



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

CIDSON LEONARDO SILVA JUNIOR

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

ARACAJU

2019

CIDSON LEONARDO SILVA JUNIOR

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

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção de diploma de graduação em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Dias Antunes

ARACAJU

2019

CIDSON LEONARDO SILVA JUNIOR

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

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção de diploma de graduação em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Cidson Leonardo Silva Junior

Autor

Prof. Dr. Fabrício Dias Antunes

Orientador

CIDSON LEONARDO SILVA JUNIOR

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

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção de diploma de
graduação em Medicina do Centro de Ciências
Biológicas.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Dedico este trabalho aos meus mestres, que se dedicam diariamente à árdua arte de ensinar e compartilhar o saber, e aos pacientes, que tão gentilmente cedem suas vidas para que nós possamos diariamente aprender a nobre arte da medicina.

*“Não sei por quais caminhos Deus me conduz,
mas conheço bem o meu guia.”*

(Martinho Lutero)

AGRADECIMENTOS

À minha família – meu tudo – e aos meus poucos e bons amigos, pela infalível confiança nos momentos difíceis durante a graduação.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti e ao meu orientador, Prof. Dr^o. Fabrício Dias Antunes, pelos ensinamentos, amizade e incondicional apoio durante a confecção deste trabalho.

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

Ab	Valor absoluto
AINEs	Antiinflamatórios não esteróides
CEP-UFS	Comitê de ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe
DN	Dor neuropática
DN-4	<i>Douleur Neuropathique en 4 Questions</i>
DP	Desvio padrão
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina Adulta
HbC	Hemoglobina C
HbE	Hemoglobina E
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSD-Punjab	Hemoglobinopatia SD-Punjab
HbS β -talassemia	Hemoglobinopatia S β -talassemia
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IC	Intervalo de Confiança
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
LANSS	<i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>
LEA	Limiar de sensação ao estímulo da agulha
n	Número total de pacientes
NPQ	<i>Neuropathic Pain Questionnaire</i>
NPQ1	<i>Primeira aplicação do questionário NPQ</i>
NPQ2	<i>Segunda aplicação do questionário NPQ</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	Nível de significância estatística
PDQ	<i>painDETECT Questionnaire</i>
QSTs	Testes sensoriais quantitativos
r	Correlação de <i>Pearson</i>

RM	Ressonância Magnética
rs	Correlação de <i>Spearman</i>
SC ou HbSC	Hemoglobinopatia SC
SS ou HbSS	Hemoglobinopatia SS
StEP	<i>Standardized Evaluate of Pain</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
α	alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta

LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1	Classificação simplificada da Dor	48
-----------------	---	----

ARTIGO CIENTÍFICO

Tabela 1	Clinical profile of patients with sickle cell anemia evaluated for investigation of NP through the DN-4, LANSS and painDETECT scales.....	102
Tabela 2	Comparison between the indexes of sensory changes identified by the physical mini-examination of the DN-4 scale and the final score corresponding or not to neuropathic pain.....	103
Tabela 3	Comparison between the indexes of sensory changes identified by the physical mini-examination of the LANSS scale and the final score corresponding or not to neuropathic pain.....	103
Tabela 4	Pearson correlation in the DN-4, LANSS and PDQ scales applied in patients with Sickle Cell Disease.....	104

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
	2.1 Hemoglobinas	12
	2.2 Desordens Eritrocitárias	13
	2.3 Dor	37
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
	NORMAS DE PUBLICAÇÃO	73
	ARTIGO CIENTÍFICO	96
	APÊNDICES	110
	ANEXOS	112

1 INTRODUÇÃO

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

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

Por ser um quadro bastante prevalente e recorrente em indivíduos com doença falciforme, a dor é uma das abordagens primárias nesses indivíduos (NOTTAGE; HANKINS; FAUGHNAN et al., 2016). E isso pode ser justificado por um mecanismo etiológico ainda parcialmente compreendido. Os pesquisadores têm mostrado associações da dor com diversos fatores, tais como genótipo, idade, e severidade da doença, mas ainda

não contribui completamente no estabelecimento de um diagnóstico adequado, seja no tipo ou intensidade do quadro algico, o que culmina num tratamento ainda pouco eficaz. Além disso, há especificamente a dor neuropática em pacientes com doença falciforme que é um tema ainda mais obscuro que os quadros algicos agudos e precisa de uma atenção bastante criteriosa e peculiar principalmente em termos de diagnóstico (MCCLISH; SMITH; DAHMAN et al., 2009; NOTTAGE; HANKINS; FAUGHNAN et al., 2016; SMITH; PENBERTHY; BOVBJERG et al., 2008). A dor neuropática ainda é um grande desafio neurológico (TRUINI; CRUCCU, 2016). E acredita-se que 20% dos pacientes com doença falciforme iniciarão um quadro deste em algum momento da vida, sendo mais prevalente em mulheres e pessoas mais velhas (ANTUNES et al., 2017; BRANDOW et al., 2015; BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014).

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

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Hemoglobinas

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

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

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

interações entre as hemoglobinas, dificultando o processo de oxigenação dos tecidos do corpo (SONATI; COSTA, 2008).

2.2 Desordens Eritrocitárias

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

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

As altas frequências dessas patologias encontradas na população mundial se devem a uma série de fatores. Segundo a teoria proposta inicialmente por Haldane, algumas doenças, sobretudo as de etiologia infecciosa, têm conferido a seus portadores vantagens biológicas contra diversas forças do meio (HALDANE, 1992). Confirmada poucos anos mais tarde para o caso específico das hemoglobinopatias, as hemoglobinas variantes parecem conferir proteção contra as formas graves da infecção pelo agente da malária (gênero *Plasmodium*), menor contagem tecidual de parasitas e menor mortalidade

ao portador heterozigótico, sendo mantidas na população devido a mecanismos de seleção natural (ALLISON, 1954; SERJEANT, 2013). Há também importância da elevada taxa de casamentos consanguíneos em diversos países onde existe grande número de portadores; a melhoria dos serviços de saúde e das condições nutricionais das populações mais pobres que têm levado a sobrevivência de crianças afetadas por estas condições permitindo diagnóstico, tratamento e acompanhamento devidos (WILLIAMS; WEATHERALL, 2012).

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

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

Indivíduos com hemoglobinopatias podem apresentar diferentes combinações de hemoglobinas anormais em seu patrimônio genético, levando a manifestações clínicas que variam de imperceptíveis a letais (LEONELI et al., 2000). Por conta de seu caráter autossômico recessivo, os portadores heterozigóticos de HbC e HbS não apresentam manifestações clínicas nem anemia, mas o diagnóstico desta condição é fundamental para

fins de aconselhamento genético, pois casamentos entre portadores heterozigóticos podem gerar homozigóticos (HbSS) ou indivíduos duplo heterozigóticos (HbSC). Indivíduos homozigotos da HbS desenvolvem anemia falciforme, um tipo de anemia hemolítica crônica. As manifestações clínicas são decorrentes de crises consecutivas de falcização que geram irreversibilidade e destruição de hemácias. Essas hemácias anômalas, chamadas de hemácias falcizadas, se acumulam e ocluem a luz de vasos, culminando em hipóxia dos tecidos. Assim, ocorre lesão tecidual, isquemia, infarto, necrose e dor. Os indivíduos portadores de homozigose para a HbC apresentam um quadro clínico diferente. Além da hemólise crônica, ocorre também hepatoesplenomegalia, desconforto abdominal, cansaço e fraqueza devido à anemia crônica (YAMAGUCHI et al., 2012).

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

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

As crianças que participam do teste biológico e que apresentam alguma hemoglobinopatia seguem um rigoroso protocolo que inclui o aconselhamento genético. O aconselhamento genético é parte de um programa de prevenção que acompanha os indivíduos portadores e suas famílias. Os indivíduos são conscientizados da patologia, do tratamento, do prognóstico e dos riscos genéticos, isto é, risco de recorrência na prole ou na irmandade (ORLANDO et al., 2000). O aconselhamento também é importante porque informa indivíduos heterozigotos, que não apresentam manifestação clínica, de sua condição e que podem, no futuro, tornar-se doadores de sangue. As bolsas de sangue de

portadores heterozigóticos da HbS devem ser sinalizadas, apresentando essa informação no rótulo. Não devem ser utilizadas em pacientes com hemoglobinopatias por conta do potencial de falcização do receptor; nem em pacientes com acidose grave, hipóxia grave, recém-nascidos ou transfusão intrauterina, por conta da baixa capacidade do sangue de transportar oxigênio para as regiões carentes, também existe o risco de ocorrerem alterações do produto hemoterápico durante o processamento e estocagem (VIVAS; REBOUÇAS; FABBRO et al., 2006).

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

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

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

A hemoglobina E (HbE) é a hemoglobina variante mais comumente encontrada globalmente. É inócua tanto em seu estado heterozigótico quanto homozigótico, porém pode interagir com β -talassemia para produzir uma condição chamada 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).

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

Juntamente com a beta-talassemia, as hemoglobinopatias S e C representam problema de saúde pública no Brasil. A prevalência destas afecções na população é de 5%, 6% e 1%, respectivamente. As hemoglobinopatias S e C apresentam frequência elevada na população afrodescendente, sobretudo na região Nordeste do país (SILVA;

RAMALHO; CASSORLA, 1993). A beta-talassemia é encontrada com maior frequência nos descendentes de europeus, principalmente aqueles oriundos da região do mediterrâneo, sendo mais encontrada nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (VALER; DODORICO; FERREIRA, 2012; VIVAS; REBOUÇAS; FABBRO et al., 2006).

2.2.1 Distúrbios da síntese do Heme

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

2.2.1.1 Produção Reduzida de Globina

A Hemoglobina de um adulto normal compreende 2 cadeias de alfa-globina e 2 cadeias de beta-globina. Esse tetrâmero é reconhecido como HbA. Variações nas diversas cadeias de globina levam a moléculas de Hb alternativas. Uma única substituição de aminoácidos (a valina por ácido glutâmico) na cadeia beta-globina resulta em HbS (FORGET; BUNN, 2013). Se a mutação ocorre em ambas cadeias beta, desenvolve-se HbSS. (FORGET; BUNN, 2013). Se a mutação autossômica recessiva é expressa em apenas 1 cadeia de beta-globina, o traço falciforme está presente, o que tem significativamente menos implicações do que HbSS. Uma única substituição de aminoácidos (a lisina por ácido glutâmico) na cadeia beta-globina resulta em HbC. Embora o traço de HbC seja relativamente benigno, produzindo anemia hemolítica leve e esplenomegalia, uma combinação de HbC e HbS (HbSC) imita uma forma mais leve de doença falciforme associada a doença potencialmente grave (PECKER; SCHAEFER; LUCHTMAN-JONES, 2017). Quando pacientes com HbSS e HbSC encontram hipotermia, desidratação, hipóxia, acidose, vasoconstrição, estase venosa, infecção e estresse fisiológico, moléculas de HbS anormais polimerizam e causam falcização anormal de indivíduos. As células de forma anormal aderem umas às outras e ao endotélio vascular resultando em crises vaso-oclusivas (KHURMI; GORLIN; MISRA, 2017; WARE, 2017). Os múltiplos sistemas de órgãos são afetados pela falcização dos glóbulos

vermelhos, levando a hipertrofia, cardiomiopatia, hipertensão pulmonar, Doença Pulmonar restritiva ou obstrutiva, acidente vascular cerebral, neuropatia, insuficiência renal, disfunção hepática, infarto, anemia hemolítica, osteomielite e necrose avascular (KHURMI; GORLIN; MISRA, 2017). A síndrome torácica aguda é o resultado de episódios vaso-oclusivos e está associada ao aumento da mortalidade na doença falciforme (VICHINSKY; NEUMAYR; EARLES, 2000). O tratamento de crises vaso-oclusivas requer reversão de fatores desencadeantes e controle da dor, contudo o tratamento é focado na otimização da oxigenação e ventilação, suporte da circulação e restauração da conformação normal dos glóbulos vermelhos (KHURMI; GORLIN; MISRA, 2017). O tratamento crônico da doença falciforme com hidroxiureia melhora a morbidade de crises vaso-oclusivas, e diminui a mortalidade em pacientes com doença falciforme. Hidroxiureia estimula a produção de Hb fetal e aumenta a liberação de células endógenas de óxido nítrico (KHURMI; GORLIN; MISRA, 2017).

