposta aos estímulos, redução do limiar de ativação, aumento dos campos receptivos e aumento da sua atividade espontânea. Esse aumento da resposta dos nociceptores a substâncias químicas ou, a outros estímulos, é definido como hiperalgesia enquanto a alodínia é definida pelo estímulo normalmente inócuo que resulta em dor, ambos presentes na dor neuropática (WOOLF, 2012; KLAUMANN, WOUK, SILLAS, 2008).

A dor do tipo nociceptiva é predominantemente relatada nas duas primeiras décadas de vida e os fenômenos neuropáticos podem ser adicionados a partir da terceira década ou ocasionalmente mais cedo em jovens que sofrem constantes e intensos episódios de dor, devido à extensa exibição de estímulos negativos nociceptivos que levam a sensibilização central causando dor crônica com possíveis características neuropáticas (SIGNORELLI *et al.*, 2013).

2.2.2 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 DN (MACHADO, 2018). Embora definições distintas de DN tenham sido usadas ao longo dos anos, sua definição mais recente é definida pelo IASP como dor causada por uma lesão ou doença que acomete diretamente o sistema somatossensorial (IASP 2011 *apud* MIRANDA, SEDA JUNIOR, PELLOSO, 2016). O sistema somatossensorial permite a percepção do toque, pressão, dor, temperatura, posição, movimento e vibração por meio dos nervos somatossensoriais que surgem na pele, músculos, articulações e fáscia e incluem termorreceptores, mecanorreceptores, quimiorreceptores, proprioceptores e nociceptores que enviam sinais para a medula espinhal e, eventualmente, para o cérebro, para posterior processamento (COLLOCA *et al.*, 2017).

Conceituar e estudar a DN tornou-se necessário por ser um problema de saúde pública, pois além de provocar muito sofrimento ainda pode tornar o indivíduo incapaz (BARROS, COLHADO, GIUBLIN, 2016). A DN apresenta características diferentes de outras condições de dor crônica como a dor inflamatória, uma vez que, o mecanismo de nocicepção altamente potencializado, gera sintomas extremamente desagradáveis, como dor espontânea, alodínia tátil e hiperalgesia, sendo muitas vezes refratárias às terapias existentes levando médico e paciente a frustração (COSTIGAN, SCHOLTZ, WOOLF, 2009; GILRON, BARON, JENSEN, 2015).

Considerando o mecanismo de desenvolvimento da DN, alguns autores acreditam não haver razões para que a DN da DF seja diferente daquela que acomete a população geral (BRANDOW, FARLEY, PANEPINTO, 2014). A maioria dos indivíduos com DF apresentam dor 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 DN (MOLOKIE, WANG, WILKIE, 2011). A ativação das vias sensitivas nas crises álgicas pode servir como elemento iniciador da dor crônica neuropática,

sendo que a isquemia causada pela vasclusão pode levar à lesão do sistema nervoso periférico e à instalação da DN (PORPORATTI *et al.*, 2013).

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).

Na DN, os pacientes geralmente experimentam um conjunto distinto de sintomas, como sensação de queimação e elétrica, e dor resultante de estímulos não dolorosos como toque leve. Os sintomas persistem e tendem a se tornar crônicos e respondendo cada vez menos aos analgésicos. Distúrbios do sono, ansiedade e depressão são frequentes e graves em pacientes com DN, e a qualidade de vida é mais prejudicada em pacientes com DN crônica do que naqueles com dor crônica não neuropática (ATTAL *et al.*, 2011; FINNERUP *et al.*, 2016).

Pacientes com DF também podem vivenciar episódios dolorosos caracterizados por componentes neuropáticos e nociceptivos simultaneamente, configurando-se neste caso a dor mista, que ocorre devido a um quadro inflamatório associado a uma lesão nervosa em região próxima (PORPORATTI *et al.*, 2013). Diferentes mecanismos muitas vezes parecem coexistir num mesmo paciente e, embora existam evidências que sugiram o componente neuropático na formação da dor dos pacientes com DF, existem poucos dados que descrevem uma avaliação sistemática deste tipo de dor nestes pacientes usando ferramentas de rastreamento validadas (BRANDOW, FARLEY, PANEPINTO, 2014). 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).

Para diagnosticar DN e distingui-la da dor nociceptiva é útil analisar a qualidade exata das anormalidades somatossensoriais. Pacientes com DN quase sempre tem áreas de sensação anormal ou hipersensibilidade na área afetada. Esses sintomas positivos são agudos, espontâneos (não induzidos por estímulos), contínuos, em forma de parestesias (dormências, formigamento) ou semelhantes a choques elétricos (BALLAS, DARBARI, 2013). Nos pacientes com DF, a DN geralmente é descrita como entorpecida, formigante, lancinante, espontânea, de tiro ou paroxística na natureza associada a uma sensação de pinos e agulhas, alfinetadas ou pontadas e/ou prurido (BALLAS *et al.*, 2016). Sabe-se que muitos pacientes com

DN apresentam também dor evocada, isto é, dor ocasionada por estímulos e hipersensibilidade (BARON, BINDER, WASNER, 2010).

Na avaliação destes pacientes, exame clínico acurado, questionários de dor e técnicas diagnósticas (técnicas neurofisiológicas padronizadas, testes sensoriais quantitativos (QST), 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 DN (ATTAL *et al.*, 2008; CRUCCU *et al.*, 2010; LA CESA *et al.*, 2015). Um estudo multicêntrico demonstrou que a identificação e a compreensão das combinações da localização, intensidade e qualidade da dor em DF podem ajudar no seu tratamento (SIGNORELLI *et al.*, 2013).

A investigação deve ser iniciada 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 DN 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. 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 ser 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).

No caso da DN, os métodos de avaliação e mensuração mais apropriados são os testes sensoriais quantitativos, que constituem 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 (JACOB *et al.*, 2015; PIGG *et al.*, 2010). Na DF, 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).

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 identificação e tratamento do paciente com DN, 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 DN ou da presença de componentes neuropáticos na síndrome dolorosa do paciente (BENNETT *et al.*, 2007, CRUCCU *et al.*, 2010).

2.3 Instrumentos de avaliação da dor

Uma variedade de escalas e questionários de rastreamento são usados para avaliar a dor de maneira mais objetiva, foram desenvolvidos para estudos epidemiológicos e empregados na identificação de DN ou da presença de componentes neuropáticos na síndrome dolorosa do paciente (BENNETT *et al.*, 2007; CRUCCU *et al.*, 2010). Atualmente, vários questionários simples e confiáveis estão disponíveis tendo como base os componentes da DN uma vez que, o diagnóstico na prática clínica pode ser demorado e depender de exames complementares (BENNETT *et al.*, 2007; HAANPÄÄ *et al.*, 2011; BACKONJA *et al.*, 2013). A DN não possui características patognomônicas e, portanto, ferramentas de triagem que usam os sinais e sintomas mais característicos para identificação adequada e tratamento dos pacientes são necessários. No entanto, vale ressaltar que até 20% dos casos com diagnóstico de DN não são identificados por esses instrumentos logo, os mesmos não devem ser utilizados como substituto do diagnóstico clínico (ECKELI, TEIXEIRA, GOUVEA, 2016).

Até o momento foram elaborados sete instrumentos para a diferenciação da DN da dor não neuropática e outras três para a descrição da mesma (JENSEN, 2006). Dentre esses 10 instrumentos, quatro foram traduzidos e validados para o português do Brasil: *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4), *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS), o *Pain Quality Assessment Scale* (PQAS) e o *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI). (DE ANDRADE *et.al*, 2011; SANTOS *et.al*, 2011; SCHESTATSKY *et.al*, 2011; CARVALHO *et.al*, 2016). Os instrumentos desenvolvidos para a avaliação inicial de pacientes portadores de DN são o LANSS, DN4, PQAS, NPSI, *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ), *ID Pain*, *Neuropathic Pain Scale* (NPS), e *Pain Detect Questionnaire* (PD-Q) (ECKELI, TEIXEIRA, GOUVEA, 2016).

Uma revisão sistemática com 37 estudos avaliou as propriedades de medição (por exemplo, validade de critério e Confiabilidade) dos questionários de DN. A maioria dos estudos

recrutou participantes de clínicas de dor. A versão original do DN4 (francês) e NPQ (Inglês) tiveram o maior número de propriedades de medição satisfatórias. O ID Pain (Inglês) demonstrou testes de hipóteses satisfatórios e confiabilidade, mas todas as outras propriedades testadas foram insatisfatórias. O LANSS (Inglês) não foi satisfatório para todas as propriedades, exceto a especificidade (MATHIESON *et al.*, 2015).

O *PainDETECT* (Inglês) demonstrou testes de hipóteses satisfatórios e validade de critério (MATHIESON *et al.*, 2015). É uma ferramenta simples de triagem, com valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade elevados (FREYNHAGEN *et al.*, 2006) e apesar de ter sido desenvolvido para detectar DN em pacientes com lombalgia, já foi utilizado em pacientes com diversas patologias inclusive em pacientes com DF e DN associada (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014; NALBANDIAN *et al.*, 2017; ABE *et al.*, 2017).

A tabela abaixo compara a sensibilidade e especificidade dos instrumentos utilizados para detecção de DN quando comparados ao diagnóstico médico.

Tabela 1 Sensibilidade e especificidade dos instrumentos utilizados para detecção de DN.

Instrumentos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
LANSS	85	80
S-LANSS via correio	57	69
S-LANSS via telefone	52	78
DN4	83	90
PQ	74.7	77.6
NPQ- short	64.5	78.6
PainDETECT	85	80
ID Pain	81	65

Fonte: Eckeli, Teixeira, Gouvea, 2016.

DN4

O *Douleur neuropathique 4 questions* (DN4) consiste de um instrumento cujo objetivo é o rastreio de DN. Pode ser usado tanto por especialistas como por não especialistas sendo 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 alodínia. Cada item pontua 1 se a resposta for positiva e zero se negativa, levando a um valor mínimo de zero e o máximo de 10. O ponto de corte é quatro, sendo que valores iguais ou maiores que 4 sugerem DN. O DN4 mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 90% quando comparados com o diagnóstico médico (BOUHASSIRA *et al.*, 2008).

O DN4 foi traduzido e validado em português com o objetivo de incluir um instrumento confiável no cenário clínico, priorizando diagnóstico preciso, facilitando a distinção entre DN e dor nociceptiva. Os resultados do estudo de validação da versão em português demonstraram sensibilidade de 100% e especificidade de 93,2%, sendo capaz de identificar pacientes com DN (SANTOS *et al.*, 2011). Vale ressaltar que a versão em português foi a mais satisfatória entre as versões não francesas segundo revisão sistemática realizada por Mathieson *et al.*, publicada em 2015.

2.3 REFERÊNCIAS

ABE, Hiroaki *et al.* Validation of Pain Severity Assessment using the PainDETECT Questionnaire. **Int J Anesth Pain Med.** Vol. 3 n.1, pag. 3, 2017.

ADEGOKE, S. A.; ADEODU, O. O.; ADEKILE, A. D. Sick cell disease clinical phenotypes in children from South. Western, Nigeria. **Nigerian journal of clinical practice**, v. 18, n. 1, p. 95-101, 2015.

ALAYASH, Abdu I. Oxidative pathways in the sickle cell and beyond. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 70, p. 78-86, 2018.

ALIYU, Zakari Y. *et al.* Sick cell disease and pulmonary hypertension in Africa: a global perspective and review of epidemiology, pathophysiology, and management. **American journal of hematology**, v. 83, n. 1, p. 63-70, 2008.

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

AMERINGER, Suzanne *et al.* Exercise Testing of Adolescents and Young Adults With Sick Cell Disease: Perceptual Responses and the Gas Exchange Threshold. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, p. 1043454219844243, 2019.

ARDUINI, Giovanna Abadia Oliveira; RODRIGUES, Letícia Pinto; MARQUI, Alessandra Bernadete Trovó de. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 39, n. 1, p. 52-56, 2017.