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

2.2.2 Doença falciforme

O termo doença falciforme se refere ao estado homozigótico para a hemoglobina S e às duplas heterozigotes como a associação da hemoglobina S e C, associação da hemoglobina S e E e a associação entre hemoglobina S e talassemias. É caracterizada pela presença de anemia hemolítica crônica, presença de hemácias falciformes, policromasia, pontilhado basófilo e eritroblastos circulantes. Já o traço falciforme é caracterizado pela

associação de hemoglobina A e S. A HbS provoca uma distorção nos eritrócitos, dando-lhes uma forma de foice (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A doença falciforme tem sua origem no continente africano e é considerada uma das patologias hematológicas mais comum em todo o mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Segundo a Organização Mundial da saúde, nascem mais de duzentos mil neonatos com doença falciforme por ano na África, mais de quarenta mil no sudeste da Ásia e quase quinze mil nas Américas (PIEL, 2016). Estima-se que no Brasil nascem, anualmente, cerca de 3000 crianças com anemia falciforme e as maiores incidências dessa patologia concentram-se nas regiões Nordeste e Sudeste, sendo mais comum na população negra e seus descendentes (CAMPELO et al., 2018). A expressão doença falciforme é usada para todos os diferentes genótipos que se manifestam com as características da síndrome falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). A mutação da doença falciforme ocorre no sexto Códon do Gene da beta-globina onde a adenina é substituída por timina. Esta permuta de aminoácidos confere um impacto significativo na estabilidade da molécula de hemoglobina resultando numa hemoglobina completamente diferente (PIEL, 2016). O quadro clínico da doença falciforme começa, geralmente, a partir dos seis meses de idade. Os sinais e sintomas são constituídos por dor aguda, úlceras nos membros inferiores, icterícia, palidez e fadiga (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

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

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

A crise vaso-oclusiva é a manifestação clássica da doença, ocorrendo devido a oclusão de pequenos vasos sanguíneos pelos eritrócitos em forma de foice (DIAS et al., 2013). Eritrócitos doentes são 2 a 10 vezes mais aderentes ao endotélio do que os eritrócitos normais contribuindo com a vasculopatia da doença falciforme (HEBBEL et

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

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

A concentração de HbS dentro das hemácias determina o grau da doença falciforme. A polimerização da HbS em si reduz a afinidade pelo oxigênio e, assim, estabiliza a forma desoxigenada da molécula. Como tal, a concentração de oxigênio e a concentração de HbS desempenham um papel crítico na formação e desintegração dos polímeros de HbS, assim como a associação de HbS com outras variantes de hemoglobina

(NOGUCHI et al., 1988). A propensão variável para a polimerização da HbS é insuficiente para explicar a heterogeneidade encontrada entre pessoas com doença falciforme. Há uma evidência crescente de estudos em humanos portadores de doença falciforme e modelos animais que o estresse oxidativo e a inflamação são fatores cruciais na fisiopatologia da doença falciforme. Evidências recentes sugerem que as hemácias falcêmicas e micropartículas derivadas dessas hemácias iniciam uma cascata que ativa neutrófilos, monócitos e plaquetas, que, em seguida, secretam várias citocinas e quimiocinas. Simultaneamente a hemólise crônica libera grandes quantidades de hemoglobina livre, que se liga ao óxido nítrico, um potente vasodilatador. Citocinas e quimiocinas potencializam a inflamação, disfunção endotelial e eventualmente danos em órgãos (SILVA et al., 2013; ZHANG et al., 2016). Embora a polimerização da HbS seja a explicação mais conhecida da fisiopatologia da doença falciforme, a mudança na membrana das hemácias conduz a muitas das manifestações clínicas da doença (SETTY et al., 2000). Há alterações na membrana dessas hemácias que afetam os componentes lipídicos e proteicos e alteram o grau de interação das hemácias com glóbulos brancos, plaquetas e o endotélio vascular. A composição dos lipídios se altera e evidencia o aumento de micropartículas derivadas de hemácias na circulação (SETTY et al., 2000). Esta mudança aumenta a conversão da protrombina em trombina e, assim, aumenta a taxa de acontecimentos trombóticos nestes doentes (SETTY et al., 2000). Ao mesmo tempo, as principais alterações proteicas ocorrem nas células endoteliais, incluindo upregulation de várias moléculas de adesão, como as selectinas (HEBBEL; OSAROGIAGBON; KAUL, 2004).

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

a UDP-glucuronosiltransferases e conseqüentemente a conjugação da bilirrubina, tendo então um risco maior de colelitíase nos indivíduos portadores de doença falciforme (STEINBERG; SEBASTIANI, 2012).

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

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

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

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

Hemólise ocorre principalmente no espaço extravascular devido a fagocitose das hemácias anômalas pelo sistema reticuloendotelial que reconhece o eritrócito anormal (HEBBEL; MILLER, 1984). Em alguns indivíduos, hemólise intravascular também pode ocorrer, chegando até a cifra de 30% da hemólise total de alguns pacientes. A hemólise

intravascular crônica leva a saturação das proteínas de ligação da hemoglobina, permitindo que a hemoglobina livre excedente circule no plasma, e juntamente com a arginase eritrocitária na circulação, devido a seu efeito na biodisponibilidade do óxido nítrico, podem ser a força motriz por trás das complicações da doença falciforme. Esse óxido nítrico é de fundamental importância no mecanismo de relaxamento da musculatura lisa vascular e conseqüente vasodilatação, portanto, a desregulação da homeostase desta molécula pode ser responsável por algumas das complicações da doença falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; ROTHER et al., 2005).

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

Dor aguda, infecções bacterianas, complicações neurológicas (acidentes vasculares cerebrais), síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, complicações cardíacas, complicações renais, necrose avascular de cabeça de fêmur, retinopatia proliferativa, hepatopatia falciforme, priapismo, úlceras de membros inferiores e colelitíase são complicações descritas nos pacientes com doença falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STEINBERG, 2008).

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

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

O diagnóstico definitivo de doença falciforme é baseado na análise da hemoglobina. Tipicamente, essa análise envolve eletroforese qualitativa de hemoglobina em acetato de celulose em pH alcalino ou cromatografia líquida de alta performance, que são técnicas de baixo custo e amplamente disponíveis em todo o mundo, embora outras

técnicas como a espectrometria de massa de hemoglobina e análise do DNA sejam cada vez mais utilizadas (RYAN et al., 2010).

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

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

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

recorrentes de síndrome torácica aguda, baixa concentração de HbF, anemia grave e taxas mais elevadas de hemólise (MILLER et al., 2000; PLATT et al., 1994; SEBASTIANI et al., 2007).

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

Dado o papel que a concentração de HbS desempenha no desenvolvimento de eventos vaso-oclusivos na doença falciforme, as transfusões de hemácias têm potencial para melhorar a qualidade e o tempo de vida. As transfusões elevam a concentração de HbA e reduzem a concentração de HbS, além de suprimir a produção endógena de eritropoietina e posteriormente, reduzir a formação de novas hemácias contendo HbS (NIFONG; DOMEN, 2002). Em geral, as hemácias podem ser o tratamento de primeira linha contra complicações quando são transfundidas em intervalos regulares com base em sintomas ou testes laboratoriais para evitar a ocorrência ou recorrência de complicações. Embora nunca estudado prospectivamente, um objetivo comum em transfusões profiláticas é manter um percentual de HbS inferior a 30% do total de hemoglobina e, ao mesmo tempo, atingir uma concentração global de hemoglobina que aumenta a capacidade de transporte de oxigênio sem colocar o doente em risco de hiperviscosidade (CHOU; FASANO, 2016).

Quando a transfusão é realizada na SC, um objetivo pode ser atingir em 70% ou mais a fração de HbA. Para definir o momento da transfusão sanguínea nos portadores de doença falciforme é importante analisar a concentração total de hemoglobina do doente, o percentual de HbS e o valor de reticulócitos. As hemácias podem ser transfundidas de

forma simples ou em forma de troca. A primeira envolve a transfusão de uma ou mais unidades de hemácias sem remover qualquer fração do sangue do paciente. Este método de transfusão pode ser usado quando o objetivo é melhorar o transporte de oxigênio ou durante episódios agudos de anemia. Em contrapartida, para um paciente cuja hemoglobina está com valor próximo da normalidade, uma transfusão simples pode colocar o paciente em risco de hiperviscosidade (CHOU; FASANO, 2016).

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

Complicações da transfusão mais específicas na doença falciforme incluem altas taxas de aloimunização e sobrecarga de ferro; e múltiplos fatores explicam as elevadas taxas de aloimunização que podem chegar a 85%, como transfusões frequentes, grupos sanguíneos díspares entre doadores e receptores, inflamação crônica, dentre outros (AZAR; WONG, 2017; CHOU; FASANO, 2016; CHOU et al., 2013; HENDRICKSON; ZIMRING, 2013). A Quelação de ferro nas unidades de hemácias aumenta duzentos a duzentos e cinquenta miligramas de ferro elementar no corpo trazendo risco de sobrecarga com possível comprometimento hepático, cardíaco ou endócrino. Isso enfatiza a importância da terapia contra a quelação de ferro como adjuvante de qualquer tratamento transfusional (BRITTENHAM, 2011; JORDAN et al., 2015; LUCANIA et al., 2011). Em pacientes cronicamente transfundidos, o acúmulo de ferro no fígado deve ser quantificado regularmente. A ferritina sérica é uma estimativa aproximada dos estoques de ferro corporal e é tipicamente obtida trimestralmente. Biópsia hepática é o método padrão-ouro para quantificar a carga de ferro, mas é invasiva, portanto opta-se por novas técnicas não invasivas como a Ressonância Magnética (RM) (AZAR; WONG, 2017). A terapia quelante de ferro pode ser considerada quando a concentração de ferro do fígado é de 7

mg/g de peso seco, medido por biópsia hepática ou RM (CHOU; FASANO, 2016). A ferritina sérica pode ser utilizada para monitorizar a eficácia da quelação. Com base em estudos cardíacos de RM, a impregnação miocárdica de ferro parece ocorrer em concentrações mais elevadas de ferro sérico (BADAWY et al., 2016). Três quelantes de ferro estão atualmente disponíveis nos Estados Unidos: deferoxamina, deferiprona e deferasirox. Nenhum ensaio compara a eficácia e segurança destes três fármacos na doença falciforme. Logo, a experiência local, a disponibilidade e o custo de cada quelante, a idade do paciente, os efeitos colaterais da droga e as comorbidades do paciente estabelecem a escolha do agente a ser usado para quelar o ferro (AZAR; WONG, 2017).

Uma vez observado que a hemoglobina fetal altera a severidade da doença falciforme, os fármacos recrutadores de HbF são extremamente populares. A Hidroxiureia induz o recrutamento da HbF em pacientes com doença falciforme e consegue reduzir em 50% as crises vaso-oclusivas (AZAR; WONG, 2017). A Hidroxiureia aumenta a hemoglobina total, reduz a incidência de síndrome torácica aguda, diminui a necessidade de hemotransfusão e controla as taxas de mortalidade quando comparada com o grupo placebo (LE et al., 2015; STEINBERG et al., 2010; VOSKARIDOU et al., 2010). Além disso, outros estudos confirmam a boa tolerância do medicamento e ótimo grau de segurança quando usado a longo prazo (GILMORE et al., 2011; STEINBERG et al., 2010; VOSKARIDOU et al., 2010). Embora a hidroxiureia tenha entrado inicialmente em ensaios clínicos porque aumentou a HbF, a investigação em curso sugere que a redução das complicações da doença falciforme envolve muitos outros mecanismos. A medicação aumenta a liberação de óxido nítrico que por sua vez, suprarregula genes, como BCL11A, que sincronizam a transcrição da hemoglobina fetal. (COSTA et al., 2007, FLANAGAN et al., 2012). O aumento da circulação de óxido nítrico feito pela hidroxiureia pode melhorar o fluxo sanguíneo pulmonar e reduzir risco de hipertensão pulmonar em doença falciforme (COKIC et al., 2003; GLADWIN et al., 2002; NAHAVANDI et al., 2002).

Por último, a hidroxiureia reduz a inflamação crônica e o risco de trombose através da diminuição na contagem de neutrófilos e plaquetas (AZAR; WONG, 2017). Hidroxiureia é indicada para pacientes adultos com doença falciforme que têm três ou mais episódios de crise algica aguda dentro de um período de 12 meses. Contudo, os dados de eficácia e segurança são favoráveis para seu uso em adultos com história de dor substancial, síndrome torácica aguda ou anemia sintomática e é, portanto, geralmente recomendada para estas indicações, apesar da falta de empenho neste aspecto por órgãos

competentes (AZAR; WONG, 2017; WONG et al., 2014). Algumas literaturas sugerem que a Hidroxiureia seria aceitável quando transfusões crônicas não podem ser usadas (BERNAUDIN et al., 2016; WONG et al., 2014).

Um protocolo especializado recomenda começar em adultos este medicamento na dose de quinze miligramas por quilo de peso, mas só depois de aconselhamento sobre fertilidade e testes laboratoriais padrões (hemograma completo, quantitativo de medida da HbF, perfil metabólico detalhado e teste de gravidez para mulheres) (AZAR; WONG, 2017). Um hemograma completo com contagem diferencial e reticulócitos deve ser obtido a cada quatro semanas. E com a estabilidade da dose esse exame pode ser solicitado a cada dois ou três meses. Os protocolos precisam enfatizar as restrições do uso da hidroxiureia, como contagem de neutrófilos inferior a 2000/mL ou contagem de plaquetas inferior a 80000/mL. Se a hidroxiureia foi restrita devido a possível intoxicação, a droga deve ser reiniciada numa dose inferior à anterior (como 20% ou 5 mg/kg a menos). A dose máxima é trinta e cinco miligramas por quilo, mas a dose efetiva mínima ou as estratégias de dose foram estabelecidas em função das características do doente e do acesso ao medicamento (AZAR; WONG, 2017; JAIN et al., 2012; WANG et al., 2011). A resposta clínica pode ser evidenciada após 3 a 6 meses de adesão ao tratamento acompanhada de uma medição quantitativa obrigatória de HbF, mas a hidroxiureia deve ser continuada mesmo se não houver aumento de HbF (AZAR; WONG, 2017). Além disso, a hidroxiureia deve ser continuada durante uma possível hospitalização (AZAR; WONG, 2017). A adesão ao tratamento com hidroxiureia é o lema principal que se trabalha com jovens e adolescentes utilizando os mais diversos meios de memorizar ou lembrar os horários corretos de uso como os aplicativos de smartphones (BADAWY; THOMPSON; LIEM, 2016; WALSH et al., 2014). As citopenias são o efeito colateral mais comum com o uso de hidroxiureia, mas são geralmente leves e prontamente reversíveis. Outros efeitos secundários notificados incluem perturbações gastrointestinais, alterações da pele e das unhas e úlceras nas pernas, embora não haja uma comprovação científica sobre o mecanismo causador. As maiores preocupações envolvem a genotoxicidade da hidroxiureia, incluindo defeitos congênitos, infertilidade e câncer. Estudos de seguimento a longo prazo ainda não fundamentaram essas preocupações até o momento (BALLAS et al, 2009; BERTHAUT et al., 2008; MCGANN et al., 2011; MCGANN et al., 2012; WONG et al., 2014).

Embora as hemotransfusões e a Hidroxiureia tenham uma participação importante no tratamento da doença falciforme com um impacto na redução da morbimortalidade,

eles não têm potencial curativo. O único tratamento responsável pela cura é o transplante de medula óssea, mas ainda com riscos e barreiras ao seu uso, especialmente em adultos. Os testes pediátricos que usam irmãos Antígenos Leucocitários Humanos compatíveis como doadores mostram resultados promissores e ensaios com outros doadores estão em andamento (HSIEH et al., 2014; SHENOY, 2013). Em adultos com doença falciforme, os estudos ainda são limitados e o risco de complicações pós-transplante é relativamente elevado. Os critérios de seleção da população doente para ser submetida ao transplante não foram bem definidos. Além disso, o transplante infelizmente ainda é um tratamento disponível para poucos portadores de doença falciforme em todo mundo (HSIEH et al., 2014; SHENOY, 2013; KUENTZ et al., 2011).

Embora a hidroxiureia seja a pedra angular do tratamento para a doença falciforme nos dias de hoje, outros tratamentos estão em desenvolvimento com o objetivo de atuar em outros pontos da complexa fisiopatologia da doença falciforme. A adesão ao endotélio vascular de hemácias e células brancas em um processo inflamatório desempenha um papel importante no desenvolvimento de complicações na doença falciforme e vários agentes medicamentosos podem controlar este efeito ao interferir na adesão mediada por selectinas (CHANG et al, 2010; MATSUI et al, 2001; ZENNADI et al, 2008). Estudo com o inibidor da Pan-selectina Rivipansel demonstrou uma redução no tempo médio da crise vaso-oclusiva, bem como uma redução de mais de oitenta por cento no uso de analgésicos opióides (TELEN et al, 2015). Outro estudo demonstrou um eficaz bloqueio da P-selectina durante trinta dias (MANDARINO et al, 2013). O direcionamento da adesão às hemácias de uma forma totalmente diferente é o copolímero investigacional Vepoloxamer que visa modular a tensão de superfície da membrana. Em fase inicial de estudo, o Vepoloxamer, modulador da tensão superficial da membrana das hemácias, diminuiu a duração de crises vaso-oclusivas, especialmente em crianças portadoras de doença falciforme que também estavam em tratamento com hidroxiureia (ORRINGER et al., 2001). GBT440 é um agente investigacional que reversivelmente se liga à cadeia alfa-globina e aumenta a afinidade da hemoglobina ao oxigênio demonstrando hemólise reduzida de hemácias, aumento da anemia e uma redução significativa das células falciformes circulantes no sangue dos pacientes (OKSENBERG et al., 2016; LEHRER-GRAIWER et al., 2015). Além dessas abordagens, existe a terapia de correção gênica com o objetivo de introduzir genes da beta-globina com a aplicação de ferramentas de edição de genoma (COTTLE; LEE; BAO, 2016).

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

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

Embora o traço falciforme seja uma condição protetora contra malária, esta condição pode trazer sequelas clínicas para seus portadores como lesão relacionada ao exercício e tromboembolismo venoso (ALLISON, 1954; NAIK; HAYWOOD, 2015). O aumento no risco de morte súbita em condições fisiológicas não usuais é outra condição

descrita, porém é evento raro. Portanto, o traço falciforme é considerado geralmente inofensivo e deve permanecer fora da definição de doença falciforme (SERJEANT, 2013).

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

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

O polímero de hemácias falcizadas se aderem ao endotélio vascular e às proteínas da matriz extracelular. Essa aderência é mediada por receptores da superfície do eritrócito como CD239, CD147, ICAM-4, fosfatidilserina e outras substâncias como CD36 e VLA-4, antígenos que elevam significativamente a adesão. O endotélio dos pacientes com anemia falciforme também possui alterações que contribuem para essa maior adesão, como expressão aumentada de molécula de adesão intercelular, de molécula de adesão vascular e de citocinas inflamatórias que promovem o aumento do fator tecidual. A E-selectina, P-selectina, laminina, fibronectina e integrina $\alpha V\beta 3$ interagem com os receptores de adesão das hemácias falcizadas e dos leucócitos. Além disso, ocorre

redução dos níveis de óxido nítrico, importante fator inibidor da expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais e da ativação dos leucócitos (SONATI; COSTA, 2008). Esse processo promove inflamação e ativação da célula endotelial, levando à vaso-occlusão. Ocorre ativação de monócitos, secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e TNF- α , interação entre os leucócitos aderidos ao endotélio e os eritrócitos falcizados, adesão de neutrófilos e eosinófilos ao endotélio. Também é observado aumento dos níveis do fator de crescimento placentário, decorrente da hemólise crônica que ativa os monócitos e o endotélio, contribuindo para a vaso-occlusão (SONATI; COSTA, 2008).

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

A letalidade da doença pode atingir até 25% das crianças nos primeiros cinco anos de idade. Os altos níveis de HbS circulante podem causar sequestro esplênico, infecções causadas por microrganismos capsulados, septicemia e síndrome torácica aguda, que são as principais causas de morte nos primeiros anos de vida. No decorrer da infância e da adolescência, podem ocorrer ulcerações de membros inferiores, retinopatia, icterícia, priapismo, enurese e necroses avasculares. Já nos adultos, as causas mais comuns de óbito são insuficiência renal, crise vasclusiva aguda e acidente vascular cerebral (DINIZ et al., 2009). Além disso, a expectativa de vida dos portadores de drepanocitose é de 45 a 55 anos, por conta da lesão orgânica, mesmo que não ocorram frequentemente crises dolorosas ou outras manifestações (TEIXEIRA, 2014).

Outros fatores para anemia crônica incluem diminuição da concentração sérica de eritropoetina, devido à doença renal ou viscosidade plasmática aumentada e/ou deficiência de ferro ou folato (SHERWOOD et al., 1986; WEST et al., 1992). A anemia e os marcadores de hemólise podem ser menos severos em alguns indivíduos, incluindo

aqueles com alfa-talassemia concomitante, aqueles submetidos a transfusões crônicas e aqueles que receberam hidroxiureia, que cursam com aumento da hemoglobina fetal e diminuição da severidade da doença (SARAF et al., 2014). Pacientes com HbSC e HbS β^+ -talassemia apresentam quadros de anemia mais amenos que indivíduos com anemia falciforme e HbS β^0 -talassemia. Muitos pacientes com HbSC ou indivíduos com HbS β^+ -talassemia que tem altas concentrações de HbA, especialmente homens adultos, têm valores de hematócrito próximo do normal. Valores tão elevados de hematócrito não são desejáveis devido a seus efeitos na viscosidade sanguínea (STEINBERG, 2008).

O diagnóstico da anemia falciforme se baseia na carga elétrica das variantes de globina. Pode ser feito eletroforese, focalização isoeletrica e cromatografia líquida de alta performance de troca catiônica. Na triagem de portadores, como é o caso da triagem neonatal, e na confirmação da patologia, são empregados testes de falcização, que não devem ser realizados antes dos 6 meses de vida devido a HbF, predominante neste período, que pode gerar falsos positivos; um outro teste é o de solubilidade da HbS desoxigenada (DA SILVA et al., 2017). Também é possível suspeitar e identificar essa patologia através do hemograma com leucograma e contagem de plaquetas e do esfregaço de sangue periférico. O portador de anemia falciforme pode apresentar anemia normocrômica, reticulocitose de 3 a 15%, indicadores de hemólise como hiperbilirrubinemia não conjugada e lactato desidrogenase aumentado, esfregaço com células falciformes, leucócitos e plaquetas aumentadas e anormalidades na ressonância magnética (SIMÕES et al., 2010; TORRES, 2016). Independentemente do método de escolha, o histórico familiar é de fundamental importância para o estabelecimento do diagnóstico. No esfregaço de sangue periférico, além das hemácias falcizadas, é possível observar também corpúsculos de *Howell Jolly*, que são remanescentes de núcleo que não foram fagocitados devido a função esplênica reduzida e leve leucocitose em alguns casos (EMBURY et al., 1982; WEST et al., 1992). Além desses métodos de identificação da patologia, há técnicas moleculares que possibilitam o diagnóstico pré-natal a partir de amostras de DNA do líquido amniótico, da vilosidade coriônica ou do plasma materno, visto que a cadeia beta da globina é detectável a partir da décima segunda semana de gestação (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Essas estratégias se baseiam na amplificação do gene anômalo e pela reação de cadeia da polimerase. Também há técnicas que empregam plataformas do tipo microarrays para detecção de hemoglobinopatias (TEIXEIRA, 2014).

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

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

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

Anemia hemolítica, eventos vasoclusivos e danos orgânicos crônicos iniciam-se precocemente na vida dos portadores e as complicações acumulam-se durante toda a infância. Sem identificação precoce ou intervenção específica muitos pacientes com anemia falciforme têm baixa qualidade de vida e a maioria morre como adulto jovem devido às complicações da doença (PLATT et al., 1994). Felizmente, grandes avanços ocorreram nos últimos 40 anos e melhores estratégias de cuidado foram capazes de alterar essa perspectiva (MCGANN; NERO; WARE, 2013).

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

Como já reforçado em tópico anterior, a hidroxiureia, uma droga com ação antitumoral, aumenta a produção de HbF em pacientes com anemia falciforme e atualmente é utilizada para tratar manifestações severas da doença falciforme, incluindo crises dolorosas frequentes, história de síndrome torácica aguda, outros eventos vasoclusivos graves e outros sintomas severos de anemia (CHARACHE et al., 1996; KAVANAGH et al., 2011; PLATT et al., 1984). Estudos mostram que adultos com anemia falciforme em uso de hidroxiuréia passaram por menos hospitalizações e a incidência de eventos dolorosos agudos, síndrome torácica aguda e transfusão sanguínea foi reduzida em mais de 40% (SWITZER et al., 2006). A diminuição da morbidade observada nos pacientes falcêmicos devido ao uso da hidroxiureia pode ser associada com redução da mortalidade, sendo considerada, portanto, a droga modificadora da doença mais efetiva em crianças e adultos com anemia falciforme (HANKINS et al., 2005; PLATT et al., 1984; STEINBERG et al., 2003; SONATI; COSTA, 2008; VOSKARIDOU et al., 2010; ZIMMERMAN et al., 2004). O mecanismo de ação é explicado pela constatação de que pacientes com persistência hereditária da hemoglobina fetal tem tendência a serem assintomáticos. O uso do medicamento promove melhora na hidratação de hemácias, redução dos níveis de plaquetas e de glóbulos brancos. A dose inicial de hidroxiureia é de 20mg/kg/dia, uma dose diária única por via oral. Deve haver aumento de 5mg/kg a cada 8 semanas até que níveis de reticulocitopenia ($100-150 \times 10^9/L$) e de neutropenia ($1500-3000 \times 10^6/L$) sejam atingidos. Um hemograma deve ser realizado

a cada 4 semanas para controle (TEIXEIRA, 2014). É um fármaco seguro e com capacidade de reduzir a lesão de órgãos a longo prazo (SONATI; COSTA, 2008).

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

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

2.2.3 Hemoglobinopatia SC

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

A hemoglobinopatia SC é definida como a desordem causada quando iguais concentrações de HbS e HbC coexistem no eritrócito, e a presença de HbC nas hemácias permite um efluxo de potássio do eritrócito de forma aumentada e sustentada que leva a desidratação celular e permite o aumento da concentração intracelular da HbS que pode

levar a polimerização, falcização e sintomatologia clínica descrita anteriormente (BUNN et al., 1982; FORGET; BUNN, 2013).

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

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

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

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

2.3 Dor

A dor faz parte de muitas manifestações da doença falciforme e representa a maior característica subjetiva e sensorial dessa doença. Ela normalmente é causada pelo dano tissular isquêmico secundário à obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias falcizadas e a redução desse fluxo sanguíneo causa hipóxia regional e acidose, que podem exacerbar o processo de falcização aumentando o dano isquêmico (DIAS et al., 2013). Segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor é uma experiência sensitiva

e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão (IASP *apud* KOPF; PATEL, 2010; MERSKEY; BOGDUK, 1994).

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

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

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

Para o diagnóstico da dor deve-se considerar seu fator desencadeante, duração/evolução, mecanismo, intensidade e outros critérios como localização, fatores que aliviam e que exacerbam, comprometimento funcional, eficácia medicamentosa e estado psíquico. A crise algica pode ter início após processo infeccioso, exposição ao frio, febre, acidose, desidratação, estresse físico ou emocional, altitude, sono e apnéia. No entanto, geralmente não é possível identificar a etiologia da dor (FELIX, 2009). Quanto

à evolução ou duração, a dor pode se manifestar de forma aguda (menos de três meses de quadro clínico) ou crônica (três meses ou mais de doença) (Figura 1). Na forma aguda, a dor é associada à hipóxia e isquemia tecidual causada pela vaso-oclusão gerada pelas hemácias falcizadas. Esse fenômeno pode, também, acelerar o processo de falcização e aumentar o dano isquêmico (SOUZA, 2016). A topografia mais frequente da dor aguda é em membros superiores e inferiores (TEIXEIRA, 2016). A Dor crônica é mais complexa e geralmente está associada a necrose asséptica da cabeça do úmero ou do fêmur, decorrente de isquemia óssea crônica de partes pouco vascularizadas (SOUZA, 2016). Além disso, crianças com Dor crônica demonstram altos níveis de depressão, ansiedade e estresse, e a permanência da dor na vida adulta está relacionada com problemas psicológicos e sintomas físicos (DIAS et al., 2013).

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

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

No entanto, a dor é subjetiva, dificultando sua avaliação. São propostos, então, modelos de avaliação de intensidade, localização, duração e qualidade da dor. Existem modelos de medidas de auto-relato como a Escala de Cores, Escala Linear Analógica

Visual, Escala Analógica Visual de Faces e Escala de Faces de Dor Revisada; modelos de medidas observacionais como registro sistemático de comportamentos que usam expressão facial e choro; e modelos de medida fisiológica para registrar aumento da frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial (GARIOLI, 2011). A qualificação da dor é fundamental para a aplicação de um tratamento adequado.

2.3.1 Dor aguda

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

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

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

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

2.3.2 Dor crônica

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

Receptores químicos, mecânicos e térmicos, juntamente com leucócitos e macrófagos determinam a intensidade, localização e duração dos eventos nocivos.

Estímulos nocivos são transmitidos para o corno dorsal da medula, onde aminoácidos e peptídeos transmissores ativam neurônios de segunda ordem. Neurônios da medula espinhal então transmitem sinais para o cérebro. As ações resultantes dependentes do indivíduo envolvem processos sensorio-discriminativos, afetivo-emocionais e modulatórios na tentativa de limitar ou parar o processo doloroso (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010).