ATTAL, Nadine *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. **European journal of neurology**, v. 17, n. 9, p. 1113-e88, 2010.

ATTAL, N. *et al.* The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. **Pain**, v. 152, p.2836–2843, 2011.

ATTAL, Nadine *et al.* Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion?. **Pain**, v. 138, n. 2, p. 343-353, 2008.

AYGUN, Banu; ODAME, Isaac. A global perspective on sickle cell disease. **Pediatric blood & cancer**, v. 59, n. 2, p. 386-390, 2012.

BACKONJA, Miroslav M. *et al.* Value of quantitative sensor testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. **Pain**, v. 154, n. 9, p. 1807, 2013.

BAIN, B. J. Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa. **Journal of clinical pathology**, v. 62, n. 1, p. 53-56, 2009.

BAIN, Barbara J. Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. **Blood reviews**, v. 25, n. 5, p. 205-213, 2011.

BAKSHI, Nitya *et al.* Psychological characteristics and pain frequency are associated with experimental pain sensitivity in pediatric patients with sickle cell disease. **The Journal of Pain**, v. 18, n. 10, p. 1216-1228, 2017.

BALLAS, Samir 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, Samir K. From Individualized Treatment of Sickle Cell Pain to Precision Medicine: A 40-Year Journey. **Journal of clinical medicine research**, v. 8, n. 5, p. 357, 2016.

BALLAS, Samir K.; DARBARI, Deepika S. Neuropathy, neuropathic pain, and sickle cell disease. **American journal of hematology**, v. 88, n. 11, p. 927-929, 2013.

BALLAS, Samir K.; GUPTA, Kalpna; ADAMS-GRAVES, Patricia. Sickle cell pain: a critical reappraisal. **Blood**, v. 120, n. 18, p. 3647-3656, 2012.

BARON, Ralf; BINDER, Andreas; WASNER, Gunnar. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 8, p. 807-819, 2010.

BARROS, Guilherme Antônio Moreira de; COLHADO, Orlando Carlos Gomes; GIUBLIN, Mário Luiz. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 15-19, 2016.

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

BOUHASSIRA, Didier. *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). **Pain**, v. 114, n. 1-2, p. 29-36, 2005.

BOUHASSIRA, Didier. *et al.* Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. **Pain**, v. 136, n. 3, p. 380-387, 2008.

BRANDOW, Amanda M. *et al.* Vaso-occlusive painful events in sickle cell disease: Impact on child well - being. **Pediatric blood & cancer**, v. 54, n. 1, p. 92-97, 2010.

BRANDOW, Amanda M. *et al.* Patients with sickle cell disease have increased sensitivity to cold and heat. **American journal of hematology**, v. 88, n. 1, p. 37-43, 2013.

BRANDOW, Amanda M.; FARLEY, Rebecca A.; PANEPINTO, Julie A. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. **Pediatric blood & cancer**, v. 61, n. 3, p. 512-517, 2014.

BRANDOW, Amanda M. *et al.* The use of neuropathic pain drugs in children with sickle cell disease is associated with older age, Female gender and longer length of hospital stay. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 37, n. 1, p. 10, 2015.

BRANDOW, Amanda M.; PANEPINTO, Julie A. Clinical interpretation of quantitative sensory testing as a measure of pain sensitivity in patients with sickle cell disease. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 38, n. 4, p. 288, 2016.

BRANDOW, Amanda M.; ZAPPIA, Katherine J.; STUCKY, Cheryl L. Sick cell disease: a natural model of acute and chronic pain. **Pain**, v. 158, n. Suppl 1, p. S79, 2017.

BRUNETTA, Denise Menezes *et al.* Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 43, n. 3, p. 231-237, 2010.

BRUNTON, L.L. GOODMAN & GILMAN: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12^a ed. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill**, 2012.

BRUZEGUINI, Meirielli Vieira; VIANA, Maria Carmen. Doença falciforme e o teste do pezinho: implicações para a saúde pública **Rev. Bras. Pesq. Saúde**, Vitória, v. 20, n.3, p. 4-6, 2018.

BUNN, H. Franklin *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. Franklin. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 11, p. 762-769, 1997.

CABAÑAS-PEDRO, Ana Carolina *et al.* Hemoglobin sickle cell disease in Brazil. **Haematologica**, v. 98, n. 1, p. e9, 2013.

CALLIN, Sarah; BENNETT, Michael I. Assessment of neuropathic pain. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 8, n. 6, p. 210-213, 2008.

CAMPBELL, Claudia 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, Livia Maria Nunes *et al.* The pain of children with sickle cell disease: the nursing approach. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 71, p. 1381-1387, 2018.

CANÇADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A. Sick cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.

CARR, D. B.; GOUDAS, L. C. Acute pain. *The Lancet*, v. 353, n. 9169, p. 2051-2058, 1999.

CARVALHO, Anamada Barros. *et al.* Translation and transcultural adaptation of Pain Quality Assessment Scale (PQAS) to Brazilian version. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 66, n. 1, p. 94-104, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Data & Statistics on Sickle Cell Disease Available from: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html>> Acesso em: 15 abr. 2019.

Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Sickle Cell Acute Painful Episode: Management of an Acute Painful Sickle Cell Episode in Hospital. Manchester (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2012 Jun. (NICE Clinical Guidelines, No. 143.) Introduction. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126760/>

- CHAKRAVORTY, Subarna; WILLIAMS, Thomas N. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. **Archives of disease in childhood**, v. 100, n. 1, p. 48-53, 2015.
- CHAMBERS, Christine T. *et al.* Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. **Pain**, v. 68, n. 2-3, p. 307-313, 1996.
- CHARACHE, Samuel. *et al.* Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **Medicine**, v. 75, n. 6, p. 300-326, 1996.
- COLLOCA, Luana *et al.* Neuropathic pain. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, 2017.
- COSTIGAN, Michael; SCHOLTZ, Joachim; WOOLF, Clifford J. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. **Annu Rev Neurosci**, v.32, p. 1-32, 2009.
- CRUCCU, Giorgio *et al.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. **European Journal of Neurology**, v. 17, n. 8, p. 1010-1018, 2010.
- DAMPIER, Carlton. *et al.* AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Sickle Cell Disease Pain. **The Journal of Pain**, v 18, n. 5, p 490-498, 2017.
- 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.
- DE ANDRADE, Daniel Ciampi *et al.* Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. **Health and quality of life outcomes**, v. 9, n. 1, p. 107, 2011.
- DE FREITAS, Felix. *et al.* Qualidade de vida em adultos com doença falciforme: revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 1, 2018.
- DE GALIZA NETO, Gentil Claudino; DA SILVA PITOMBEIRA, Maria. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003.
- DI NUZZO, Dayana VP; FONSECA, Silvana F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-54, 2004.
- DICKENSON, A. H. Spinal cord pharmacology of pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 75, n. 2, p. 193-200, 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, p. 188-194, 2009.
- DWORKIN, Robert H. *et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. **Pain**, v. 132, n. 3, p. 237-251, 2007.

ECKELI, Fabiola Dach; TEIXEIRA, Rosimary Amorim; GOUVÊA, Áquila Lopes. Neuropathic pain evaluation tools. **Revista Dor**, v. 17, p. 20-22, 2016.

EZENWA, Miriam O. *et al.* Safety and utility of quantitative sensory testing among adults with sickle cell disease: Indicators of neuropathic pain?. **Pain Practice**, v. 16, n. 3, p. 282-293, 2016.

FINNERUP, Nanna B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162-173, 2015.

FINNERUP, Nanna B. *et al.* Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. **Pain**, v. 157, n. 8, p. 1599-606, 2016.

FORGET, Bernard G.; BUNN, H. Franklin. Classification of the disorders of hemoglobin. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 3, n. 2, p. a011684, 2013.

FREYNHAGEN, Rainer. *et al.* Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. **Current medical research and opinion**, v. 22, n. 10, p. 1911-1920, 2006.

GALADANCI, Aisha A.; DEBAUN, Michael R.; GALADANCI, Najibah A. Neurologic complications in children under five years with Sickle Cell Disease. **Neuroscience letters**, 2019.

GILRON, Ian; BARON, Ralf; JENSEN, Troels. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90 n.4, p. 532-45, 2015.

GOZANNI, J. L. Fisiopatologia da dor. In: CAVALCANTI, I. L.; MADDALENA, M. L. Dor. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2003. 299p

GRUNAU, Ruth VE; CRAIG, Kenneth D. Pain expression in neonates: facial action and cry. **Pain**, v. 28, n. 3, p. 395-410, 1987.

GUPTA, Kanika; JAHAGIRDAR, Om; GUPTA, Kalpna. APS sickle cell disease conference mini-review: targeting pain at its source in sickle cell disease. **Am J Physiol Integr Comp Physiol**, v.315, p.104–112, 2018.

GUPTA, Mihir *et al.* Morphine for the treatment of pain in sickle cell disease. **The Scientific World Journal**, v. 2015, 2015.

HAANPÄÄ, Maija. *et al.* NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. **PAIN®**, v. 152, n. 1, p. 14-27, 2011.

HANKINS, Jane 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.

HEBBEL, Robert P.; VERCELLOTTI, Greg M.; NATH, Karl A. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemoprophylaxis. **Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly**

Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders), v. 9, n. 4, p. 271-292, 2009.

HEBBEL, Robert P. Reconstructing sickle cell disease: a data-based analysis of the “hyperhemolysis paradigm” for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine. **American journal of hematology**, v. 86, n. 2, p. 123-154, 2011.

HILLERY, Cheryl A. *et al.* Transient receptor potential vanilloid 1 mediates pain in mice with severe sickle cell disease. **Blood**, v. 118, n. 12, p. 3376-3383, 2011.

HOPPE, Carolyn; NEUMAYR, Lynne. Sickle Cell Disease: Monitoring, Current Treatment, and Therapeutics Under Development. **Hematology/Oncology Clinics**, v. 33, n. 3, p. 355-371, 2019.

HOWARD, J. O.; THOMAS, Veronica J.; RAWLE, Heather M. Pain management and quality of life in sickle cell disease. **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research**, v. 9, n. 4, p. 347-352, 2009.

JACOB, Eufemia *et al.* Sensory and thermal quantitative testing in children with sickle cell disease. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 37, n. 3, p. 185, 2015.

JACOB, Eufemia. The pain experience of patients with sickle cell anemia. **Pain Management Nursing**, v. 2, n. 3, p. 74-83, 2001.

JENSEN, Mark P. Review of measures of neuropathic pain. **Curr Pain Headache Rep**, v.10, n.3, p.159-66, 2006.

MIRANDA, Carla Ceres Villas; SEDA JUNIOR, Lauro de Franco; PELLOSO, Lia Rachel Chaves do Amaral. Nova classificação fisiológica das dores: o atual conceito de dor neuropática. **Rev. dor**, v. 17, supl. 1, p. 2-4, 2016.

KATO, Gregory J.; GLADWIN, Mark T.; STEINBERG, Martin 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.

KAVANAGH, Patricia L. *et al.* Management of children with sickle cell disease: a comprehensive review of the literature. **Pediatrics**, v. 128, n. 6, p. e1552-e1574, 2011.

KLAUMANN, Paulo Roberto; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, Thiago. Patofisiologia da dor. **Archives of veterinary science**, v. 13, n. 1, 2008.

KOHNE, Elisabeth. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 108, n. 31-32, p. 532, 2011.

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

KOSHY, Mabel. *et al.* Leg ulcers in patients with sickle cell disease [see comments]. **Blood**, v. 74, n. 4, p. 1403-1408, 1989.

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.

LEI, Jianxun *et al.* Comparative analysis of pain behaviours in humanized mouse models of sickle cell anemia. **PloS one**, v. 11, n. 8, p. e0160608, 2016.

LIDANI, Kárita CF; BARROS, Rodrigo F.; BOVO, Fernanda. Relationship between the prevalence of hemoglobin S and the ethnic background of blood donors in Paraná state. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 4, p. 212-217, 2015.