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

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

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

A síndrome dolorosa também pode não estar apenas relacionada à intensidade da lesão tecidual. E neste caso, configura-se a dor crônica, que se caracteriza por lesão tecidual contínua e persistente devido a mecanismos de sensibilização nervosa central ou periférica que dura cerca de três a seis meses nas suas mais diversas manifestações, como

por exemplo a disfunção temporomandibular (FRAGA et al., 2012; TOSTES; BRAGA; LEN et al., 2009).

Geralmente, ela ocorre em decorrência de artropatia, artrite, colapso de corpos vertebrais, necrose asséptica, úlceras de perna e síndromes neuropáticas (ÂNGULO, 2003). Sua abordagem é complexa, sobretudo porque geralmente está associada a mais de uma causa. O paciente que apresenta dor crônica, não entende mais a dor como um sinal de alerta, mas como uma morbidade. Ela está associada a depressão imunológica, dependência química de medicamentos, desordens nutricionais e do sono e maior predisposição a doenças e infecções (MACHADO, 2018).

2.3.3 Dor nociceptiva

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

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

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

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

2.3.4 Dor neuropática

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

A dor, em pacientes com anemia falciforme, pode ser decorrente de infarto em nervos, neuropatia por sobrecarga de ferro ou substâncias nociceptivas (MACHADO, 2018).

Embora existam evidências que sugiram o componente neuropático na formação da dor dos pacientes com doença falciforme, existem poucos dados que descrevem uma avaliação sistemática deste tipo de dor nestes pacientes usando ferramentas de rastreamento validadas (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014). A dor na maioria dos indivíduos com doença falciforme inicia muito precocemente na infância e continua ao longo da vida. A dor persistente e frequentemente não aliviada resulta em processamento alterado pelo sistema nervoso central, e conseqüentemente resulta em dor neuropática (MOLOKIE; WANG; WILKIE, 2011). Não existem razões para crer que esta dor na doença falciforme seja diferente daquela que acomete a população geral (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014). Particularmente na doença falciforme, a dor neuropática é citada como um quadro raro por alguns autores, mas já há estudos que comprovam uma frequência muito maior dessa prevalência podendo chegar a 20% (ANTUNES et al., 2017; BRANDOW et al., 2015; BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014; LOBO; MARRA; SILVA, 2007).

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

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

O diagnóstico é de longe a parte mais difícil no atendimento de pacientes com dor, e é somente através do diagnóstico apropriado que um tratamento eficaz pode ser selecionado e instituído (KOSHY et al., 1989; PLATT et al., 1991). Os testes diagnósticos devem visar a definição de perfis sensoriais específicos, direcionando a terapia para cada

paciente (TRUINI; CRUCCU, 2016). Sem uma boa avaliação, não há uma boa intervenção e sem um controle adequado da dor, os processos de hospitalização serão prolongados e mais traumatizantes para o paciente (CAMPELO et al., 2018).

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

Na avaliação dos pacientes portadores de doença falciforme, exame clínico acurado, instrumentos de medição da dor e técnicas diagnósticas como técnicas neurofisiológicas padronizadas, testes sensoriais quantitativos, potencial evocado por laser, microneurografia e biópsia de pele oferecem dados confiáveis sobre as vias somatossensoriais, e assim ajudam no diagnóstico e manejo dos pacientes com dor neuropática (ATTAL et al., 2008; CRUCCU et al., 2010; EZENWA et al., 2016; LA CESA et al., 2015). Embora nenhum teste específico possa descrever o tipo de dor que aflige o paciente, inclusive a dor neuropática, técnicas clínicas e diagnósticas podem revelar uma lesão ou doença que esteja afetando o sistema somatossensorial, um achado que pode ajudar no diagnóstico de dor neuropática (ATTAL et al., 2008; LA CESA et al., 2015).

Para diagnosticar dor neuropática e distingui-la da dor nociceptiva é útil analisar a qualidade exata das anormalidades somatossensoriais. Os sintomas das dores neuropáticas são convencionalmente classificados como dores espontâneas, que correspondem a estímulos independentes da dor provocada (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). Pacientes com dor neuropática também relatam queixas de sensações de parestesia e disestesia (formigamento, agulhadas etc.) e quase sempre têm áreas de sensação anormal ou hipersensibilidade na área afetada (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). As típicas dores espontâneas podem ser classificadas em dois tipos, dores contínuas (queimação, compressão e pressão) e dor paroxística (sensação de esfaqueamento) (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). De forma geral, esses sintomas são espontâneos (não induzidos por estímulos) e em forma de parestesias (dormências, formigamento), porém as queixas mais comuns são dor em queimação contínua, sensações de choque elétrico e alodinia (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018;

TRUINI; CRUCCU, 2016). Uma análise avançada através de biópsia sugere que a dor em queimação é reflexo de atividade espontânea em fibras nociceptivas aferentes, enquanto que a sensação de choque é originada de estímulos ectópicos de alta frequência, gerados em fibras A β desmielinizadas (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016). Nos pacientes com doença falciforme onde se encontra a presença de formigamento, queimação, alfinetadas ou pontadas e prurido há evidências de neuropatia (BALLAS; DARBARI, 2013; MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018).

Sabe-se que muitos pacientes com dor neuropática apresentam também dor evocada, isto é, dor ocasionada por estímulos e hipersensibilidade (BARON; BINDER; WASNER, 2010). Há dois tipos de hipersensibilidade distintas, a alodínia e hiperalgesia. A prevalência da alodínia em pacientes com dor neuropática varia de 18 a 55% (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016). A presença de alodínia e hiperalgesia caracterizam bem a definição de dor neuropática (BARON; BINDER; WASNER, 2010; LA CESA et al., 2015; MOLOKIE; WANG; WILKIE, 2011). Os pacientes que referem tais sintomas associados à sensibilidade ao frio e ao calor além de alodínia e hiperalgesia podem ter dor neuropática (BALLAS; DARBARI, 2013). É importante procurar ativamente por esses sinais e sintomas, especialmente nos pacientes com dor de difícil manejo. Tais características clínicas não são patognomônicas, mas apontam para o diagnóstico de dor neuropática (CALLIN; BENNETT, 2008). A alodínia pode ser classificada em dois subtipos, sendo mecânica estática e mecânica dinâmica. A alodínia mecânica estática refere-se à dor provocada por estímulos de pressão na pele, já a alodínia mecânica dinâmica refere-se à dor evocada por estímulos táteis leves (TRUINI; CRUCCU, 2016). A dor em queimação está fortemente associada a danos no sistema nociceptivo (MACHADO, 2018; PINTO-COELHO, 2018; TRUINI; CRUCCU, 2016).

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

Descritores verbais como “dor, frio, quente, facada” e fatores precipitantes como temperaturas frias, toque, velocidade do vento aumentada causando resfriamento da pele

e pressão barométrica aumentada sugerem que os pacientes com doença falciforme têm hipersensibilidade ao estímulo tátil, uma característica clássica da dor neuropática (WILKIE et al., 2010). Nesse mesmo estudo, os autores descrevem novas abordagens que têm sido desenvolvidas para determinar descritores de dor neuropática na doença falciforme. Eles encontraram uma significativa sobreposição entre descritores de dor nociceptiva e neuropática em pacientes com doença falciforme. Embora seus achados sejam preliminares, ainda assim seus métodos podem eventualmente levar ao estabelecimento de ferramentas para diagnóstico de neuropatia e dor neuropática em pacientes com doença falciforme (BALLAS; DARBARI, 2013).

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

O exame deve ser iniciado coletando-se histórico médico detalhado, incluindo a duração e as características da dor (intensidade, mudanças de padrão ao longo do tempo, tipos de sensações), fatores precipitantes, relação com outros sintomas e resposta a tratamentos instituídos. Esta etapa revela se há elementos na dor que estejam de acordo com os critérios diagnósticos de dor neuropática além de mostrar se há relação entre a dor e lesão ou disfunção no sistema somatossensorial (CALLIN; BENNETT, 2008; CRUCCU et al., 2010; LA CESA et al., 2015). Numa segunda etapa, o exame físico, tanto o exame geral quanto o neurológico, deve ser focado na avaliação do sistema somatossensorial. A avaliação sensitiva é a parte mais importante do exame físico ao suspeitar de dor neuropática (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016). Este exame deve incluir a avaliação da sensação ao toque, à dor (à picada de agulha), à temperatura (calor e frio), e à vibração. As áreas com queixas mais intensas devem 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).

Há uma quantidade expressiva de trabalhos publicados na literatura, que avaliam os procedimentos que permitem examinar qualquer aspecto de determinada função sensorial, todos se baseando diretamente no relato da experiência sensorial do paciente

(BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; GREENSPAN, 2001). A relação entre o estímulo e a percepção, pode mudar quantitativa, qualitativa, espacial e temporalmente (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016). Uma avaliação completa do perfil sensorial total, possibilita compreender melhor os possíveis mecanismos envolvidos na dor neuropática, como por exemplo, um limiar anormal ao frio pode significar alterações de fibras A δ , mas caso ocorra de forma concomitante à sensação anormal ao calor, pode ser resultado de comprometimento do sistema inibidor descendente (BARROS; COLHADO; GIUBLIN, 2016; MAIER et al., 2010; MAIER et al., 2014).

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

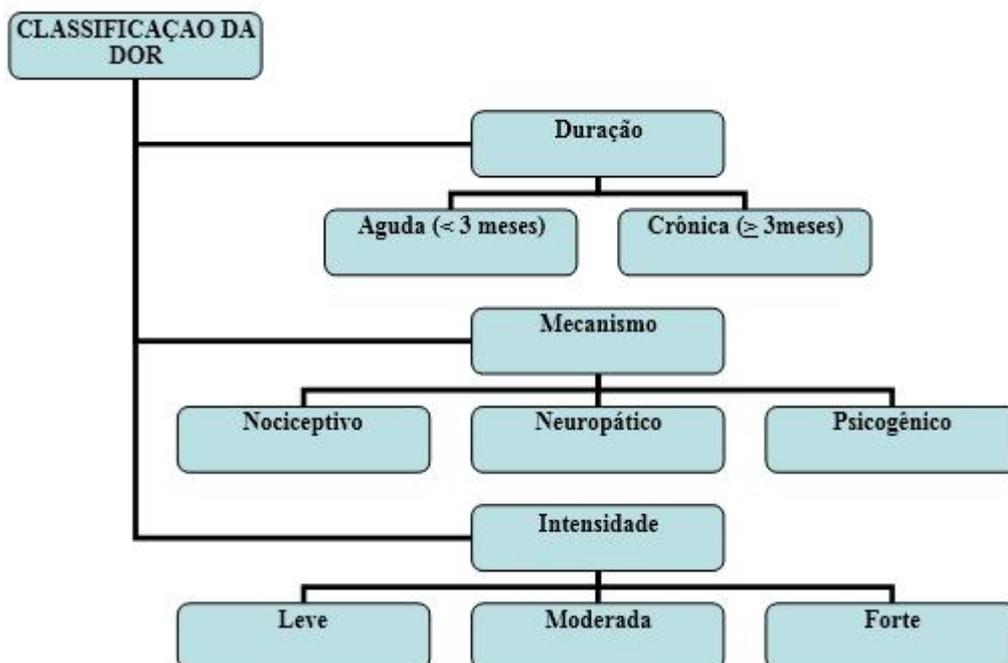


Figura 1 – Classificação simplificada da Dor

2.3.4.1 Ferramentas de avaliação em Dor Neuropática

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

Uma ferramenta com valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade elevados, é o *PainDETECT questionnaire* (PDQ) (FREYNHAGEN et al., 2006). Apesar de ter sido desenvolvido para detectar dor neuropática em pacientes com lombalgia, já foi validado em pacientes com doença falciforme e dor neuropática associada (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014). Através de um estudo constituído por 8000 pacientes com dor lombar, foi possível validar o PDQ, tornando-o uma ferramenta simples e confiável para prever a presença de dor neuropática neste grupo de indivíduos (FREYNHAGEN et al., 2006). Durante o processo de validação o PDQ apresentou um ligeiro aumento na sensibilidade e especificidade ao ser comparado com outros instrumentos que buscam dor neuropática (BOUHASSIRA et al., 2005; BENNETT, 2001; KRAUSE; BACKONJA, 2003). A utilização do PDQ pode ser útil na pesquisa clínica e na rotina do médico (FREYNHAGEN et al., 2006).

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

O *Neuropathic pain questionnaire* (NPQ) é diferente do DN-4 e do LANSS porque não inclui o exame físico sensorial, mas é um auto-questionário. O NPQ resumido utiliza apenas 3 itens com propriedades discriminativas (dormência, formigamento e aumento da dor em resposta ao toque). As pesquisas em sub-grupos de pacientes encaminhados a uma clínica de dor sugeriram que ele pode ter o poder de discriminar

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

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

No caso da dor neuropática, os métodos de avaliação e mensuração mais apropriados são os testes sensoriais quantitativos (QSTs) que são teste psicofisiológicos não invasivos que permitem avaliar as respostas a uma série de estímulos dolorosos e não dolorosos, ou seja, sem precisar assim biopsiar o paciente, constituindo uma sequência de

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

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

A padronização de todos os aspectos do teste sensorial quantitativo é um requisito essencial para minimizar a variabilidade do exame (GREENSPAN, 2001). O teste sensorial quantitativo também tem sido adaptado para testar sensações de tecidos

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

A dor neuropática é muitas vezes difícil de tratar, tanto pela ineficácia dos medicamentos quanto pela quantidade de efeitos adversos. Os medicamentos utilizados para controle da dor neuropática são antidepressivos, drogas anticonvulsivantes, opióides e tratamentos tóxicos, tais como capsaicina e lidocaína (DICKENSON, 1995). Analgésicos simples, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e paracetamol não são eficazes para este tipo de dor (DICKENSON, 1995). Muitos pacientes necessitam de tratamento com mais de um medicamento ou classes de drogas, mas a escolha correta de medicamentos, e a sequência ideal para a sua utilização, ainda não estão definidas. Portanto, o controle da dor neuropática deve ser adaptado individualmente com base no tipo de dor, na doença causadora, e nos aspectos psicossociais (ATTAL et al., 2010; DWORKIN et al., 2007).

Sugere-se que a maioria dos pacientes com doença falciforme e uso de opióides a longo prazo possa ter seu tratamento de controle algico modificado para medicamentos não-opioides (exceto no momento de crise algica intensa não responsiva a outros tratamentos) (OKPALA et al., 2002; ZOHEIRY et al., 2016). Medicamentos opioides são apenas um único componente da gestão abrangente de dor crônica em pacientes com doença falciforme, que se substituídos pela gestão comportamental, atendimento multidisciplinar e participação consciente do paciente há grandes chances de respostas mais eficazes e níveis mais elevados de qualidade de vida (FELIU et al., 2011; ZOHEIRY et al., 2016). Se a terapêutica com opióide de longa duração é necessária, mesmo assim

ela deve ser combinada com a abordagem multiprofissional para uma melhora na auto-estima dos portadores de doença falciforme e nos resultados terapêuticos. Como os pacientes vivem mais tempo, o foco virou-se para questões de qualidade de vida e por isso mais pesquisas sobre doença falciforme e dor crônica são necessárias para fazer avançar nossa compreensão e os métodos de tratamento, de modo que os pacientes possam melhorar o seu potencial psicossocial e não manter-se continuamente debilitados pela dor (ZOHEIRY et al., 2016).

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEGBOLA, M. Genomics and Pain Research in Sickle Cell Disease: An explanation of heterogeneity? **International Scholarly Research Network (ISRN)-Nursing**, open access, 2011.
- ALBAYRAK I., APILIOGULLARI S., DAL C. N., LEVENDOGLU F., OZARBIL O. M. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Therapy to Dorsal Root Ganglion Adding to TENS and Exercise for Persistent Pain after Total Knee Arthroplasty. **The Journal of Knee Surgery**. 2016
- ALLISON, A. C. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. **British medical journal**, v. 1, n. 4857, p. 290, 1954.
- ÂNGULO, I. L. Crises falciformes. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 36, n. 2/4, p. 427-430, 2003
- ANTUNES F. D., PROPHETA V. G. S., VASCONCELOS H. A., CIPOLOTTI R. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults **Ann Hematol**. v. 96, n. 7, p. 1121-1125, 2017.
- ARENDRT-NIELSEN, L.; YARNITSKY, D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. **The Journal of Pain**, v. 10, n. 6, p. 556-572, 2009.
- ATTAL, N. et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. **PAIN®**, v. 154, n. 9, p. 1807-1819, 2013.
- ATTAL N., CRUCCU G., BARON R., HAANPAA M., HANSSON P., et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. **European Journal of Neurology**. v. 17, p. 1113-e88, 2010.
- ATTAL N., FERMANIAN C., FERMANIAN J., LANTERI-MINET M., ALCHAAR H., BOUHASSIRA D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? **Pain**. v. 138 p. 343-53, 2008
- AZAR, S.; WONG, T. E. Sickle Cell Disease: A Brief Update. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 2, p. 375–393, 2017.
- BAAD-HANSEN, L. Atypical Odontalgia – pathophysiology and clinical management. **Journal of Oral Rehabilitation**. v. 35, n. 1, p. 1-11, 2008
- BACKES, C. E. et al. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 27, n. 1, p. 43-7, 2005.
- BACKONJA M. M., KRAUSE S. J. Neuropathic pain questionnaire – short form. **Clin J Pain**. v. 19, p. 315–6, 2003.

BACKONJA, M. M. et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. **The Clinical journal of pain**, v. 25, n. 7, p. 641-647, 2009.

BADAWY S. M., LIEM R. I., RIGSBY C. K., et al. Assessing cardiac and liver iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. **Br J Haematol**. 2016.

BADAWY S. M., THOMPSON A. A., LIEM R. I. Technology access and smartphone app preferences for medication adherence in adolescents and young adults with sickle cell disease. **Pediatr Blood Cancer**. v. 63, n. 5, p. 848–52, 2016.

BAIN, B. J. Haemoglobinopathy diagnosis: Algorithms, lessons and pitfalls. **Blood Reviews**. v. 25, p. 205-213, 2011.

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

BALLAS, S. Current issues in sickle cell pain and its management. **Hematology**. p. 97–105, 2010.

BALLAS, S. K. et al. Clinical, hematological, and biochemical features of Hb SC disease. **American journal of hematology**, v. 13, n. 1, p. 37-51, 1982.

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

BALLAS, S. K., MC CARTHY, W. F., GUO, N., et al. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. **J Natl Med Assoc**. v. 101, n. 10, p. 1046–51, 2009.

BERNAUDIN F. , VERLHAC S. ; ARNAUD C. ; KAMDEM U. M. ; HAU E. U. ; LEVEILLE E. ; VASILE H. , KASBI F. ; MAHDI F. ; FOURMAUX C. ; BISCARDI S. ; GLUCKMAN E. ; SOCIE L. ; DALLE J. H. ; EPAUD R. ; PONDARRÉ C. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. **Blood**. v. 127, n. 14, p. 1814-22, 2016

BERTHAUT I., GUIGNEDOUX G., KIRSCH-NOIR F., et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. **Haematologica**. v. 93, n. 7, p. 988–93, 2008.

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

BARRETO F. J. N., CIPOLOTTI R. Depressive symptoms in children and adolescents with sickle cell anemia. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 60. n. 4. p. 277-83, 2011.

BARROS, G. A. M.; COLHADO, O. C. G.; GIUBLIN, M. L. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 15-19, 2016.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- BRITTENHAM, G. M.; SCHECHTER, A. N.; NOGUCHI, C. T. Hemoglobin S polymerization: primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. **Blood**, v. 65, n. 1, p. 183-189, 1985.
- BUNN, H. F. et al. Molecular and cellular pathogenesis of hemoglobin SC disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 79, n. 23, p. 7527-7531, 1982.
- BUNN, H. F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 11, p. 762-769, 1997.
- CALLIN, S.; BENNETT, M. I. Assessment of neuropathic pain. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 8, n. 6, p. 210-213, 2008.
- CAMASCHELLA C. Recent advances in the understanding of inherited sideroblastic anaemia. **Br J Haematol**. p. 143, n. 1, p. 27-38, 2008.
- CAMPBELL, C. M. et al. An Evaluation of Central Sensitization in Patients With Sickle Cell Disease. **The Journal of Pain**, v. 17, n. 5, p. 617-627, 2016.
- CAMPELO, L. M. N. et al. The pain of children with sickle cell disease: the nursing approach. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 71, p. 1381-1387, 2018.
- CARR, D. B.; GOUDAS, L. C. Acute pain. **The Lancet**, v. 353, n. 9169, p. 2051-2058, 1999.
- CASTRO O., BRAMBILLA D. J., THORINGTON B., et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The cooperative study of sickle cell disease. **Blood**. v. 84, n. 2, p. 643-9, 1994.
- CHAMBERS C. T., REID G. J., MCGRATH P. J., FINLEY G. A. Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. **Pain**. v. 68. n. 2-3. p. 307-13, 1996.
- CHANG J., PATTON J. T., SARKAR A., et al. GMI-1070, a novel pan-selectin antagonist, reverses acute vascular occlusions in sickle cell mice. **Blood**. v. 116, n. 10, p. 1779-86, 2010.
- CHAPARRO L. E., WIFFEN P. J., MOORE R. A., et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 7:CD008943, 2012.
- CHARACHE, S. et al. Hydroxyurea and Sickle Cell Anemia Clinical Utility of a Myelosuppressive" Switching" Agent. **Medicine**, v. 75, n. 6, p. 300-326, 1996.
- CHONG, P. S. T.; CROS, D. P. Technology literature review: quantitative sensory testing. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 29, n. 5, p. 734-747, 2004

CHOU S. T., FASANO R. M. Management of patients with sickle cell disease using transfusion therapy: guidelines and complications. **Hematol Oncol Clin North Am.** v. 30, n. 3, p. 591–608, 2016.

CHOU S. T., JACKSON T., VEGE S., et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. **Blood.** v. 122, n. 6, p. 1062–71, 2013.

COKIC V. P., SMITH R. D., BELESLIN-COKIC B. B., et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobina by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. **J Clin Invest.** v. 111, n. 2, p. 231–9, 2003.

CONRAN N., FRANCO-PENTEADO C. F., COSTA F. F. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. **Hemoglobin.** v. 33, n. 1, p. 1–16, 2009.

COSTA F. C., DA CUNHA A. F., FATTORI A., et al. Gene expression profiles of erythroid precursors characterise several mechanisms of the action of hydroxycarbamide in sickle cell anaemia. **Br J Haematol.** v. 136, n. 2, p.333–42, 2007.

COTTLE R. N., LEE C. M., BAO G. Treating hemoglobinopathies using gene-correction approaches: promises and challenges. **Hum Genet.** v. 135, n. 9, p. 993–1010, 2016

CRUCCU G., SOMMER C., ANAND P., ATTAL N., BARON R., et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. **European Journal of Neurology.** 2010.

DA MOTTA, G. C. P.; SCHARDOSIM, J. M.; DA CUNHA, M. L. C. Neonatal Infant Pain Scale: cross-cultural adaptation and validation in Brazil. **Journal of pain and symptom management,** v. 50, n. 3, p. 394-401, 2015.

DARBARI D. S., ONYEKWERE O., NOURAIIE M., MINNITI C. P., LUCHTMAN-JONES L., RANA S., SABLE C., ENSING G., DHAM N., CAMPBELL A., ARTETA M., GLADWIN M. T., CASTRO O., TAYLOR J. G. T, KATO G. J., GORDEUK V.. Markers of severe vasoocclusive painful episode frequency in children and adolescents with sickle cell anemia. **Journal of Pediatrics.** v. 160. p. 286–90, 2012.

DA SILVA, N. C. H. et al. Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-FACIPE,** v. 3, n. 2, p. 33, 2017.

DA SILVA, K. R.; YAMAGUCHI, M. U. Os benefícios da inclusão das hemoglobinopatias na triagem neonatal. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR,** v. 11, n. 1, p. 67-73, 2008.

DE SOUSA, A. M.; SILVA, F. R. A. Traço falciforme no Brasil: revisão da literatura e proposta de tecnologia de informação para orientação de profissionais da atenção primária. **Revista de Medicina da UFC,** v. 57, n. 2, p. 37-43, 2017.

DIAS, T. L. et al. A dor no cotidiano de cuidadores e crianças com anemia falciforme. **Psicologia USP**, v. 24, n. 3, p. 391-411, 2013.

DICKENSON A. H. Spinal cord pharmacology of pain. **British Journal of Anaesthesia**. v. 75. p. 193-20, 1995.

DINIZ, Debora et al. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 1, p. 188-194, 2009.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.

DYCK, P. J. et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 4, n. 6, p. 502-510, 1978.

DOVER G. J., PLATT O. S. Sickle cell disease. In: Nathan DG, Orkin SH. **Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood**. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; p. 762-95, 1998.

DWORKIN R. H., O'CONNOR A. B., BACKONJA M., FARRAR J. T., FINNERUP N. B., et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. **Pain**. v. 132. p. 237-51, 2007.

EDWARDS R. R., FILLINGIM R. B. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. **Journal of Pain**. v. 2. p. 307-317, 2001.

ELMARIAH H., GARRETT M. E., DE CASTRO L. M., et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. **Am J Hematol**. v. 89, n. 5, p. 530-5, 2014

EMBURY, S. H. et al. Concurrent sickle-cell anemia and α -thalassemia: effect on severity of anemia. **New England Journal of Medicine**. v. 306, n. 5, p. 270-274, 1982.

EZENWA M. O., MOLOKIE R. E., WANG Z. J., YAO Y., SUAREZ M. L., PULLUM C., SCHLAEGER J. M., FILLINGIM R. B., WILKIE D. J. Safety and Utility of Quantitative Sensory Testing among Adults with Sickle Cell Disease: Indicators of Neuropathic Pain? **Pain Practice**. v. 16 n. 3 p. 282-93. 2016.

FELIU M. H., WELLINGTON C., CRAWFORD R. D., WOOD M. Opioid management and among adult patients with SCD. **Hemoglobin** v. 35. n. 5-6. p. 485-94, 2011.

FELIX, A. A. Aspectos clínico-epidemiológicos e percepção de dor na doença falciforme [Dissertação de Mestrado]. **Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro**, 2009.

FERRAZ M. B., OLIVEIRA L. M., ARAÚJO P. M. P., ATRA E.: Cross cultural reability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. **J Reumatol.** v. 17, p. 813-7, 1990.

FIELDS, H. L. Pain: an unpleasant topic. **Pain**, v. 82, p. S61-S69, 1999.

FORGET, B. G.; BUNN, H. F. Classification of the Disorders of Hemoglobin. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 3, n. 2, p. a011684, 2013.

FLANAGAN J. M., STEWARD S., HOWARD T. A., et al. Hydroxycarbamide alters erythroid gene expression in children with sickle cell anaemia. **Br J Haematol.** v. 157, n. 2, p. 240–8, 2012.

FRAGA B. P., SANTOS E. B., FARIAS NETO J. P., MACIEIRA J. C., QUINTANS L. J. JR, ONOFRE A. S., DE SANTANA J. M., MARTINS-FILHO P. R., BONJARDIM L. R. Signs and symptoms of temporomandibular dysfunction in fibromyalgic patients. **Journal of Craniofacial Surgery.** v. 23. n. 2. p. 615-8, 2012.

FREYNHAGEN R., BARON R., GOCKEL U., TÖLLE T. R. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. **Current Medical Research and Opinion.** v. 22. n. 10. p. 1911-20, 2006.

GARIOLI, D. S. O impacto da dor nas funções executivas e sua relação com as estratégias de enfrentamento em crianças com Anemia Falciforme [Dissertação de Mestrado]. **Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo**, 2011.

GILMORE A., CHO G., HOWARD J., et al. Feasibility and benefit of hydroxycarbamide as a long-term treatment for sickle cell disease patients: results from the North West London sickle cell disease registry. **Am J Hematol.** v. 86, n. 11, p. 958–61, 2011.