LIONNET, François *et al.* Hemoglobin SC disease complications: a clinical study of 179 cases. **Haematologica**, v. 97, n. 8, p. 1136-1141, 2012.

LOBO, Clarisse; MARRA, Vera Neves; SILVA, Regina Maria G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 247-58, 2007.

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.

MATHIESON, Stephanie *et al.* Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. **Journal of clinical epidemiology**, v. 68, n. 8, p. 957-966, 2015.

MBURU, Joy; ODAME, Isaac. Sickle cell disease: Reducing the global disease burden. **International journal of laboratory hematology**, v. 41, p. 82-88, 2019.

Ministério da saúde, Doenças Falciformes (DF) e outras Hemoglobinopatias, 2017.
Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/doencas-falciformes-df-e-outras-hemoglobinopatias>> Acesso em: 14, out. 2018

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de condutas básicas na doença falciforme. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

MIRANDA, Carla Ceres Villas; SEDA JUNIOR, Lauro de Franco; PELLOSO, Lia Rachel Chaves do Amaral. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. **Rev. dor**, v. 17, supl. 1, p. 2-4, 2016.

MOFFAT Ryan; Colin P. Rae. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. **Anaesth Intensive Care Med.** v. 12, n. 1, p. 12–5, 2011.

MOLOKIE, Robert E.; WANG, Zaijie Jim; WILKIE, Diana 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.

MUNOZ, Ara C. Almécija *et al.* Recurrent musculoskeletal pain and hemoglobin SC disease. **Anales de Pediatría** (English Edition), 2018.

MURAYAMA, Makio. Structure of sickle cell hemoglobin and molecular mechanism of the sickling phenomenon. **Clinical chemistry**, v. 13, n. 7, p. 578-588, 1967.

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

NAIK, Rakhi P.; HAYWOOD, Carlton. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. **American Society of Hematology Education Program Book**, v. 2015, n. 1, p. 160-167, 2015.

NALBANDIAN, Madlena *et al.* Characterization of Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease. **West Indian Medical Journal**, v. 66, n. 4, 2017.

NOLAN, Vikki G. *et al.* Association between wind speed and the occurrence of sickle cell acute painful episodes: results of a case-crossover study. **British journal of haematology**, v. 143, n. 3, p. 433-438, 2008.

NOTTAGE, Kerri A. *et al.* 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**, v. 13, n. 4, p. 409-416, 2016.

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

OPOKA, Robert O. *et al.* Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia. **Blood**, v. 130, n. 24, p. 2585-2593, 2017.

PANEPINTO, Julie A. *et al.* Variation in hospitalizations and hospital length of stay in children with vaso - occlusive crises in sickle cell disease. **Pediatric blood & cancer**, v. 44, n. 2, p. 182-186, 2005.

PATEL, Nilesh; KOPF, Andreas. Guide to pain management in low resource settings. **International Association For Study of Pain**. Available on <http://www.iasppain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Guide_to_Pain_Management_in_Low-Resource_Settings.pdf>. Accessed, v. 29, 2010.

PIEL, Frédéric B. *et al.* Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. **The Lancet**, v. 381, n. 9861, p. 142-151, 2013.

PIEL, Frédéric B.; STEINBERG, Martin H.; REES, David C. Sick cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561-1573, 2017.

PIGG, Maria *et al.* Reliability of intraoral quantitative sensory testing (QST). **Pain**, v. 148, n. 2, p. 220-226, 2010.

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

PLATT, Orah S. *et al.* Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. **The Journal of clinical investigation**, v. 74, n. 2, p. 652-656, 1984.

PLATT, Orah S. *et al.* Mortality in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 1994, n. 331, p. 1022-1023, 1994.

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

PORPORATTI, André Luís. **Avaliação de pacientes com odontalgia atípica perante Teste Sensorial Quantitativo (QST) e Teste de Controle de Modulação da Dor (CPM)**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

POWARS, Darleen 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.

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

RESAR, Linda MS; OSKI, Frank A. Cold water exposure and vaso-occlusive crises in sickle cell anemia. **The Journal of pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 407-409, 1991.

RODRIGUES, Daniela de Oliveira Werneck *et al.* História da triagem neonatal para doença falciforme no Brasil—capítulo de Minas Gerais. **Revista Médica De Minas Gerais-Rmmg**, v. 22, n. 1, 2012.

SANTOS, Jamile G. *et al.* Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. **The Journal of Pain**, v. 11, n. 5, p. 484-490, 2010.

SANTOS, Jean Leandro dos; CHIN, Chung Man. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Química Nova**, p. 783-790, 2012.

SCHESTATSKY, Pedro *et al.* Brazilian Portuguese validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for patients with chronic pain. **Pain Med**. v. 12, n. 10, p. 1544-50, 2011.

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

SICKLE CELL SOCIETY. **Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK**. Sickle Cell Society, 2018.

SIGNORELLI, Andreza Aparecida Felix *et al.* Pain measurement as part of primary healthcare of adult patients with sickle cell disease. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 35, n. 4, p. 272-277, 2013.

SMITH, Wally R. *et al.* Climatic and geographic temporal patterns of pain in the Multicenter Study of Hydroxyurea. **Pain**, v. 146, n. 1-2, p. 91-98, 2009.

SMITH, Wally R.; SCHERER, Marshall. Sickle-cell pain: advances in epidemiology and etiology. **ASH Education Program Book**, v. 2010, n. 1, p. 409-415, 2010.

STEINBERG, Martin 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, Martin 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.

STEPHEN, Nanbur *et al.* Prevalence of sickle cell disease among children attending plateau specialist hospital, Jos, Nigeria. **Acta Med Int.** v.5, p.20-3, 2018.

STOICEA, Nicoleta *et al.* Opioid-induced hyperalgesia in chronic pain patients and the mitigating effects of gabapentin. **Frontiers in pharmacology**, v. 6, p. 104, 2015.

STROUSE, John. Sickle cell disease. **Handbook of Clinical Neurology**. v.138, p. 311–324, 2016.

STUART, Marie J.; NAGEL, Ronald L. Sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 364, n. 9442, p. 1343-1360, 2004.

SWITZER, Jeffrey 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, Pedro Miguel dos Santos. **Hemoglobinopatias: clínica, diagnóstico e terapêutica**. 2014. Dissertação de Mestrado.

THOMPSON, Margaret W.; MCINNES, Roderick .R.; WILLARD, Huntington F. Genética médica 5.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 1993.

TORRANCE, Nicola *et al.* The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. **The Journal of Pain**, v. 7, n. 4, p. 281-289, 2006.

TOSTES, Meire Aparecida; BRAGA, Josefina Aparecida Pellegrini; LEN, Claudio Arnaldo. Abordagem da crise dolorosa em crianças portadoras de doença falciforme. **Revista de Ciências Médicas**, v. 18, n. 1, 2012.

TRAN, Huy; GUPTA, Mihir.; GUPTA, Kalpna. Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. *Blood*. V.130, n.22, p.2377–2385, 2017.

TREEDE, Rolf-Detlef *et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, v. 70, n. 18, p. 1630-1635, 2008.

TREEDE, Rolf-Detlef *et al.* Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progress in neurobiology*, v. 38, n. 4, p. 397-421, 1992.

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.

VIVAS, Wanessa L.P. *et al.* Heterozigose para hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 28, n. 4, p. 284-287, 2006.

WARE, Russell E. *et al.* Sickle cell disease. *The Lancet*, v. 390, n. 10091, p. 311-323, 2017.

WARGHADE, Sandeep *et al.* Prevalence of hemoglobin variants and hemoglobinopathies using cation-exchange high-performance liquid chromatography in central reference laboratory of India: A report of 65779 cases. *Journal of laboratory physicians*, v. 10, n. 1, p. 73, 2018.

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

WEATHERALL, David J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*, v. 115, n. 22, p. 4331-4336, 2010.

WILKIE, Diana J. *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 the National Medical Association*, v. 102, n. 1, p. 18-27, 2010.

WILLIAMS, Thomas N.; WEATHERALL, David J. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 2, n. 9, p. a011692, 2012.

WONG, Trisha E. *et al.* Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood*, v. 124, n. 26, p. 3850-3857, 2014.

WOOLF CJ. Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. Vol. 152, Supl. 3, p. 1-31, 2012.

YAWN, Barbara P. *et al.* Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *Jama*, v. 312, n. 10, p. 1033-1048, 2014.

YUSUF, Hussain 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.

ZILLIOX, Lindsay. A. Neuropathic Pain. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v.23, n.2, p.512–532, 2017.

ZÚÑIGA, P. C. *et al.* Sick cell disease: A diagnosis to keep in mind. *Revista chilena de pediatría*, v. 89, n. 4, p. 525-529, 2018.

3 REGRAS PARA PUBLICAÇÃO

Annals of Hematology

Editor-in-Chief: Arnold **Ganser**

ISSN: 0939-5555 (print version)

ISSN: 1432-0584 (electronic version)

Instructions for Authors

GENERAL INFORMATION

Please note that the journal does not offer pre-evaluation. Therefore please directly submit your manuscript to Editorial Manager at the link below. The Editor will then contact you.

- EditorialManager

It is the Corresponding Author's responsibility to ensure that he/she has the correct authors' names, affiliations, addresses and author sequence when the final corrected proofs are submitted. Please keep in mind that corrections are no longer possible after online first publication. All additional corrections need the approval of the Editor-in-Chief(s) and would result in the publication of an erratum that will be hyperlinked to the article.

TYPES OF PAPERS

Annals of Hematology welcomes Review Articles, Original Articles, and Letters to the Editor. Letters to the Editor: Comments on published papers or reports of illustrative cases are welcome, but should not exceed 500 words, 10 references, and 1 figure/table. They should contain an illustrative title, but no abstract or subheadings.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

TITLE PAGE

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, and telephone number(s) of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

TEXT

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.

- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

- LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data).

Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

SCIENTIFIC STYLE

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).
- Nomenclature: Insofar as possible, authors should use systematic names similar to those used by Chemical Abstract Service or IUPAC.
- Genus and species names should be in italics.

- Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.
- Please use the standard mathematical notation for formulae, symbols, etc.:

Italic for single letters that denote mathematical constants, variables, and unknown quantities

Roman/upright for numerals, operators, and punctuation, and commonly defined functions or abbreviations, e.g., cos, det, e or exp, lim, log, max, min, sin, tan, d (for derivative)

Bold for vectors, tensors, and matrices.

REFERENCES

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* doi:10.1007/s001090000086

- Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics.* Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure.* Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

- ISSN.org LTWA

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

- EndNote style (zip, 2 kB)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `spbasic.bst` which is included in Springer's LaTeX macro package.

TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

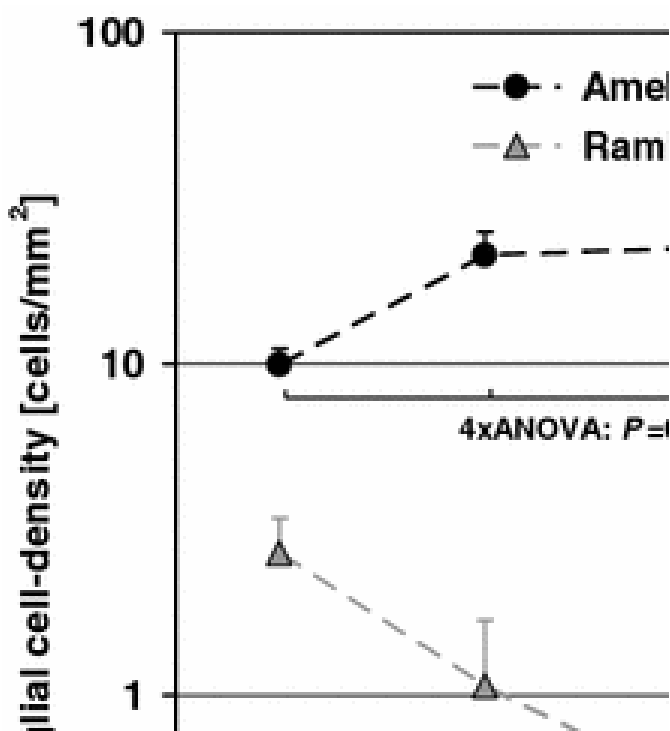
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES

Electronic Figure Submission

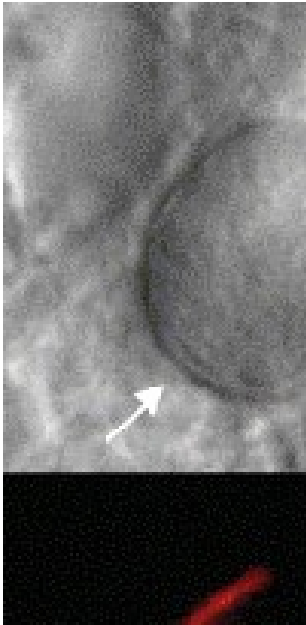
- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



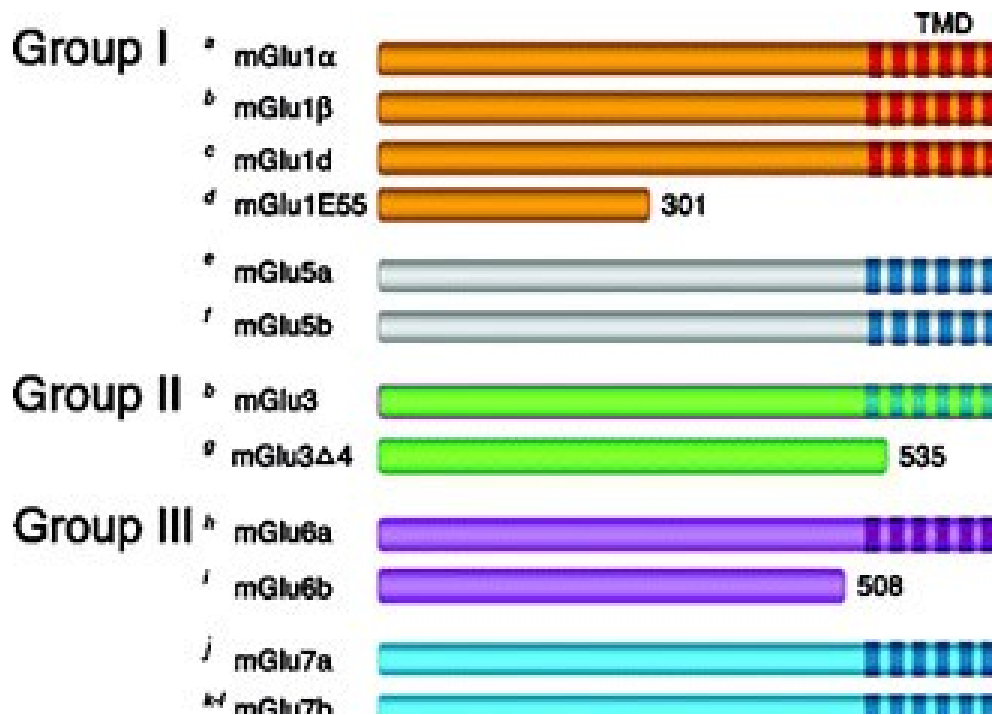
- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art



- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art



- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.

- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.

- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- Figures should be submitted separately from the text, if possible.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.
- For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature

can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as electronic supplementary material, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB
- Minimum video duration: 1 sec
- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be submitted as .csv or .xlsx files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

ETHICAL RESPONSIBILITIES OF AUTHORS

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

- The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling (“self-plagiarism”)).

- A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. “salami-publishing”).
- No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author’s own (“plagiarism”). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

- Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.
- Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.
- Authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission. Changes of authorship or in the order of authors are **not** accepted **after** acceptance of a manuscript.
- Adding and/or deleting authors **at revision stage** may be justifiably warranted. A letter must accompany the revised manuscript to explain the role of the added and/or deleted author(s). Further documentation may be required to support your request.
- Requests for addition or removal of authors as a result of authorship disputes after acceptance are honored after formal notification by the institute or independent body and/or when there is agreement between all authors.
- Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc. Sensitive information in the form of confidential proprietary data is excluded.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct

has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

- If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.
- If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note. Please note that retraction means that the paper is **maintained on the platform**, watermarked "retracted" and explanation for the retraction is provided in a note linked to the watermarked article.
- The author's institution may be informed.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

- Disclosure of potential conflicts of interest
- Research involving Human Participants and/or Animals
- Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Authors must disclose all relationships or interests that could have direct or potential influence or impart bias on the work. Although an author may not feel there is any conflict, disclosure of relationships and interests provides a more complete and transparent process, leading to an accurate and objective assessment of the work. Awareness of a real or perceived conflicts of interest is a perspective to which the readers are entitled. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests **that are directly or indirectly related to the research** may include but are not limited to the following:

- Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)
- Honoraria for speaking at symposia
- Financial support for attending symposia
- Financial support for educational programs
- Employment or consultation
- Support from a project sponsor
- Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships
- Multiple affiliations
- Financial relationships, for example equity ownership or investment interest
- Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights)
- Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. In author collaborations where formal agreements for representation allow it, it is sufficient for the corresponding author to sign the disclosure form on behalf of all authors. Examples of forms can be found

- here:

The corresponding author will include a summary statement in the text of the manuscript in a separate section before the reference list, that reflects what is recorded in the potential conflict of interest disclosure form(s).

See below examples of disclosures:

Funding: This study was funded by X (grant number X).

Conflict of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stock in Company Y. Author C is a member of committee Z.

If no conflict exists, the authors should state:

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS AND/OR ANIMALS

1) Statement of human rights

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

Ethical approval: “All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.”

For retrospective studies, please add the following sentence:

“For this type of study formal consent is not required.”

2) Statement on the welfare of animals

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been

approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

For studies with animals, the following statement should be included in the text before the References section:

Ethical approval: “All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.”

If applicable (where such a committee exists): “All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted.”

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

“This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.”

INFORMED CONSENT

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

Informed consent: “Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

If identifying information about participants is available in the article, the following statement should be included:

“Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.”

ENGLISH LANGUAGE EDITING

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.
- Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts.
- English language tutorial
- Nature Research Editing Service
- American Journal Experts

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.

4 ARTIGO CIENTÍFICO – VERSÃO PORTUGUÊS

AVALIAÇÃO DE DOR NEUROPÁTICA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME UTILIZANDO O INSTRUMENTO DOULEUR NEUROPATHIQUE 4 QUESTIONS (DN4)

Karine Santos Cerqueira Carneiro, Fabricio Dias Antunes, Cidson Leonardo Silva Junior Rosana Cipolotti

Resumo: Pacientes com Doença Falciforme (DF) além da dor vaso-oclusiva aguda, também desenvolvem dor crônica com características nociceptivas e neuropáticas. O objetivo desse estudo foi avaliar a Dor Neuropática (DN) em pacientes com DF por meio do instrumento *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4). Uma amostra de 103 pacientes foi extraída de um total de 554 pacientes submetidos aos critérios de inclusão entre 2015 e 2017. O DN4 foi utilizado para a detecção de DN. Os grupos com e sem DN foram comparados por sexo, idade, uso de hidroxiuréia e alterações sensoriais através de teste de qui-quadrado ou exato de Fisher, ANOVA e Kruskal-Wallis. A idade média foi de 20,5 anos ($DP \pm 5,1$), 32,04% dos pacientes apresentavam DN e 51,5% eram do sexo masculino. Mais comumente, a dor foi relatada na região de costas/lombar (72,7%). Houve associação entre idade e DN ($p < 0,05$), com média de 22,4 anos ($DP \pm 5,2$) no grupo com DN e 19,6 anos ($DP \pm 4,9$) no grupo sem DN. Não houve associação positiva entre DN e uso de hidroxiuréia embora a maioria dos indivíduos que usavam esta medicação estivesse no grupo sem DN. Foi encontrada associação entre ausência de DN e ausência de alterações sensoriais através do mini-exame físico da ferramenta DN4 ($p = 0,000$). Desse modo, a triagem para DN pode resultar em diagnósticos mais rápidos e eficazes, contribuindo para tratamento precoce tendo em vista o impacto que a dor representa na vida dos pacientes com DF.

Palavras-chaves: Doença falciforme, Dor Neuropática, *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4).

Introdução

A doença falciforme (DF) é a desordem sanguínea, hereditária, de grande relevância clínica e de saúde pública especialmente em países em desenvolvimento [1]. A frequência da mutação na África Subsaariana varia de 10% a 30%, porém encontra-se presente em grande parte da população mundial sendo uma das doenças hematológicas hereditárias mais frequentes no mundo. Na Inglaterra a DF afeta aproximadamente 1 em 2000 nascidos vivos e atualmente estima-se que haja cerca de 12.500 a 15.000 pessoas vivendo com a doença [2-3]. Nos Estados Unidos da América afeta cerca de 100.000 indivíduos, ou um em cada 500 negros recém-nascidos [4-6]. No Brasil estima-se que existam de 20 mil a 30 mil portadores de DF e que surjam, anualmente 3.000 novos casos [7].

A DF faz parte de um grupo de alterações sanguíneas hereditárias, denominadas hemoglobinopatias, causada por uma mutação que implica na substituição da hemoglobina normal (HbA) por uma variante, conferindo aos eritrócitos a forma de foice quando em situações de baixa oxigenação [8-10]. No processo de desoxigenação, ocorre vasocclusão causando complicações agudas, incluindo isquemia com danos aos tecidos, falência de órgãos, dor aguda e severa, sendo esta a principal característica da DF [5,11].

A fisiopatologia da dor na DF é complexa, provavelmente heterogênea e depende de sua localização. As crises dolorosas podem ocorrer de forma aguda e recorrentes, na forma de síndromes crônicas e como DN podendo ocorrer principalmente nas extremidades, regiões dorsais e abdominais [12]. A dor crônica na DF se desenvolve naturalmente ao longo do tempo a partir da doença subjacente [13]. 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 DN [14].

Embora definições distintas de DN tenham sido usadas ao longo dos anos, sua definição mais recente é definida pelo International Association for the Study of Pain (IASP) como dor causada por uma lesão ou doença que acomete diretamente o sistema somatossensorial [15]. Conceituar e estudar a DN tornou-se necessário por ser um problema de saúde pública, pois além de provocar muito sofrimento ainda pode tornar o indivíduo incapaz [16]. Na Europa, a DN ocorre entre 7 e 8% da população [17,18]. Em pacientes com DF estudos demonstraram uma prevalência de 20 a 25%, principalmente em mulheres e entre pacientes mais velhos [19, 20, 21, 22].

A DN apresenta características diferentes de outras condições de dor crônica como a dor inflamatória, uma vez que, o mecanismo de nocicepção altamente potencializado, gera uma variedade de alterações sensoriais, como sensibilidade perdida ou aumentada, refletindo a ausência de um modelo clínico padrão nesses casos [23,24]. Sintomas extremamente desagradáveis, como dor espontânea, alodínia tátil e hiperalgesia, são muitas vezes refratárias às terapias existentes e que leva médico e paciente a frustração [25, 26]. Os mecanismos neurobiológicos que desencadeiam a DN, bem como as melhores estratégias para medir esse tipo de dor ainda não são bem compreendidos, o que representa um grande problema na prática clínica [27].

Diagnosticar DN não é uma tarefa fácil, difere da dor nociceptiva e requer uma abordagem terapêutica diferente. O diagnóstico é indispensável para estabelecer tratamento correto e eficaz [28–32]. Havendo suspeita de DN, o diagnóstico deve ser feito com base na anamnese e dados do exame físico, associados a escalas de dor e questionários de avaliação [20, 33, 34]. Nesse contexto instrumentos de avaliação como o *Douleur neuropathique 4 questions* (DN4), traduzido e validado em português para avaliação de DN, e que pode ser usado tanto por especialistas como não especialistas pode contribuir para identificar DN em paciente com DF [35].