GLADWIN M. T., SHELFHAMER J. H., OGNIBENE F. P., et al. Nitric oxide donor properties of hydroxyurea in patients with sickle cell disease. **Br J Haematol.** v. 116, n. 2, p. 436–44, 2002.

GLASS P., BRENNAN T., WANG J., LUCHTMAN-JONES L., HSU L., BASS C. M., RANA S., MARTIN B., REED C., CHENG Y. I., GORDEUK V. Neurodevelopmental deficits among infants and toddlers with sickle cell disease. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics.** v. 34. p. 399–405, 2013.

GREENSPAN, J. D. Quantitative assessment of neuropathic pain. **Current pain and headache reports**, v. 5, n. 2, p. 107-13, 2001.

GRUNAU R. V. E., CRAIG K. D. Pain expression in neonates: facial action and cry. **Pain.** v. 28. n. 3. p. 395-410, 1987.

GUILLEMIN F., BOMBARDIER C., BEATON D.: Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. **J Clin Epidemiol.** v. 46: p. 1417-32, 1993.

- HAANPAA M., ATTAL N., BACKONJA M., BARON R., BENNETT M. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. **Pain**, 2010.
- HALDANE, J. B. S. Disease and evolution. **Current Science**, v. 63, n. 9, p. 599-604, 1992.
- HAMIDEH D., Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). **Pediatr Blood Cancer**. v. 60, n. 9, p. 1482–6, 2013.
- HANKINS, J. S. et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. **Blood**, v. 106, n. 7, p. 2269-2275, 2005.
- HANSSON, P.; BACKONJA, M.; BOUHASSIRA, D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. **Pain**, v. 129, n. 3, p. 256-259, 2007.
- HEBBEL, R. P.; MILLER, W. J. Phagocytosis of sickle erythrocytes: immunologic and oxidative determinants of hemolytic anemia. **Blood**, v. 64, n. 3, p. 733-741, 1984.
- HEBBEL R. P., OSAROGIAGBON R., KAUL D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. **Microcirculation**. v. 11, n. 2, p. 129–51, 2004.
- HEBBEL R. P.; YAMADA O; MOLDOW CF, et al. Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium: possible mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease. **J Clin Invest**. v. 65, n. 1, p. 154–60, 1980.
- HENDRICKSON J. E., ZIMRING J. C. Factors that regulate RBC alloimmunization: lessons from animal models, in AABB audioconference. **Bethesda (MD): AABB**, 2013.
- HILTON, A. & SKRUTKOWSKI, M. Translating instruments into other languages: development and testing processes. **Cancer Nursing**. v. 25, n. 1, p. 1–7, 2002.
- HSIEH M. M., FITZHUGH C. D., WEITZEL R. P., et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. **JAMA**. v. 312, n. 1, p. 48–56, 2014.
- HULBERT M. L., SCOTHORN D. J., PANEPINTO J. A., et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. **J Pediatr**. v. 149, n. 5, p. 710–2, 2006.
- JACOB E., CHAN V. W., HODGE C., ZELTZER L., ZURAKOWSKI D., SETHNA N. F. Sensory and Thermal Quantitative Testing in Children with Sickle Cell Disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**. v. 37. p. 185–189, 2015.
- JAIN D. L., SARATHI V., DESAI S., et al. Low fixed-dose hydroxyurea in severely affected Indian children with sickle cell disease. **Hemoglobin**. v. 36, n. 4, p. 323–32, 2012.

JOHANSEN, J. P.; FIELDS, H. L. Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex produces an aversive teaching signal. **Nature neuroscience**, v. 7, n. 4, p. 398, 2004.

JONES, E. G.; KAY, M. Instrumentation in cross-cultural research. **Nursing Research**. v. 41, n. 3, p. 186–188, 1992.

JONES, P. S., LEE, J. W., PHILLIPS, L. R., ZHANG, X. E. & JACELDO, K. B. An adaptation of Brislin's translation model for cross-cultural research. **Nursing Research**. v. 50, n. 5, p. 300–304, 2001.

JORDAN L., ADAMS-GRAVES P., KANTER-WASHKO J., et al. Multicenter COMPACT study of COMplications in patients with sickle cell disease and utilization of iron chelation therapy. **Curr Med Res Opin**. v. 31, n. 3, p. 513–23, 2015.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LEONELI, G. G. et al. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 3 p. 396-403, 2000.

LÉPINE, J. P.; BRILEY, M. The epidemiology of pain in depression. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 19, n. S1, p. S3-S7, 2004.

LE P. Q., GULBIS B., DEDEKEN L., et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: benefit from hydroxyurea treatment. **Pediatr Blood Cancer**. v. 62, n. 11, p. 1956-61, 2015.

LOBO, C.; MARRA, V. N.; SILVA, R. M. G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p. 247-58, 2007.

LUCANIA G., VITRANO A., FILOSA A., et al. Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: much ado about nothing? **Br J Haematol**. v.154, n. 5, p. 545-55, 2011.

MACHADO, Rosicleide Araújo Freitas. Perfil da dor em crianças e adolescentes com doença falciforme [Dissertação de Mestrado]. **Salvador: Escola Bahiana De Medicina e Saúde Pública**, 2018.

MAIER, C. et al. Quantitative Sensory Testing a Confocal Microscopy: Indications, Methodology, Interpretation, and Pitfalls. In: Raja SN SC, editor. **Pain 2014 Refresher Courses - 15th World Congress on Pain**. Washington: IASP Press; p. 20-216, 2014.

MAIER, C. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. **Pain**, v. 150, n. 3, p. 439-450, 2010.

MANDARINO D., et al. Placebo-controlled, double-blind, first-in-human, ascending single dose and multiple dose, healthy subject study of intravenous administered SelG1,

a humanized anti-P-selectin antibody in development for sickle cell disease. **Blood**. v. 122, n. 21, p. 970, 2013.

MARCINAK J. F., FRANK A. L., LABOTKA R. L., et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 3- to 17- month-old infants with sickle cell diseases. **J Pediatr**. v. 118, n. 1, p. 69–71, 1991.

MATHIESON S., MAHER C. G., TERWEE C. B., FOLLY DE CAMPOS T., LIN C. W. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. **J Clin Epidemiol**. v. 68, n. 8, p. 957-66, 2015.

MATSUI N. M., BORSIG L., ROSEN S. D., et al. P-selectin mediates the adhesion of sickle erythrocytes to the endothelium. **Blood**. v. 98, n. 6, p. 1955–62, 2001.

MAXIMO C., SAAD S. T. O., THOME E., QUEIROZ A. M. M., LOBO C., BALLAS S. K. Amputations in Sickle Cell Disease: Case Series and Literature Review. **Hemoglobin**. v 40, n. 3. p. 150–155, 2016.

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

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

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

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

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

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

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

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

- MILLER S. T., SLEEPER L. A., PEGELOW C. H., et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. **N Engl J Med.** v. 342, n. 2, p. 83–9, 2000.
- MILNER, P. F. et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. **New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 21, p. 1476-1481, 1991.
- MOLOKIE, R. E.; WANG, Z. J.; WILKIE, D. J. Presence of neuropathic pain as an underlying mechanism for pain associated with cold weather in patients with sickle cell disease. **Medical hypotheses**, v. 77, n. 4, p. 491-493, 2011.
- MOREIRA, H. W. Hemoglobinopatias no Brasil: um tema inesgotável. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 1, p. 3-4, 2000.
- NAGEL, R. L.; FABRY, M. E.; STEINBERG, M. H. The paradox of hemoglobin SC disease. **Blood reviews**, v. 17, n. 3, p. 167-178, 2003.
- NAHAVANDI M., TAVAKKOLI F., WYCHE M. Q., et al. Nitric oxide and cyclic GMP levels in sickle cell patients receiving hydroxyurea. **Br J Haematol.** v. 119, n. 3, p. 855–7, 2002.
- NAIK, R. P.; HAYWOOD J. R. C. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. **Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, v. 2015, n. 1, p. 160, 2015.
- NGO D. A., AYGUN B., AKINSHEYE I., et al. Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin. **Br J Haematol.** v. 156, n. 2, p. 259–64, 2012
- NIFONG T. P., DOMEN R. E. Oxygen saturation and hemoglobin A content in patients with sickle cell disease undergoing erythrocytapheresis. **Ther Apher.** v. 6, n. 5, p. 390–3, 2002.
- NOGUCHI C. T., RODGERS G. P., SERJEANT G., et al. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. **N Engl J Med.** v. 318, n. 2, p. 96–9, 1988.
- NOTTAGE K. A., HANKINS J. S., FAUGHNAN L. G., JAMES D. M., RICHARDSON J., CHRISTENSEN R., KANG G., SMELTZER M., CANCIO M. I., WANG W. C., ANGHELESCU D. L. Addressing challenges of clinical trials in acute pain: The Pain Management of Vaso occlusive Crisis in Children and Young Adults with Sickle Cell Disease Study. **Clinical Trials**, p. 1–8, 2016.
- OHENE-FREMPPONG, K. et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 288-294, 1998.
- OJODU, J. et al. Incidence of sickle cell trait--United States, 2010. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 63, n. 49, p. 1155-8, 2014.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado [Internet]. Brasília, DF; 2015 [cited 2016 Apr 25]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf

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

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

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

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

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

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

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

SIMÕES, B. P. et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. Supl 1, p. 46-53, 2010.

SMITH W. R., PENBERTHY L. T., BOVBJERG V. E., MCCLISH D. K., ROBERTS J. D., DAHMAN B., AISIKU I. P., LEVENSON J. L., ROSEFF S. D. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. **Annals of Internal Medicine: Journal**. v. 148. p. 94–101, 2008.

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

SONATI, M. F.; COSTA, F. F. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. S40-S51, 2008.

SOUSA, V. D., ZAUSZNIIEWSKI, J. A., MENDES, I. A. C. & ZANETTI, M. L. Cross-cultural equivalence and psychometric properties of the Portuguese version of the depressive cognition scale. **Journal of Nursing Measurement**, v. 13, n. 2, p.87–99, 2005.

- SOUSA V. D., ROJJANASRIRAT W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. **J Eval Clin Pract.** v. 17, n. 2, p. 268-74, 2011.
- SOUZA, J. M. et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista transformar**, v. 8, n. 8, p. 162-178, 2016.
- SPERBER, A. D. Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. **Gastroenterology.** v. 126, n. 1, p. S124– S128, 2004.
- STEINBERG, M. H. et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **Jama**, v. 289, n. 13, p. 1645-1651, 2003.
- STEINBERG, M. H. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **The Scientific World Journal**, v. 8, p. 1295-1324, 2008.
- STEINBERG M. H., MCCARTHY W. F., CASTRO O., et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. **Am J Hematol.** v. 85, n. 6, p. 403–8, 2010.
- STEINBERG M. H., SEBASTIANI P. Genetic modifiers of sickle cell disease. **Am J Hematol.** v. 87, n. 8, p. 795–803, 2012.
- SWITZER, J. A. et al. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 501-512, 2006.
- TEIXEIRA, P. M. S. Hemoglobinopatias: clínica, diagnóstico e terapêutica. 83 páginas. Dissertação de mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Portugal. Defendida em março de 2014.
- TEIXEIRA, R. S. Função endotelial e sua associação com manifestações clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com anemia falciforme [Dissertação de Mestrado]. **Salvador: Escola Bahiana De Medicina e Saúde Pública**, 2016.
- TELEN M. J., WUN T., MCCAVIT T. L., et al. Randomized phase 2 study of GMI-1070 in SCD: reduction in time to resolution of vaso-occlusive events and decreased opioid use. **Blood.** v. 125, n. 17, p. 2656–64, 2015.
- TERKAWI A. S., ABOLKHAIR A., DIDIER B., ALZHAHRANI T., ALSOHAIBANI M., TERKAWI Y. S., ALMOQBALI Y., TOLBA Y. Y., PANGILILAN E., FOULA F., TSANG S. Development and validation of Arabic version of the douleur neuropathique 4 questionnaire. **Saudi J Anaesth.** v. 11, Suppl 1, p. S31-S39 ,2017.
- TERKAWI A. S., BACKONJA M. M., ABOLKHAIR A., ALMAHARBI S., JOY J., FOULA F., ALSWITI M., TERKAWI Y. S., AL-ZHAHRANI T., ALGHAMDI F. S., TSANG S. **Saudi J Anaesth.** Development and validation of Arabic version of the Neuropathic Pain Questionnaire-Short Form.v. 11, Suppl 1, p. S53–S62, 2017.

TEST S. T., WOOLWORTH V. S. Defective regulation of complement by the sickle erythrocyte: evidence for a defect in control of membrane attack complex formation. **Blood**. v. 83, n. 3, p. 842–52, 1994.

TORRANCE N., SMITH B. H., BENNETT M. I., LEE A. J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. **Journal of Pain**. v. 7, p. 281-9, 2006.

TORRES, G. A. Hemoglobinopatias: manifestações clínica e diagnósticos [Trabalho de Conclusão de Curso]. **Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília**, 2016.

TOSTES M. A., BRAGA J. A., LEN C. A. Abordagem da crise dolorosa em crianças portadoras de doença falciforme. **Revista de Ciências Médicas**.v. 18, n. 1, p. 47-55, 2009.

TREEDE R. D., JENSEN T. S., CAMPBELL J. N., CRUCCU G., DOSTROVSKY J. O., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, p. 1630-5, 2008.

TRUINI, A.; CRUCCU, G. How diagnostic tests help to disentangle the mechanisms underlying neuropathic pain symptoms in painful neuropathies. **Pain**, v. 157, p. S53-S59, 2016.

TSHILOLO, L.; TOMLINSON, G.; WILLIAMS, T. N.; SANTOS, B.; OLUPOT-OLUPOT, P.; LANE, A.; AYGUN, B.; STUBER, S. E.; LATHAM, T. S.; MCGANN, P. T.; WARE, R. E. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMoa1813598, 2018.