O DN4 foi traduzido e validado em português com o objetivo de incluir um instrumento confiável no cenário clínico, priorizando diagnóstico preciso, facilitando a distinção entre DN e dor nociceptiva. Os resultados do estudo de validação da versão em português demonstraram sensibilidade de 100% e especificidade de 93,2%, sendo capaz de identificar pacientes com DN [36]. Vale ressaltar que a versão em português foi a mais satisfatória entre as versões não francesas segundo revisão sistemática realizada por Mathieson *et al.* publicada em 2015 [37]. Assim, o objetivo deste estudo foi delinear o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com DN em pacientes com DF atendidos no serviço ambulatorial da Universidade Federal de Sergipe, por meio do instrumento DN4.

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Sergipe. Um termo de consentimento informado foi assinado pelo paciente ou responsável legal nos casos de menores de idade. Os pacientes foram recrutados no serviço de atendimento ambulatorial da Universidade, por ser uma referência regional para o tratamento de DF. O cálculo da amostra foi realizado a partir de um desvio padrão da distribuição normal.

Os pacientes são principalmente de Sergipe, mas alguns são dos municípios da Bahia e Alagoas, não obstante, todos são tratados de maneira padronizada, de acordo com os protocolos nacionais e internacionais para o uso de medicamentos sintomáticos, indicação de transfusões de hemácias, hidroxuréia e terapia com quelação de ferro.

Este estudo transversal foi realizado entre julho de 2015 e março de 2017, avaliando pacientes com DF sintomático confirmado por eletroforese de hemoglobina com um mínimo de 14 anos de idade. O limite de idade foi introduzido devido ao fato de não existir literatura sobre questionários de triagem para DN em indivíduos com idade menor. Considerando os critérios de inclusão apenas pacientes que não sofreram episódios de dor aguda nos últimos 30 dias participaram do estudo tendo em vista que, a ausência de crise algícas é importante para que não haja confusão diagnóstica entre casos agudos e crônicos.

A ferramenta utilizada neste estudo para detecção de DN foi a escala DN4 que foi aplicada de acordo com norma apresentada pelo autor. O instrumento DN4 clássico contém dez itens, os sete primeiros são chamados entrevista DN4, referentes as 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 alodínia com o toque de uma escova de dente), realizado sempre na região de queixa algíca do paciente. Para cada item positivo no DN4, um ponto é marcado. O escore para afirmar diagnóstico de DN são 4 pontos ou mais [34-35].

Os dados clínicos e laboratoriais foram extraídos dos prontuários e durante a entrevista, antes da aplicação do DN4. Os dados coletados incluíram nome, endereço, idade, sexo, hemograma e contagem de reticulócitos (obtidos nos 3 meses anteriores à avaliação, na ausência de sintomas agudos), medicamentos utilizados, história de depressão e ponto de intensidade máxima de dor.

O teste do qui-quadrado ou exato de Fisher foi aplicado para comparar os grupos com e sem DN em função das variáveis: adolescentes (14 -18 anos) versus adultos (19 - 38 anos), sexo e uso de hidroxiuréia. Os valores médios de hemoglobina, reticulócitos e idade foram comparados nos grupos com e sem DN, utilizando os testes ANOVA ou Kruskal-Wallis, sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$. Todos os cálculos foram realizados com o software estatístico Epi Info™ 7.

Resultados

A população estudada correspondeu a 554 indivíduos com DF sintomático. Aplicando os critérios de inclusão (ausência de crise dolorosa ou transfusão de sangue no último mês e idade >14 anos), uma amostra de 103 pacientes foi obtida. Nenhum paciente se recusou a participar, e todos responderam aos questionários adequadamente. A média de idade geral dos pacientes foi de 20,5 anos (DP = 5,1/ faixa 14-38) e 51,5% eram do sexo masculino. A prevalência de DN nos pacientes avaliados pelo DN4 foi de 32,04% (33/103) sendo que a média de idade no grupo com DN foi 22,4 anos enquanto a média de idade no grupo sem DN foi 19,6 demonstrando correlação positiva entre idade e DN como mostra a tabela 1.

Tabela 1 - Média de idade nos grupos com e sem DN após aplicação do instrumento DN4 em pacientes com Doença Falciforme.

INSTRUMENTOS (n=103)	MÉDIA DE IDADE em anos $\pm$ DP (intervalo)		P
	Pacientes com DN	Pacientes sem DN	
DN4	22,4 $\pm$ 5,2 (14-34)	19,6 $\pm$ 4,9 (14-38)	0,004

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

A Tabela 2 mostra a prevalência de DN detectada pelo instrumento com base no perfil clínico e epidemiológico dos pacientes. Na comparação de gêneros não houve diferença significativa entre os sexos em relação à presença ou ausência de DN ($p > 0,05$; qui-quadrado), apesar do número de mulheres com DN ser maior.

O uso de hidroxiuréia não demonstrou associação entre presença ou ausência de DN, embora a grande maioria de indivíduos que usam esta medicação estivesse no grupo sem DN. Também não houve associação entre as médias de hemoglobina e DN (Tabela 2).

Tabela 2 - Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Doença Falciforme avaliados para DN pelo instrumento DN4.

VARIÁVEIS	% (n = 103)	p
DN por grupos de idade		
<i>Adolescentes % (Ab)</i>	24,2% (8)	0,05
<i>Adultos % (Ab)</i>	75,8% (25)	
Sexo feminino e DN % (Ab)	54,5% (18)	0,52
Uso de Hidroxiuréia (Ab=54)		
<i>pacientes com DN</i>	38,9%	0,14
<i>pacientes sem DN</i>	61,1%	
Média $\pm$ DP em DN		
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>		
<i>pacientes com DN</i>	9,5 $\pm$ 2,2	0,55
<i>pacientes sem DN</i>	8,9 $\pm$ 1,4	
<i>Reticulócitos (%)</i>		
<i>pacientes com DN</i>	10,8 $\pm$ 5,6	0,41
<i>pacientes sem DN</i>	8,4 $\pm$ 5,4	
Auto-relato de depressão		
<i>pacientes com DN (Ab)</i>	2	0,65
<i>pacientes sem DN (Ab)</i>	3	
Tratamento para DN	0%	

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

Os locais mais frequentes de dor citados pelos pacientes e confirmadas pelo exame físico foram a região dorsal / lombar (72,7%), seguida de abdome (9,1%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Percentual de localização da DN por região do corpo em pacientes com Doença Falciforme de acordo com o instrumento DN4.

LOCAL DE DN	INSTRUMENTO DN4 (n=33)
Quadril	6,1
Costas/lombar	72,7

Abdome	9,1
Pernas	3,0
Pés	3,0
Articulações	6,1
Cabeça	0,0
Tórax anterior	0,0

n: total de pacientes diagnosticados através de cada questionário.

Uma associação foi observada entre a presença de alterações sensoriais avaliadas através do mini-exame físico da ferramenta DN4 e a pontuação final correspondente a DN ($p < 0,01$; teste exato de Fisher) (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre as proporções de alterações sensoriais identificadas pelo mini-exame físico da ferramenta DN4 e a pontuação final correspondente ou não à dor neuropática.

ALTERAÇÕES SENSORIAIS PELO MINI-EXAME FÍSICO	DN (n=103)	
	NÃO	SIM
NÃO	52	5
%	91,2%	8,8%
SIM	18	28
%	39,1%	60,9%
Total	70	33
%	67,96	32,04

n: total de pacientes avaliados

Discussão

O DN4 foi criado em 2005 pelo grupo francês para o estudo da DN, e se mostrou muito prático e de fácil execução, sendo adotado por muitos no reconhecimento da DN sob a forma de guidelines [15]. Nesse estudo, o DN4 identificou 32,04% de prevalência de DN o que corrobora com outros estudos que estimam que a DN ocorra em aproximadamente 25-40% dos adolescentes e adultos com DF [20, 22, 38]. Na população geral já foi identificado que a DN esteja em torno de 6,9 a 10% [39]. Na aplicação do DN4 na população geral sem doença crônica, foi identificado 7% [17]. Os dados são bastante variáveis, um estudo realizado no Brasil avaliando pacientes com dor crônica por meio do DN4, encontrou uma probabilidade de 14,5% de DN [40]. Em outro estudo que examinou a sensibilidade do mesmo instrumento na triagem de várias síndromes de DN houve prevalência de 83% de resultado positivo e a sensibilidade geral foi de 82,6% sendo 92,5% para DN central, 92,1% para polineuropatias generalizadas e 69,2% para neuralgia do trigêmeo [41].

Quando se analisam os diversos estudos existentes na literatura sobre ferramentas de avaliação em DN, percebe-se uma variabilidade de prevalências [18, 22, 35, 42]. A fisiopatologia da DN está relacionada à situação crônica de origem, o que pode explicar a grande variação na frequência de detecção. Em um estudo que avaliou pacientes com DF utilizando os instrumentos DN4, *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) e painDETECT, também foi evidenciado frequência variável de DN. A sensibilidade do DN4 foi superior quando comparando os três instrumentos apesar de o estudo ter encontrado uma correlação moderada

com o LANSS, provavelmente devido ao fato de ambos apresentarem mini exame físico. Segundo o autor essa diversidade de frequências também mostra a necessidade de usar mais de uma escala de classificação para DN para evitar falsos-negativos durante a triagem [43].

A média de idade geral dos pacientes foi de 20,5 anos e houve correlação positiva entre idade e DN, com maiores taxas entre adultos em relação aos adolescentes, o que também foi encontrado em estudos anteriores [18, 22]. Esses dados são semelhantes também aos encontrados em outro estudo que avaliou pacientes com DF por meio do instrumento *painDetect*, relatando uma média de idade de 21,16 anos e a presença de DN com o aumento da idade, indicando a necessidade de um plano de controle da dor individualmente, direcionado e variado ao longo da vida de um paciente com DF [44]. É recorrente o achado de DN em pacientes com quadros crônicos de longa data quando comparado em pacientes mais jovens e com menos anos de doença crônica. A dor aguda recorrente de pacientes com DF pode ser um fator desencadeante para dor crônica futura à medida que o envelhecimento ocorre, uma vez que, já se sabe que quadros agudos recorrentes podem conduzir a sensibilização central que é um desencadeador de quadros de dor crônica como a DN [22].

Alguns autores relacionam significativamente o sexo feminino com a presença de DN na DF [22, 45]. Na população geral é relatado que a DN é mais comum em mulheres do que em homens com frequência de 63% e atingindo picos entre 70 e 79 anos de idade [46]. Em estudo realizado no Brasil com pacientes com relato de dor crônica por ≥ 3 meses foi identificado DN na maioria mulheres (80,5%) [40]. Entretanto, não foi encontrada esta associação neste estudo. É importante enfatizar que, até o momento, não havia nenhum tipo de evidência fisiopatológica para esse tipo de associação, reforçando que pode ter sido um achado errôneo.

Não houve diferença entre o uso da hidroxiuréia e a presença de DN (Tabela 1), havendo desacordo com o achado de um estudo anterior que encontrou associação positiva 71.4 versus 28.6% [19]. O protocolo utilizado no Brasil para indicação de hidroxiuréia para pacientes com DF inclui crises dolorosas frequentes. Assim, essa associação pode refletir a intensidade e a frequência de crises dolorosas como critério para indicar hidroxiuréia, e não necessariamente uma relação de causa-efeito entre hidroxiuréia e DN [22, 31]. Além disso, este estudo apresenta resultados transversais, um modelo que não contempla a identificação de relações causais.

A região mais prevalente na localização de queixa neuropática citada pelos pacientes e confirmadas pelo exame físico foi a região dorsal / lombar com 72,7%. Esse achado foi superior aos resultados de outros trabalhos que também tinham o objetivo de detectar DN em pacientes com DF e que detectaram uma prevalência mais frequente de localização desta dor também em região lombar com valores de 48%- 53,6% do total de pacientes avaliados com DN [19, 22]. Percebe-se que mesmo com frequências menores em outros trabalhos na literatura, a região do corpo mais frequentemente localizada com DN continua sendo as costas.

Observou-se que indivíduos com ausência de DN no DN4 mais frequentemente não apresentaram alteração no mini exame físico, o que indica que o mesmo demonstra um bom perfil para triagem da DN (Tabela 4). Segundo estudo anterior, alterações sensoriais no exame físico reforçam o diagnóstico de DN, mas a ausência desses achados o exclui indicando que alterações sensoriais são fundamentais para colaborar na detecção de DN em indivíduos com DF [19, 22, 45, 47]. Este achado estatístico reforça a importância do exame físico numa avaliação de pacientes com DN. O mini exame do DN4 visa complementar o restante do questionário para estabelecer evidências de DN, no entanto, uma investigação neurológica completa com um exame físico são essenciais [48].

Para ser definida a melhor ferramenta de detecção de DN em pacientes com DF 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 DN. O DN4 já mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 90% na identificação de DN quando comparados com o diagnóstico médico [35]. Vale ressaltar que a versão do DN4 traduzida para o português teve a reprodutibilidade, confiabilidade e validade do instrumento analisadas, e mostrou um alto poder de diagnóstico para esta versão do questionário com diagnóstico correto em 96% do total de pacientes entrevistados, valor preditivo positivo de 91,3% e valor preditivo negativo de 100% para o diagnóstico de DN [36].

No geral, o DN4 e o Questionário de dor neuropática já foram citados como os mais adequados para uso clínico, no entanto, esses questionários de triagem não devem substituir uma avaliação clínica completa pois, o diagnóstico correto é essencial para o tratamento adequado [37]. Não obstante, o uso de ferramentas simples de triagem, como o questionário usado neste estudo, ajuda em diagnósticos mais rápidos e eficazes, tendo em vista que a investigação sensorial através de exame físico aumenta a identificação de pacientes com DN, mesmo na ausência de anamnese sugestiva permitindo que os pacientes recebam o tratamento mais precocemente.

Conformidade com padrões éticos

Conflito de interesses: Os autores declaram não ter conflito de interesse.

References

- 1- Stephen, Nanbur et al. (2018) Prevalence of sickle cell disease among children attending plateau specialist hospital, Jos, Nigeria. *Acta Med Int.* 5: 20-23. doi: 10.4103/ami.ami_60_17
- 2- Centre for Clinical Practice at NICE (UK) (2012) Sickle Cell Acute Painful Episode: Management of an Acute Painful Sickle Cell Episode in Hospital. Manchester (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); (NICE Clinical Guidelines, No. 143.) Introduction. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126760/>
- 3- Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK (2018). Sickle Cell Society. London, United Kingdom. In: <https://www.sicklecellsociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-in-the-UK-2018.pdf>. Accessed 26 Oct 2018.
- 4- Porter J, Feinglass J, Artz n, Hafner J, Tanabe P (2012) Sickle cell disease patients' perceptions of emergency department pain management. *J natl med assoc* 104: 449-454. doi.org/10.1016/S0027-9684(15)30199-1
- 5- Vijenthira A (2012) Benchmarking pain outcomes for children with sickle cell disease hospitalized in a tertiary referral pediatric hospital. *Pain res manag* 17: 291-296. doi:10.1155/2012/614819
- 6- Centers for Disease Control and Prevention. Sickle Cell Disease. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html> [Last accessed on 2019 Set].
- 7- Cançado, RD, JESUS JA. (2007) Sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras de Hematol e Hemoterapi* 29: 204: 206. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300002>
- 8- Ware, RE et al. (2017) Sickle cell disease. *The Lancet* 390: 311-323. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9
- 9- Strouse, J (2016) Sickle cell disease. *Handb. Clin. Neurol* 138: 311-324. doi: 10.1016/b978-0-12-802973-2.00018-5
- 10- Murayama, M (1967) Structure of sickle cell hemoglobin and molecular mechanism of the sickling phenomenon. *Clinical chemistry* 13: 578-588.

- 11- Piel FB, Steinberg MH, Rees DC (2017) Sickle cell disease. *N Engl J Med* 376: 1561-1573. doi: 10.1056/NEJMr1510865
- 12- Ballas SK, Gupta K, ADAMS-GRAVES P (2012) Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood* 120: 3647-3656. doi: 10.1182/blood-2012-04-383430
- 13- Brandow AM, Zappia KJ, Stucky CL (2017) Sickle cell disease: a natural model of acute and chronic pain. *Pain* 158: 79-84. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000824
- 14- Machado RAF (2018) Perfil da dor em crianças e adolescentes com doença falciforme. Dissertação de Mestrado, Escola Bahiana De Medicina e Saúde Pública.
- 15- Miranda CCV, Seda Junior LdeF, Pelloso LRC do A (2016). Nova classificação fisiológica das dores: o atual conceito de dor neuropática. *Rev Dor* 17: 2-4. doi:10.5935/1806-0013.20160037.
- 16- Barros GAM, Colhado OCG, Giublin ML (2016) Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. *Rev Dor* 17: 15-19. doi: 10.5935/1806-0013.20160040
- 17- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136:380–387. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013
- 18- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ (2006) The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J pain* 7:281–289. doi:10.1016/j.jpain.2005.11.008
- 19- Antunes FD, Propheta VGS, Vasconcelos HA, Cipolotti R (2017) Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults. *Ann hematol* 96: 1121–1125. doi: 10.1007/s00277-017-2984-z
- 20- Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, Yao Y, Suarez ML, Pullum C, Schlaeger JM, Fillingim RB, Wilkie DJ (2015) Safety and utility of quantitative sensory testing among adults with sickle cell disease: indicators of neuropathic pain? *Pain practice. Pain pract.* 16: 282–293. doi:10.1111/papr.12279
- 21- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, et al (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630–1635. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
- 22- Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA (2014) Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 61: 512–517. doi: 10.1002/pbc.24838
- 23- Helfert SM, Reimer M, Höper J, Baron R (2015) Individualized pharmacological treatment of neuropathic pain. *Clin Pharmacol Ther* 97:135–142. doi: 10.1002/cpt.19
- 24- Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, et al (2014) The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotypestratified study. *Pain* 155: 2263–73 doi: 10.1016/j.pain.2014.08.014
- 25- Costigan M, Scholtz J, Woolf CJ (2009) Neurophatic pain: a mal adaptative response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 32: 1-32. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135531
- 26- Gilron I, Baron R, Jensen T (2015) Neurophatic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceeding* 90: 532-45. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.018
- 27- Porporatti AL, Conti PCR (2013) Avaliação de Pacientes com Odontalgia Atípica perante Teste Sensorial Quantitativo (QST) e Teste de Controle de Modulação da Dor (CPM). Dissertação de mestrado, USP, Brasil.
- 28- Platt O, Thorington BD, Brambilla DJ, et al (1991) Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 325: 11–16. doi: 10.1056/NEJM199107043250103

- 29- Koshy M, Entsuah R, Koranda A, et al (1989) Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 74:1403–1408.
- 30- Grunau RVE, Craig KD (1987) Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 28: 395–410. doi: 10.1016/0304-3959(87)90073-x
- 31- Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA (1996) Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. *Pain* 68:307–13. doi: 10.1016/s0304-3959(96)03209-5
- 32- Cruccu, G, Truini, A (2017) A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain and therapy* 6: 35–42. doi:10.1007/s40122-017-0087-0.
- 33- Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D (2008) Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 138:343–53. doi: 10.1016/j.pain.2008.01.006
- 34- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, et al (2010) EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 17: 1010-1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x
- 35- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, et al (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114: 29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010
- 36- Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziya VM, Ferreira KA et al (2010) Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J. Pain* 11: 484-490. doi: 10.1016/j.jpain.2009.09.014
- 37- Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, Folly de Campos T, Lin CW et al (2015) Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 68: 957-966. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.010
- 38- Wilkie DJ, Molokie R, Boyd-Seal D, Suarez ML, Kim YO, Zong S, et al (2010) Patient-reported outcomes: descriptors of nociceptive and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 102:18-27. doi: 10.1016/s0027-9684(15)30471-5
- 39- Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N (2014) Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155: 654–662. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013
- 40- Udall M, Kudel I, Cappelleri JC, et al (2019) Epidemiology of physician-diagnosed neuropathic pain in Brazil. *J Pain Res* 12: 243–253. doi:10.2147/JPR.S160504
- 41- VanDenKerkhof EG, Stitt L, Clark AJ, Gordon A, Lynch M et al (2018) Sensitivity of the DN4 in Screening for Neuropathic Pain Syndromes. *Clin J Pain* 34: 30-36 doi: 10.1097/AJP.0000000000000512
- 42- Beyaz, S. G., Ergönenç, J. Ş., Ergönenç, T., Sönmez, Ö. U., Erkorkmaz, Ü., & Altıntoprak, F. (2016). Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. *Chinese medical journal* 129: 66-71. doi:10.4103/0366-6999.172589
- 43- Antunes FJ, Cidson LSJ, Cerqueira KS, Faro ML, Cipolotti, R (2019) Screening for neuropathic pain in patients with sickle cell disease: Is a single assessment scale sufficient? *Orphanet J. Rare Dis* 14: 108. doi:10.1186/s13023-019-1082-9
- 44- Nalbandian M, Kyotakoze H, Kaminsky H, Keleny D, Baghdasaryan P et al (2017) Characterization of Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease. *West Indian Med J* 66: 503-509. doi: 10.7727/wimj.2017.164
- 45- Brandow, A. M., Farley, R. A., Dasgupta, M., Hoffmann, R. G., & Panepinto, J. A. (2015). 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. *J of pediatr hematol/oncol*, 37: 10–15. doi:10.1097/MPH.0000000000000265

- 46- Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC (2008) Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 137: 681–688. doi: 10.1016/j.pain.2008.03.002
- 47- Brandow AM, Stucky CL, Hillery CA, Hoffmann RG, Panepinto JA (2013) Patients with sickle cell disease have increased sensitivity to cold and heat. *Am J Hematol* 88: 37–43. doi: 10.1002/ajh.23341
- 48- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR (2006) painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 22: 1911–20. doi: 10.1185/030079906X132488

5 ARTIGO CIENTÍFICO – VERSÃO INGLÊS

NEUROPATHIC PAIN ASSESSMENT IN PATIENTS WITH SICKLE DISEASE USING THE DOULEUR NEUROPATHIQUE 4 QUESTIONS (DN4) INSTRUMENT

Karine Santos Cerqueira Carneiro, Fabricio Dias Antunes, Cidson Leonardo Silva Junior, Rosana Cipolotti

Abstract: Patients with sickle cell disease (SCD), in addition to acute vaso-occlusive pain, also develop chronic pain with nociceptive and neuropathic features. The aim of this study was to evaluate the Neuropathic Pain (NP) in patients with SCD using the Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4) instrument. A sample of 103 patients was extracted from a total of 554 patients who met the inclusion criteria between 2015 and 2017. DN4 was used for NP detection. Groups with and without NP were compared by sex, age, use of hydroxyurea and sensory alterations by chi-square or Fisher's exact test, ANOVA and Kruskal-Wallis. The mean age was 20.5 years ($SD \pm 5.1$), 32.04% of the patients had NP and 51.5% were male. Most commonly, pain was reported in the back / lumbar region (72.7%). There was an association between age and NP ($p < 0.05$), with a mean of 22.4 years ($SD \pm 5.2$) in the group with NP and 19.6 years ($SD \pm 4.9$) in the group without DN. There was no positive association between NP and hydroxyurea use although most individuals using this medication were in the group without NP. No association was found between absence of NP and absence of sensory changes through the physical examination of the DN4 tool ($p = 0.000$). Thus, screening for NP can result in faster and more effective diagnoses, contributing to early treatment in view of the impact that pain has on the lives of patients with SCD.