VALER, T. S. P.; DODORICO, M. A.; FERREIRA, W. L. M. Hemoglobinopatias: prevalência em doadores de sangue. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, p. 27-34, 2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**NORMAS DE PUBLICAÇÃO**

Editor-in-Chief

Francesc Palau, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona and CIBERER, Spain

ISSN: 1750-1172 (electronic)

GENERAL INFORMATION**Benefits of publishing with us**

We pride ourselves on providing a supportive and accessible service for our authors throughout the publishing process. Over one million authors have chosen to publish with us over the past 15 years because of the service and results we deliver:

Open research

Since 1999, all our research has been open access which means it's free to access from anywhere in the world, and licensed for reuse. As well as being published on our website, your research will be available on SpringerLink, Google Scholar, PubMed Central, Medline, Scopus and all other major full-text repositories, with journals indexed in these repositories as early as possible. We also encourage deposition of raw data in open data repositories. Read our open data policy.

As an author you retain the copyright to your work. By licensing your work under the Creative Commons Attribution License, articles can be re-used and re-distributed without restriction, as long as the original work is correctly cited.

Speed

We offer fast publication while providing rigorous peer review to maintain the integrity of information. Our times from submission to first decision vary depending on the journal, but in the majority of BMC journals, once your content is accepted it will be published online shortly afterwards. In some cases content may be held for specific reasons for a short period of time. As your article will be open access, it will be immediately and freely available and reusable without restriction.

Quality

35 We are committed to the highest standards of peer review. The Editorial Board of each
36 journal determines their peer review policy, while maintaining our high standards.
37 Editorial and peer review policies are available in the “Submission Guidelines” on each
38 journal’s website. All our editors are supported by our in-house Research Integrity Group
39 who advise on policy, decision-making, plagiarism and ethics to ensure every decision is
40 as fair and transparent as possible.

41

42 **Impact**

43 We’re proud of the impact and influence our journals have - from citations to social media
44 shares; from advancing discovery within individual disciplines to affecting public
45 discourse and policy making.

46

47 **Visibility**

48 We’re committed to promoting your research as widely as we can and providing as much
49 visibility and exposure for your article as possible. We have a dedicated press team who
50 work with global media to highlight research of interest to the public and science media,
51 regularly leading to extensive coverage in the press. We also ensure your research is easy
52 to find and cite, making your ideas and knowledge accessible to other researchers,
53 communities and institutions around the world.

54

55 **OPEN ACCESS**

56 All articles published by *Orphanet Journal of Rare Diseases* are made freely and
57 permanently accessible online immediately upon publication, without subscription
58 charges or registration barriers. Further information about open access can be found here.
59 As authors of articles published in *Orphanet Journal of Rare Diseases* you are the
60 copyright holders of your article and have granted to any third party, in advance and in
61 perpetuity, the right to use, reproduce or disseminate your article, according to the
62 BioMed Central license agreement. For those of you who are US government employees
63 or are prevented from being copyright holders for similar reasons, BioMed Central can
64 accommodate non-standard copyright lines. Please contact us if further information is
65 needed.

66

67 **ARTICLE-PROCESSING CHARGES**

68 Open access publishing is not without costs. *Orphanet Journal of Rare Diseases* therefore
69 levies an article-processing charge of £1790.00/\$2570.00/€2040.00 for each article
70 accepted for publication, plus VAT or local taxes where applicable. If the corresponding
71 author's institution participates in our open access membership program, some or all of
72 the publication cost may be covered (more details available on the membership page).
73 We routinely waive charges for authors from low-income countries. For other countries,
74 article-processing charge waivers or discounts are granted on a case-by-case basis to
75 authors with insufficient funds. Authors can request a waiver or discount during the
76 submission process. For further details, see our article-processing charge page. BMC
77 provides a free open access funding support service to help authors discover and apply
78 for article processing charge funding. Visit our OA funding and policy support page to
79 view our list of research funders and institutions that provide funding for APCs, and to
80 learn more about our email support service.

81

82 **INDEXING SERVICES**

83 All articles published in *Orphanet Journal of Rare Diseases* are included in:

- 84 • Citebase
- 85 • DOAJ
- 86 • Embase
- 87 • EmCare
- 88 • MEDLINE
- 89 • OAIster
- 90 • PubMed
- 91 • PubMed Central
- 92 • Science Citation Index Expanded
- 93 • SCImago
- 94 • Scopus
- 95 • SOCOLAR
- 96 • Zetoc

97 The full text of all articles is deposited in digital archives around the world to guarantee
98 long-term digital preservation. You can also access all articles published by BioMed
99 Central on SpringerLink.

100

101 **PEER-REVIEW POLICY**

102 Peer-review is the system used to assess the quality of a manuscript before it is published.
103 Independent researchers in the relevant research area assess submitted manuscripts for
104 originality, validity and significance to help editors determine whether the manuscript
105 should be published in their journal. You can read more about the peer-review process
106 here. *Orphanet Journal of Rare Diseases* operates a single-blind peer-review system,
107 where the reviewers are aware of the names and affiliations of the authors, but the
108 reviewer reports provided to authors are anonymous. The benefit of single-blind peer
109 review is that it is the traditional model of peer review that many reviewers are
110 comfortable with, and it facilitates a dispassionate critique of a manuscript. Publication
111 of research articles by *Orphanet Journal of Rare Diseases* is dependent primarily on their
112 scientific validity and coherence as judged by our external expert editors and/or peer
113 reviewers, who will also assess whether the writing is comprehensible and whether the
114 work represents a useful contribution to the field. Submitted manuscripts will be screened
115 for relevance and style. Manuscripts deemed suitable for review will be sent to at least
116 two experts, and possibly a statistical reviewer, to determine originality, scientific merit,
117 and significance to the field. *Orphanet Journal of Rare Diseases* considers the following
118 types of article: Brief report, Methodology, Research, Software, and Workflow. For more
119 specific information, please take a look at our Submission Guidelines.

120

121 **EDITORIAL POLICIES**

122 All manuscripts submitted to *Orphanet Journal of Rare Diseases* should adhere to
123 BioMed Central's editorial policies. Springer Nature remains neutral with regard to
124 jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

125

126 **CITING ARTICLES IN ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES**

127 Articles in *Orphanet Journal of Rare Diseases* should be cited in the same way as articles
128 in a traditional journal. Because articles are not printed, they do not have page numbers;
129 instead, they are given a unique article number.

130 Article citations follow this format:

131 Authors: Title. *Orphanet J Rare Dis* [year], [volume number]:[article number].

132 e.g. Roberts LD, Hassall DG, Winegar DA, Haselden JN, Nicholls AW, Griffin JL:
133 Increased hepatic oxidative metabolism distinguishes the action of Peroxisome
134 Proliferator-Activated Receptor delta from Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
135 gamma in the Ob/Ob mouse. *Orphanet J Rare Dis* 2009, 1:115.

136 refers to article 115 from Volume 1 of the journal.

137

138 **APPEALS AND COMPLAINTS**

139 If you wish to appeal a rejection or make a complaint you should, in the first instance,
140 contact the Editor who will provide details of the journal's complaints procedure. For
141 complaints that cannot be resolved with the Editor, the authors should contact the
142 Publisher.

143

144 **WHY PUBLISH YOUR ARTICLE IN ORPHANET JOURNAL OF RARE**

145 **DISEASES**

146 **High visibility**

147 *Orphanet Journal of Rare Diseases's* open access policy allows maximum visibility of
148 articles published in the journal as they are available to a wide, global audience.

149

150 **Speed of publication**

151 *Orphanet Journal of Rare Diseases* offers a fast publication schedule whilst maintaining
152 rigorous peer review; all articles must be submitted online, and peer review is managed
153 fully electronically (articles are distributed in PDF form, which is automatically generated
154 from the submitted files). Articles will be published with their final citation after
155 acceptance, in both fully browsable web form, and as a formatted PDF.

156

157 **Flexibility**

158 Online publication in *Orphanet Journal of Rare Diseases* gives you the opportunity to
159 publish large datasets, large numbers of color illustrations and moving pictures, to display
160 data in a form that can be read directly by other software packages so as to allow readers
161 to manipulate the data for themselves, and to create all relevant links (for example, to
162 PubMed, to sequence and other databases, and to other articles).

163

164 **Promotion and press coverage**

165 Articles published in *Orphanet Journal of Rare Diseases* are included in article alerts and
166 regular email updates. Some may be highlighted on *Orphanet Journal of Rare Diseases's*
167 pages and on the BioMed Central homepage.

168 In addition, articles published in *Orphanet Journal of Rare Diseases* may be promoted
169 by press releases to the general or scientific press. These activities increase the exposure

170 and number of accesses for articles published in *Orphanet Journal of Rare Diseases*. A
171 list of articles recently press-released by journals published by BioMed Central is
172 available here.

173

174 **Copyright**

175 As an author of an article published in *Orphanet Journal of Rare Diseases* you retain
176 the copyright of your article and you are free to reproduce and disseminate your work
177 (for further details, see the BioMed Central license agreement).

178

179 **SUBMISSION GUIDELINES**

180 Our 3-step submission process:

181 1. Before you submit.

- 182 • Make sure you are submitting to the most suitable journal - Aims and scope.
- 183 • Understand the costs and funding options - Fees and funding.
- 184 • Make sure your manuscript is accurate and readable - Language editing services.
- 185 • Understand the copyright agreement - Copyright.

186

187 2. Ready to submit.

188 *Orphanet Journal of Rare Diseases* publishes the following article types:

- 189 • Research.
- 190 • Review.
- 191 • Letter to the Editor.
- 192 • Position statement.

193 General formatting rules for all article types - Preparing your manuscript.

194 Make sure your submission is complete - Prepare supporting information.

195 Copyright and license agreement - Conditions of publication.

196 Read and agree to our Editorial Policies - Editorial policies.

197

198 3. Submit and promote

199 After acceptance, we provide support so your article gains maximum impact in
200 the scientific community and beyond.

201 Please note that manuscript can only be submitted by an author of the manuscript
202 and may not be submitted by a third party.

203 Who decides whether my work will be accepted? - Peer-review policy.

204 Want to submit to a different journal? - Manuscript transfers.

205 Spreading the word - Promoting your publication.

206

207 **Aims and scope**

208 *Orphanet Journal of Rare Diseases* is an open access, peer-reviewed journal that
209 encompasses all aspects of rare diseases and orphan drugs. The journal publishes high-
210 quality reviews on specific rare diseases. In addition, the journal may consider articles on
211 clinical trial outcome reports, either positive or negative, and articles on public health
212 issues in the field of rare diseases and orphan drugs.

213

214 **Fees and funding**

215 **Article-processing charges**

216 Open access publishing is not without costs. Orphanet Journal of Rare Diseases therefore
217 levies an article-processing charge of £1790.00/\$2570.00/€2040.00 for each article
218 accepted for publication, plus VAT or local taxes where applicable.

219 If the corresponding author's institution participates in our open access membership
220 program, some or all of the publication cost may be covered (more details available on
221 the membership page). We routinely waive charges for authors from low-income
222 countries. For other countries, article-processing charge waivers or discounts are granted
223 on a case-by-case basis to authors with insufficient funds. Authors can request a waiver
224 or discount during the submission process. For further details, see our article-processing
225 charge page.

226 BMC provides a free open access funding support service to help authors discover and
227 apply for article processing charge funding. Visit our OA funding and policy support page
228 to view our list of research funders and institutions that provide funding for APCs, and to
229 learn more about our email support service.

230

231 **Language editing services**

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

- 235 • Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when
236 writing in English.

237 • Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript
238 for clarity.

239 • Using a professional language editing service where editors will improve the
240 English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require
241 your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research
242 Editing Service and American Journal Experts. BMC authors are entitled to a 10%
243 discount on their first submission to either of these services. Claim 10% off
244 English editing from Nature Research Editing Service or claim 10% off American
245 Journal Experts.

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

249

250 **Copyright**

251 • Copyright on any open access article in a journal published by BioMed Central
252 is retained by the author(s).

253 • Authors grant BioMed Central a license to publish the article and identify itself
254 as the original publisher.

255 • Authors also grant any third party the right to use the article freely as long as its
256 integrity is maintained and its original authors, citation details and publisher are
257 identified.

258 • The Creative Commons Attribution License 4.0 formalizes these and other terms
259 and conditions of publishing articles.

260 In addition to BioMed Central's copyright policy, some journals also follow an Open Data
261 policy and the Creative Commons CC0 1.0 Public Domain Dedication waiver applies to
262 all published data in these journals. Further information can be found on the individual
263 journals pages.

264 Where an author is prevented from being the copyright holder (for instance in the case of
265 US government employees or those of Commonwealth governments), minor variations
266 may be required. In such cases the copyright line and license statement in individual
267 articles will be adjusted, for example to state '© 2016 Crown copyright'. Authors
268 requiring a variation of this type should inform BioMed Central during or immediately
269 after submission of their article. Changes to the copyright line cannot be made after
270 publication of an article.

271 **Exceptions to copyright policy**

272 Our policy pages provide details concerning copyright and licensing for articles which
273 were previously published under policies that are different from the above. For instance,
274 occasionally BioMed Central may co - publish articles jointly with other publishers, and
275 different licensing conditions may then apply. In all such cases, however, access to these
276 articles is free from fees or any other access restrictions.

277

278 **Review**

279 Reviews are comprehensive, authoritative descriptions of any subject within the scope of
280 the journal.

281

282 **Letter to the Editor**

283 A Letter to the Editor generally takes one of the following forms:

- 284 • A substantial re-analysis of a previously published article in Orphanet Journal of
285 Rare Diseases or in another journal.
- 286 • An article that may not cover 'standard research' but that is of general interest to
287 the broad readership of Orphanet Journal of Rare Diseases.
- 288 • A brief report of research findings adequate for the journal's scope and of
289 particular interest to the community.

290 Letters to the Editor may be edited for clarity or length and may be subject to peer review
291 at the editors' discretion. Short reports of research work will be peer reviewed.

292

293 **Position statement**

294 Position statements should present a viewpoint on a medical, scientific, ethical, or
295 political issue involving rare diseases and/or orphan drugs.

296

297 **Research**

298 **Preparing your manuscript**

299 The information below details the section headings that you should include in your
300 manuscript and what information should be within each section.

301 Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the
302 subheadings (please see below for more information).