Keywords: Sickle cell disease, Neuropathic Pain, Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4)

Introduction

Sickle cell disease (SCD) is the most prevalent hereditary blood disorder of major clinical and public health relevance, especially in developing countries [1]. The frequency of mutation in sub-Saharan Africa ranges from 10% to 30%, but it is present in most of the world's population and is one of the most frequent hereditary hematologic diseases in the world. In England, SCD affects approximately 1 in 2000 live births and currently it is estimated that there are around 12,500 to 15,000 people living with the disease [2-3]. In the United States, it affects about 100,000 individuals, or one in every 500 black newborns [4-6]. In Brazil, it is estimated that there are between 20,000 and 30,000 patients with SCD and 3,000 new cases appear annually. [7]

Sickle cell disease is part of a group of hereditary blood changes called hemoglobinopathies, caused by a mutation that implies the replacement of normal hemoglobin (HbA) with a variant, giving the erythrocytes sickle shape when under low oxygenation [8-10]. In the deoxygenation process, vasocclusion occurs causing acute complications, including ischemia with tissue damage, resulting in acute and severe pain or organ failure, the first being the main feature of NP [5,11]

The pathophysiology of pain in SCD is complex and probably heterogeneous, depending on its location. Pain seizures can occur in acute and recurrent forms, in the form of chronic syndromes and as NP, and may occur mainly in the extremities, dorsal and abdominal regions [12]. Chronic pain in SCD develops naturally over time from the underlying disease [13]. Persistent acute pain may lead to chronic pain due to the central sensitization process, and if this pain is continuous, it may progress to NP [14].

Although distinct definitions of NP have been used over the years, its most recent definition is defined by the *International Association for the Study of Pain* (IASP) as pain caused by an injury or disease that directly affects the somatosensory system [15]. Conceptualizing and studying NP has become necessary because it is a public health problem, as well as causing much suffering can also make the individual incapable [16]. In Europe, NP occurs between 7 and 8% of the population [17, 18]. In patients with SCD, studies have shown a prevalence of 20 to 25%, mainly in women and among older patients [19-22].

Neuropathic pain presents different characteristics from other chronic pain conditions such as inflammatory pain, since the highly potentiated nociception mechanism generates a variety of sensory changes, such as lost or increased sensitivity, reflecting the absence of a standard clinical model in these cases [23, 24]. Extremely unpleasant symptoms, such as spontaneous pain, tactile allodynia and hyperalgesia, are often refractory to existing therapies that lead to physician and patient frustration [25, 26]. The neurobiological mechanisms that trigger NP, as well as the best strategies to measure this type of pain, are still not well understood, which represents a major problem in clinical practice [27].

Diagnosing NP is not an easy task, it differs from nociceptive pain and requires a different therapeutic approach. The diagnosis is indispensable for establishing correct and effective treatment [28-32]. If NP is suspected, diagnosis should be made based on anamnesis and physical examination data, associated with pain scales and assessment questionnaires [20, 33, 34]. In this context, assessment tools such as the Douleur neuropathique 4 questions (DN4), translated and validated in Portuguese for NP evaluation, which can be used by both specialists and non-specialists can help to identify NP in a patient with SCD [35].

The DN4 was translated and validated in Portuguese to include a reliable instrument in the clinical setting, prioritizing precise diagnosis, facilitating the distinction between NP and nociceptive pain. The results of the Portuguese version validation study showed 100% sensitivity and 93.2% specificity, being able to identify patients with NP [36]. It is noteworthy that the Portuguese version was the most satisfactory among the non-French versions according to a systematic review by Mathieson et al. published in 2015 [37]. Thus, the aim of this study was to delineate the clinical-epidemiological profile of patients with NP in the group of patients with SCD treated at the outpatient service of the Federal University of Sergipe, using the DN4 instrument.

Methods

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Sergipe. An informed consent form was signed by the patient or legal guardian in cases of minors. The patients were recruited from the outpatient service of the University, as it is a regional reference for the treatment of SCD. Sample calculation was performed from a standard deviation of the normal distribution.

The patients are mainly from Sergipe, but some are from the municipalities of Bahia and Alagoas, however, all are treated in a standardized manner, according to national and international protocols for the use of symptomatic drugs, indication of red blood cell transfusions, hydroxyurea and iron chelation therapy.

This cross-sectional study was conducted between July 2015 and March 2017, evaluating patients with symptomatic SCD confirmed by hemoglobin electrophoresis at least 14 years old. The age limit was introduced due to the lack of literature on NP screening questionnaires in younger individuals. Considering the inclusion criteria, only patients who did not suffer episodes of acute pain in the last 30 days participated in the

study, considering that the absence of pain crisis is important so that there is no diagnostic confusion between acute and chronic cases.

The tool used in this study to detect NP was the DN4 scale that was applied according to the standard presented by the author. The classic DN4 instrument contains ten items, the first seven are called the DN4 interview, referring to sensory characteristics that can be extracted from patients with rapid questioning of YES or NO answers. The remaining three items are signs detected on physical examination (hypoesthesia on the touch of a piece of cotton, hypoesthesia with needle stick and allodynia with the touch of a toothbrush), always performed in the patient's pain complaint area. For each positive item in DN4, a point is marked. The score for affirming NP diagnosis is 4 points or more [34-35].

Clinical and laboratory data were extracted from medical records and during the interview, before DN4 application. Data collected included name, address, age, gender, blood count and reticulocyte count (obtained within 3 months prior to assessment in the absence of acute symptoms), medications used, history of depression and maximum pain intensity point.

Fisher's chi-square or exact test was applied to compare groups with and without NP according to the variables: adolescents (14-18 years) versus adults (19 - 38 years), gender and use of hydroxyurea. The mean hemoglobin, reticulocyte and age values were compared in the groups with and without NP, using the ANOVA or Kruskal-Wallis tests, being considered significant values of $p < 0.05$. All calculations were performed using Epi Info™ 7 statistical software.

Results

The study population corresponded to 554 individuals with symptomatic SCD. Applying the inclusion criteria (absence of painful crisis or blood transfusion in the last month and age > 14 years), a sample of 103 patients was obtained. No patient refused to participate, and all answered the questionnaires appropriately. The average age of the patients was 20.5 years ($SD = 5.1$ / range 14-38) and 51.5% were male. The prevalence of NP in the patients assessed by DN4 was 32.04% (33/103) and the mean age in the NP group was 22.4 years while the average age in the group without NP was 19.6 demonstrating a positive correlation between age and DN as shown Table 1.

Table 1 - Mean age in the groups with and without DN after application of the DN4 instrument in patients with sickle cell disease.

INSTRUMENT (n=103)	Average age in years $\pm$ SD (interval)		P
	Patients with NP	Patients without NP	
DN4	22,4 $\pm$ 5,2 (14-34)	19,6 $\pm$ 4,9 (14-38)	0,004

n: total number of patients evaluated. SD: Standard Deviation.

The table 2 shows the prevalence of NP detected by the instrument based on the clinical and epidemiological profile of the patients. In the comparison of genders, there was no significant difference between genders regarding the presence or absence of NP ($p > 0.05$; chi-square), although the number of women with NP was higher.

The use of hydroxyurea showed no association between presence or absence of NP, although the vast majority of individuals using this medication were in the group without NP. There was also no association between mean hemoglobin and NP (Table 2).

Table 2 - Clinical and epidemiological profile of patients with sickle cell disease assessed for NP by the DN4 instrument.

Variables	% (n = 103)	p
DN by age groups		
<i>Adolescents % (Ab)</i>	24,2% (8)	0,05
<i>Adults % (Ab)</i>	75,8% (25)	
Female and NP % (Ab)	54,5% (18)	0,52
Use of Hydroxyurea (Ab=54)		
<i>patients with NP</i>	38,9%	0,14
<i>patients without NP</i>	61,1%	
Average of values $\pm$ SD		
<i>Hemoglobin (g/dL)</i>		
<i>patients with NP</i>	9,5 $\pm$ 2,2	0,55
<i>patients without NP</i>	8,9 $\pm$ 1,4	
<i>Reticulocytes Count (%)</i>		
<i>patients with NP</i>	10,8 $\pm$ 5,6	0,41
<i>patients without NP</i>	8,4 $\pm$ 5,4	
Number of self-reporting of depression		
<i>patients with NP (Ab)</i>	2	0,65
<i>patients without NP (Ab)</i>	3	
Treatment for NP	0%	

NP: Neuropathic pain. SD: Standard Deviation. n: total patients evaluated. Ab: absolute value. p: level of statistical significance.

The most frequent sites of pain cited by parents and confirmed by physical examination were the dorsal / lumbar region (72.7%), followed by the abdomen (9.1%) (Table 3).

Table 3 - Percentage of NP location by body region in patients with sickle cell disease according to the DN4 instrument.

LOCAL DE DN	INSTRUMENTO DN4 (n=33)
Hip	6,1
Back / lower back	72,7
Abdomen	9,1
Legs	3,0
foot	3,0
Joints	6,1

Head	0,0
Anterior chest	0,0

n: total of patients diagnosed through each questionnaire.

An association was observed between the presence of sensory alterations identified through the physical examination of the DN4 scale and final score corresponding to NP ($p < 0.01$; Fisher's exact test) (Table 4).

Table 4 - Comparison between the indexes of sensory changes identified by the physical mini-examination of the DN4 scale and the final score corresponding or not to neuropathic pain.

ALTERAÇÕES SENSORIAIS PELO MINI-EXAME FÍSICO	DN (n=103)	
	NO	YES
NO	52	5
%	91,2%	8,8%
YES	18	28
%	39,1%	60,9%
Total	70	33
%	67,96	32,04

n: total patients evaluated

Discussion

The DN4 was created in 2005 by the French group for the study of NP, and was very practical and easy to implement, being adopted by many in the recognition of NP in the form of guidelines [15]. In this study, DN4 identified 32.04% prevalence of NP, which corroborates with other studies that estimate NP to occur in approximately 25-40% of adolescents and adults with SCD [20, 22, 38]. In the general population, NP has been identified to be around 6.9 to 10% [39]. In the application of DN4 in the general population without chronic disease, 7% was identified [17]. The data are quite variable, a study conducted in Brazil evaluating patients with chronic pain through DN4 found a 14.5% probability of NP [40]. In another study that examined the sensitivity of the same instrument in the screening of several NP syndromes, 83% prevalence was positive and the overall sensitivity was 82.6%, with 92.5% for central NP, 92.1% for polyneuropathies generalized and 69.2% for trigeminal neuralgia [41].

When analyzing the various studies in the literature on NP assessment scales, one can see a prevalence variability [18, 22, 35, 42]. The pathophysiology of NP is related to the chronic situation of origin, which may explain the wide variation in detection frequency. In a study that evaluated patients with SCD using the DN4, LANSS and painDETECT instruments, variable NP frequency was also evidenced. The sensitivity of DN4 was higher when comparing the three instruments although the study found a moderate correlation with LANSS, probably due to the fact that both had physical mini-examination. According to the author, this diversity of frequencies also shows the need to use more than one NP rating scale to avoid false negatives during screening [43].

The overall mean age of patients was 20.5 years and there was a positive correlation between age and NP, with higher rates among adults compared to adolescents, which was also found in previous studies [18, 22]. These data are also similar to those found in another study that evaluated SCD patients using the painDetect

instrument, reporting a mean age of 21.16 years and the presence of NP with increasing age, indicating the need for a control plan pain, individually directed and varied throughout the life of a patient with SCD [44]. The finding of NP in patients with long-standing chronic conditions is recurrent when compared to younger patients with fewer years of chronic disease. Recurrent acute pain in patients with SCD may be a trigger for future chronic pain as aging occurs, as it is well known that recurrent acute pain can lead to central sensitization which is a trigger for chronic pain such as the NP [22].

Some authors significantly relate females with the presence of NP in SCD [22, 45]. In the general population, NP is reported to be more common in women than in men with a frequency of 63% and reaching peaks between 70 and 79 years of age [46]. In a study conducted in Brazil with patients reporting chronic pain for ≥ 3 months, DN was identified in most women (80.5%) [40]. However, this association was not found in this study. It is important to emphasize that, so far, there was no type of pathophysiological evidence for this type of association, reinforcing that it may have been an erroneous finding.

There was no difference between the use of hydroxyurea and the presence of NP (Table 1), disagreeing with the findings of a previous study found a positive association 71.4 versus 28.6% [19]. The protocol used in Brazil to indicate hydroxyurea for patients with SCD includes frequent painful crises. Thus, this association may reflect the intensity and frequency of painful seizures as a criterion for indicating hydroxyurea, and not necessarily a cause-effect relationship between hydroxyurea and NP [22, 31]. In addition, this study presents cross-sectional results, a model that does not include the identification of causal relationships.

The most prevalent region in the location of neuropathic complaints cited by patients and confirmed by physical examination was the dorsal / lumbar region with 72.7%. This finding was superior to the results of other studies that also aimed to detect NP in patients with SCD and found a more frequent prevalence of localization of this pain also in the lower back with values of 48% - 53.6% of the total patients evaluated with NP [19, 22]. Even with lower frequencies in other studies in the literature, the most frequently located body region with NP is still the back.

It was observed that individuals with no NP in DN4 most frequently did not show alterations in the physical mini-examination, indicating that it shows a good profile for NP screening (Table 4). According to a previous study, sensory alterations on physical examination reinforce the diagnosis of NP, but the absence of these findings excludes it indicating that sensory changes are fundamental to collaborate in the detection of NP in individuals with SCD [19, 22, 45, 47]. This statistical finding reinforces the importance of physical examination in an evaluation of patients with NP. The DN4 mini-exam aims to complement the rest of the questionnaire to establish evidence of NP, however a thorough neurological investigation with a physical exam is essential [48].

In order to define the best NP detection tool in patients with SCD, it is of fundamental importance that the prevalence detected by the instrument can reach the most sensitive possible number of patients who actually have NP. DN4 has already shown 83% sensitivity and 90% specificity in identifying NP when compared with medical diagnosis [35]. It is noteworthy that the version of DN4 translated into Portuguese had the reproducibility, reliability and validity of the instrument analyzed, and showed a high diagnostic power for this version of the questionnaire with correct diagnosis in 96% of the total interviewed patients, positive predictive value of 91.3% and negative predictive value of 100% for the diagnosis of NP [36].

Overall, the DN4 and the Neuropathic Pain Questionnaire have already been cited as the most appropriate for clinical use, however, these screening questionnaires should not replace a full clinical assessment

because correct diagnosis is essential for proper treatment [37]. Nevertheless, the use of simple screening tools, such as the questionnaire used in this study, helps in faster and more effective diagnoses, since sensory investigation through physical examination increases the identification of patients with NP, even in the absence of anamnesis suggestive allowing patients to receive treatment earlier.

Compliance with ethical standards

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- 1- Stephen, Nanbur et al. (2018) Prevalence of sickle cell disease among children attending plateau specialist hospital, Jos, Nigeria. *Acta Med Int.* 5: 20-23. doi: 10.4103/ami.ami_60_17
- 2- Centre for Clinical Practice at NICE (UK) (2012) Sickle Cell Acute Painful Episode: Management of an Acute Painful Sickle Cell Episode in Hospital. Manchester (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); (NICE Clinical Guidelines, No. 143.) Introduction. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126760/>
- 3 - Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK (2018). Sickle Cell Society. London, United Kingdom. In: <https://www.sicklecellsociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-in-the-UK-2018.pdf>. Accessed 26 Oct 2018.
- 4 - Porter J, Feinglass J, Artz n, Hafner J, Tanabe P (2012) Sickle cell disease patients' perceptions of emergency department pain management. *J natl med assoc* 104: 449–454. doi.org/10.1016/S0027-9684(15)30199-1
- 5 - Vijenthira A (2012) Benchmarking pain outcomes for children with sickle cell disease hospitalized in a tertiary referral pediatric hospital. *Pain res manag* 17: 291–296. doi:10.1155/2012/614819
- 6 - Centers for Disease Control and Prevention. Sickle Cell Disease. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html> [Last accessed on 2019 Set].
- 7 - Cançado, RD, JESUS JA. (2007) Sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras de Hematol e Hemoterapi* 29: 204: 206. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300002>
- 8 - Ware, RE et al. (2017) Sickle cell disease. *The Lancet* 390: 311-323. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9
- 9- Strouse, J (2016) Sickle cell disease. *Handb. Clin. Neurol* 138: 311–324. doi: 10.1016/b978-0-12-802973-2.00018-5
- 10- Murayama, M (1967) Structure of sickle cell hemoglobin and molecular mechanism of the sickling phenomenon. *Clinical chemistry* 13: 578-588.
- 11- Piel FB, Steinberg MH, Rees DC (2017) Sickle cell disease. *N Engl J Med* 376: 1561-1573. doi: 10.1056/NEJMra1510865
- 12- Ballas SK, Gupta K, ADAMS-GRAVES P (2012) Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood* 120: 3647-3656. doi: 10.1182/blood-2012-04-383430
- 13- Brandow AM, Zappia KJ, Stucky CL (2017) Sickle cell disease: a natural model of acute and chronic pain. *Pain* 158: 79-84. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000824
- 14- Machado RAF (2018) Perfil da dor em crianças e adolescentes com doença falciforme. Dissertação de Mestrado, Escola Bahiana De Medicina e Saúde Pública.

- 15- Miranda CCV, Seda Junior LdeF, Pelloso LRC do A (2016). Nova classificação fisiológica das dores: o atual conceito de dor neuropática. *Rev Dor* 17: 2-4. doi:10.5935/1806-0013.20160037.
- 16- Barros GAM, Colhado OCG, Giublin ML (2016) Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. *Rev Dor* 17: 15-19. doi: 10.5935/1806-0013.20160040
- 17- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136:380–387. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013
- 18- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ (2006) The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J pain* 7:281–289. doi:10.1016/j.jpain.2005.11.008
- 19- Antunes FD, Propheta VGS, Vasconcelos HA, Cipolotti R (2017) Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults. *Ann hematol* 96: 1121–1125. doi: 10.1007/s00277-017-2984-z
- 20- Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, Yao Y, Suarez ML, Pullum C, Schlaefer JM, Fillingim RB, Wilkie DJ (2015) Safety and utility of quantitative sensory testing among adults with sickle cell disease: indicators of neuropathic pain? *Pain practice*. *Pain pract.* 16: 282–293. doi:10.1111/papr.12279
- 21- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, et al (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630–1635. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
- 22- Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA (2014) Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 61: 512–517. doi: 10.1002/pbc.24838
- 23- Helfert SM, Reimer M, Höper J, Baron R (2015) Individualized pharmacological treatment of neuropathic pain. *Clin Pharmacol Ther* 97:135–142. doi: 10.1002/cpt.19
- 24- Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, et al (2014) The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotypestratified study. *Pain* 155: 2263–73 doi: 10.1016/j.pain.2014.08.014
- 25- Costigan M, Scholtz J, Woolf CJ (2009) Neurophatic pain: a mal adaptative response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 32: 1-32. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135531
- 26- Gilron I, Baron R, Jensen T (2015) Neurophatic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceeding* 90: 532-45. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.018
- 27- Porporatti AL, Conti PCR (2013) Avaliação de Pacientes com Odontalgia Atípica perante Teste Sensorial Quantitativo (QST) e Teste de Controle de Modulação da Dor (CPM). Dissertação de mestrado, USP, Brasil.
- 28- Platt O, Thorington BD, Brambilla DJ, et al (1991) Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 325: 11–16. doi: 10.1056/NEJM199107043250103
- 29- Koshy M, Entsuh R, Koranda A, et al (1989) Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 74:1403–1408.
- 30- Grunau RVE, Craig KD (1987) Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 28: 395–410. doi: 10.1016/0304-3959(87)90073-x
- 31- Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA (1996) Development and preliminar validation of a postoperative pain measure for parents. *Pain* 68:307–13. doi: 10.1016/s0304-3959(96)03209-5
- 32- Cruccu, G, Truini, A (2017) A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain and therapy* 6: 35–42. doi:10.1007/s40122-017-0087-0.

- 33- Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D (2008) Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 138:343–53. doi: 10.1016/j.pain.2008.01.006
- 34- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, et al (2010) EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 17: 1010-1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x
- 35- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, et al (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114: 29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010
- 36- Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA et al (2010) Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J. Pain* 11: 484-490. doi: 10.1016/j.jpain.2009.09.014
- 37- Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, Folly de Campos T, Lin CW et al (2015) Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 68: 957-966. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.010
- 38- Wilkie DJ, Molokie R, Boyd-Seal D, Suarez ML, Kim YO, Zong S, et al (2010) Patient-reported outcomes: descriptors of nociceptive and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 102:18-27. doi: 10.1016/s0027-9684(15)30471-5
- 39- Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N (2014) Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155: 654–662. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013
- 40- Udall M, Kudel I, Cappelleri JC, et al (2019) Epidemiology of physician-diagnosed neuropathic pain in Brazil. *J Pain Res* 12: 243–253. doi:10.2147/JPR.S160504
- 41- VanDenKerkhof EG, Stitt L, Clark AJ, Gordon A, Lynch M et al (2018) Sensitivity of the DN4 in Screening for Neuropathic Pain Syndromes. *Clin J Pain* 34: 30-36 doi: 10.1097/AJP.0000000000000512
- 42- Beyaz, S. G., Ergönerç, J. Ş., Ergönerç, T., Sönmez, Ö. U., Erkorkmaz, Ü., & Altıntoprak, F. (2016). Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. *Chinese medical journal* 129: 66-71. doi:10.4103/0366-6999.172589
- 43- Antunes FJ, Cidson LSJ, Cerqueira KS, Faro ML, Cipolotti, R (2019) Screening for neuropathic pain in patients with sickle cell disease: Is a single assessment scale sufficient? *Orphanet J. Rare Dis* 14: 108. doi:10.1186/s13023-019-1082-9
- 44- Nalbandian M, Kyotakoze H, Kaminsky H, Keleny D, Baghdasaryan P et al (2017) Characterization of Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease. *West Indian Med J* 66: 503-509. doi: 10.7727/wimj.2017.164
- 45- Brandow, A. M., Farley, R. A., Dasgupta, M., Hoffmann, R. G., & Panepinto, J. A. (2015). 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. *J of pediatr hematol/oncol*, 37: 10–15. doi:10.1097/MPH.0000000000000265
- 46- Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC (2008) Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 137: 681–688. doi: 10.1016/j.pain.2008.03.002
- 47- Brandow AM, Stucky CL, Hillery CA, Hoffmann RG, Panepinto JA (2013) Patients with sickle cell disease have increased sensitivity to cold and heat. *Am J Hematol* 88: 37–43. doi: 10.1002/ajh.23341
- 48- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR (2006) painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 22: 1911–20. doi: 10.1185/030079906X132488

APÊNDICES

APÊNDICE A - TCLE

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

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

I – Dados sobre a pesquisa científica

Título: Manejo no diagnóstico, avaliação e mensuração da DN 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 confidenciais 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.

1. Fabricio Dias Antunes. Médico e Mestrando 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

APÊNDICE B – AUTORIZAÇÃO

Título da Pesquisa: DN NOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Pesquisador Responsável: Fabricio Dias Antunes

CAAE: 46774515.0.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

APÊNDICE C
QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO

DATA:

NÚMERO DO PRONTUÁRIO DO PACIENTE NO HU: _____

NOME DO PACIENTE: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

IDADE: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____

SEXO: _____

GENÓTIPO: _____

MEDICAMENTOS EM USO: _____

FAZ USO DE HIDROXIURÉIA?

SIM NÃO

ÚLTIMOS EXAMES LABORATORIAIS:

HEMOGLOBINA -

RETICULÓCITOS -

NÚMERO DE QUADROS AGUDOS DE DOR NOS ÚLTIMOS TRÊS MESES:

HISTÓRIA DE DEPRESSÃO?

SIM NÃO

ANEXO

QUESTIONÁRIO DN4

INICIAIS DO NOME: _____ Data: _____

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta **SIM** ou **NÃO** para cada número:

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	NÃO
10- Escovação		