303

304 **Title page**

305 The title page should:

- 306 • present a title that includes, if appropriate, the study design.
- 307 • list the full names and institutional addresses for all authors.
 - 308 ○ if a collaboration group should be listed as an author, please list the
 - 309 Group name as an author. If you would like the names of the individual
 - 310 members of the Group to be searchable through their individual PubMed
 - 311 records, please include this information in the “Acknowledgements”
 - 312 section in accordance with the instructions below.
- 313 • indicate the corresponding author.

314

315 **Abstract**

316 The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations
317 and do not cite references in the abstract. The abstract must include the following
318 separate sections:

- 319 • **Background:** the context and purpose of the study.
- 320 • **Results:** the main findings.
- 321 • **Conclusions:** a brief summary and potential implications.

322

323 **Keywords**

324 Three to ten keywords representing the main content of the article.

325

326 **Background**

327 The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary
328 of the existing literature and why this study was necessary.

329

330 **Results**

331 This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical
332 analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

333

334 **Discussion**

335 For research articles this section should discuss the implications of the findings in context
336 of existing research and highlight limitations of the study. For study protocols and
337 methodology manuscripts this section should include a discussion of any practical or

338 operational issues involved in performing the study and any issues not covered in other
339 sections.

340

341 **Conclusions**

342 This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the
343 importance and relevance of the study to the field.

344

345 **Methods**

346 The methods section should include:

- 347 • the aim, design and setting of the study.
- 348 • the characteristics of participants or description of materials.
- 349 • a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic
350 names should generally be used. When proprietary brands are used in research,
351 include the brand names in parentheses.
- 352 • the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate.

353

354 **List of abbreviations**

355 If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a
356 list of abbreviations can be provided.

357

358 **Declarations**

359 All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- 360 • Ethics approval and consent to participate
- 361 • Consent for publication
- 362 • Availability of data and materials
- 363 • Competing interests
- 364 • Funding
- 365 • Authors' contributions
- 366 • Acknowledgements
- 367 • Authors' information (optional)

368 Please see below for details on the information to be included in these sections.

369 If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and
370 write 'Not applicable' for that section.

371

372 **Ethics approval and consent to participate**

373 Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue
374 must:

- 375 • include a statement on ethics approval and consent (even where the need for
376 approval was waived).
- 377 • include the name of the ethics committee that approved the study and the
378 committee's reference number if appropriate.

379 Studies involving animals must include a statement on ethics approval.

380 If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or
381 tissue, please state "Not applicable" in this section.

382

383 **Consent for publication**

384 If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any
385 individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that
386 person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case
387 reports must have consent for publication.

388

389 **Availability of data and materials**

390 All manuscripts must include an 'Availability of data and materials' statement. Data
391 availability statements should include information on where data supporting the results
392 reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly
393 archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal
394 dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported
395 in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for
396 instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data
397 availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

398

399 Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of
400 more than one if required for multiple datasets):

- 401 • The datasets generated and/or analysed during the current study are available in
402 the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].
- 403 • The datasets used and/or analysed during the current study are available from
404 the corresponding author on reasonable request.

- 405 • All data generated or analysed during this study are included in this published
406 article [and its supplementary information files].
- 407 • The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly
408 available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available
409 from the corresponding author on reasonable request.
- 410 • Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or
411 analysed during the current study.
- 412 • The data that support the findings of this study are available from [third party
413 name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used
414 under license for the current study, and so are not publicly available. Data are
415 however available from the authors upon reasonable request and with permission
416 of [third party name].
- 417 • Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not
418 applicable' in this section.

419

420 BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the
421 conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent
422 identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations
423 of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum
424 information recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers
425 including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

426

427 Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring
428 and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014.

429 <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

430

431 With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

432 The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in
433 the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].[Reference
434 number]

435

436 **Competing interests**

437 All financial and non-financial competing interests must be declared in this section.

438 See our editorial policies for a full explanation of competing interests. If you are unsure
439 whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the
440 editorial office.

441 Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section.
442 If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they
443 have no competing interests" in this section.

444

445 **Funding**

446 All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the
447 funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data
448 and in writing the manuscript should be declared.

449

450 **Authors' contributions**

451 The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this
452 section. Guidance and criteria for authorship can be found in our editorial policies.

453 Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC
454 analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the
455 transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major
456 contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final
457 manuscript."

458

459 **Acknowledgements**

460 Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the
461 criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or
462 materials.

463 Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the
464 Acknowledgements section.

465 See our editorial policies for a full explanation of acknowledgements and authorship
466 criteria.

467 If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

468 Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the
469 names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their
470 individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is
471 included on the title page and in the submission system and also include collaborating

472 author names as the last paragraph of the “Acknowledgements” section. Please add
473 authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add
474 institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent
475 across all authors.

476 Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a
477 published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to
478 code this information.

479

480 **Authors' information**

481 This section is optional.

482 You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s)
483 that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the
484 author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they
485 hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer
486 to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any
487 competing interests.

488

489 **Footnotes**

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

494 Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by
495 superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical
496 data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.
497 Always use footnotes instead of endnotes.

498

499 **References**

500 Examples of the Vancouver reference style are shown below.

501

502 Example reference style:

503

504 Article within a journal

505 Smith JJ. The world of science. Am J Sci. 1999;36:234-5.

506

507 Article within a journal (no page numbers)

508 Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland

509 A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective

510 Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine*. 2013;11:63.

511

512 Article within a journal by DOI

513 Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J*514 *Mol Med*. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

515

516 Article within a journal supplement

517 Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic

518 activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

519

520 Book chapter, or an article within a book

521 Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne

522 GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology*. London: Academic;

523 1980. p. 251-306.

524

525 OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

526 Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and

527 chiral symmetry breaking. *Top Curr Chem*. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

528

529 Complete book, authored

530 Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of*531 *common illness*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

532

533 Online document Doe J. Title of subordinate document. In: *The dictionary of substances*534 *and their effects*. Royal Society of Chemistry. 1999. <http://www.rsc.org/dose/title> of

535 subordinate document. Accessed 15 Jan 1999.

536

537 Online database

538 Healthwise Knowledgebase. US Pharmacopeia, Rockville. 1998.

539 <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

540

541 Supplementary material/private homepage

542 Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>.

543 Accessed 22 Feb 2000.

544

545 University site

546 Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25

547 Dec 1999.

548

549 FTP site

550 Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed

551 12 Nov 1999.

552

553 Organization site

554 ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20

555 Feb 2007.

556

557 Dataset with persistent identifier

558 Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet

559 and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011.560 <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

561

562 **Figures, tables and additional files**563 **Preparing figures**

564 When preparing figures, please follow the formatting instructions below.

565 • Figures should be numbered in the order they are first mentioned in the text, and

566 uploaded in this order. Multi-panel figures (those with parts a, b, c, d etc.) should

567 be submitted as a single composite file that contains all parts of the figure.

568 • Figures should be uploaded in the correct orientation.

569 • Figure titles (max 15 words) and legends (max 300 words) should be provided

570 in the main manuscript, not in the graphic file.

571 • Figure keys should be incorporated into the graphic, not into the legend of the

572 figure.

- 573 • Each figure should be closely cropped to minimize the amount of white space
574 surrounding the illustration. Cropping figures improves accuracy when placing
575 the figure in combination with other elements when the accepted manuscript is
576 prepared for publication on our site. For more information on individual figure
577 file formats, see our detailed instructions.
- 578 • Individual figure files should not exceed 10 MB. If a suitable format is chosen,
579 this file size is adequate for extremely high quality figures.
- 580 • Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from
581 the copyright holder to reproduce figures (or tables) that have previously been
582 published elsewhere. In order for all figures to be open access, authors must have
583 permission from the rights holder if they wish to include images that have been
584 published elsewhere in non open access journals. Permission should be indicated
585 in the figure legend, and the original source included in the reference list.

586

587 **Figure file types**

588 We accept the following file formats for figures:

- 589 • EPS (suitable for diagrams and/or images)
- 590 • PDF (suitable for diagrams and/or images)
- 591 • Microsoft Word (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single
592 page)
- 593 • PowerPoint (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)
- 594 • TIFF (suitable for images)
- 595 • JPEG (suitable for photographic images, less suitable for graphical images)
- 596 • PNG (suitable for images)
- 597 • BMP (suitable for images)
- 598 • CDX (ChemDraw - suitable for molecular structures)

599

600 **Figure size and resolution**

601 Figures are resized during publication of the final full text and PDF versions to conform
602 to the BioMed Central standard dimensions, which are detailed below.

603 Figures on the web:

- 604 • width of 600 pixels (standard), 1200 pixels (high resolution).

605 Figures in the final PDF version:

- 606 • width of 85 mm for half page width figure

- 607 • width of 170 mm for full page width figure
- 608 • maximum height of 225 mm for figure and legend
- 609 • image resolution of approximately 300 dpi (dots per inch) at the final size

610 Figures should be designed such that all information, including text, is legible at these
611 dimensions. All lines should be wider than 0.25 pt when constrained to standard figure
612 widths. All fonts must be embedded.

613

614 **Figure file compression**

- 615 • Vector figures should if possible be submitted as PDF files, which are usually
616 more compact than EPS files.
- 617 • TIFF files should be saved with LZW compression, which is lossless (decreases
618 file size without decreasing quality) in order to minimize upload time.
- 619 • JPEG files should be saved at maximum quality.
- 620 • Conversion of images between file types (especially lossy formats such as JPEG)
621 should be kept to a minimum to avoid degradation of quality.

622

623 **Preparing tables**

624 When preparing tables, please follow the formatting instructions below.

- 625 • Tables should be numbered and cited in the text in sequence using Arabic
626 numerals (i.e. Table 1, Table 2 etc.).
- 627 • Tables less than one A4 or Letter page in length can be placed in the appropriate
628 location within the manuscript.
- 629 • Tables larger than one A4 or Letter page in length can be placed at the end of
630 the document text file. Please cite and indicate where the table should appear at
631 the relevant location in the text file so that the table can be added in the correct
632 place during production.
- 633 • Larger datasets, or tables too wide for A4 or Letter landscape page can be
634 uploaded as additional files. Please see [below] for more information.
- 635 • Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet
636 (.xls) or comma separated values (.csv). Please use the standard file extensions.
- 637 • Table titles (max 15 words) should be included above the table, and legends
638 (max 300 words) should be included underneath the table.
- 639 • Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files, but should be
640 formatted using ‘Table object’ function in your word processing program.

- 641 • Color and shading may not be used. Parts of the table can be highlighted using
642 superscript, numbering, lettering, symbols or bold text, the meaning of which
643 should be explained in a table legend.
- 644 • Commas should not be used to indicate numerical values.

645

646 **Preparing additional files**

647 As the length and quantity of data is not restricted for many article types, authors can
648 provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

649 All Additional files will be published along with the accepted article. Do not include files
650 such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the
651 main manuscript document with tracked changes. Such files, if requested, should be sent
652 by email to the journal's editorial email address, quoting the manuscript reference
653 number. Please do not send completed patient consent forms unless requested.

654 Results that would otherwise be indicated as "data not shown" should be included as
655 additional files. Since many web links and URLs rapidly become broken, BioMed Central
656 requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized
657 repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. Do not include
658 any individual participant details. The maximum file size for additional files is 20 MB
659 each, and files will be virus-scanned on submission. Each additional file should be cited
660 in sequence within the main body of text.

661 If additional material is provided, please list the following information in a separate
662 section of the manuscript text:

- 663 • File name (e.g. Additional file 1)
- 664 • File format including the correct file extension for example .pdf, .xls, .txt, .pptx
665 (including name and a URL of an appropriate viewer if format is unusual)
- 666 • Title of data
- 667 • Description of data

668 Additional files should be named "Additional file 1" and so on and should be referenced
669 explicitly by file name within the body of the article, e.g. 'An additional movie file shows
670 this in more detail [see Additional file 1]'.
671

671

672 **Peer-review policy**

673 Peer-review is the system used to assess the quality of a manuscript before it is published.
674 Independent researchers in the relevant research area assess submitted manuscripts for

675 originality, validity and significance to help editors determine whether the manuscript
676 should be published in their journal. You can read more about the peer-review process
677 here.

678 *Orphanet Journal of Rare Diseases* operates a single-blind peer-review system, where
679 the reviewers are aware of the names and affiliations of the authors, but the reviewer
680 reports provided to authors are anonymous.

681 The benefit of single-blind peer review is that it is the traditional model of peer review
682 that many reviewers are comfortable with, and it facilitates a dispassionate critique of a
683 manuscript.

684 Publication of research articles by *Orphanet Journal of Rare Diseases* is dependent
685 primarily on their scientific validity and coherence as judged by our external expert
686 editors and/or peer reviewers, who will also assess whether the writing is comprehensible
687 and whether the work represents a useful contribution to the field. Submitted manuscripts
688 will be screened for relevance and style. Manuscripts deemed suitable for review will be
689 sent to at least two experts, and possibly a statistical reviewer, to determine originality,
690 scientific merit, and significance to the field.

691

692 **Manuscript transfers**

693 A manuscript transfer provides you with a convenient way of resubmitting your
694 manuscript file and any reviewer comments to another journal within our publishing
695 portfolio.

696 We are committed to helping you find the right home for your research and we will
697 provide you with guidance and technical support through all stages of the transfer process.

698

699 **What are the benefits of a transfer?**

700 **Choice** – A transfer offer provides a selection of suitable alternative journals within the
701 publishing group, to help ensure that you find an appropriate home for your research so
702 that it reaches the right audience.

703 **Save time** – No reformatting necessary and files can be automatically transferred.

704 **Unburden peer-reviewers** – All previous reviews are transferred.

705 **Faster publication** – Transfer of reviews helps eliminate re-review, saving time between
706 submission and publication.

707

708 **What is the Transfer Desk?**

709 The Transfer Desk is our new service set up to help authors who have not been successful
710 in their original submission.

711 If your research is of good quality, then it may be suitable for another journal.

712 The Transfer Desk aims to deliver choice and support to you as an author, by presenting
713 a range of publication options and information about suitable journals, as well as
714 providing personal assistance to help you find the best home for your research.

715

716 **How does the Transfer Desk work?**

717 A Transfer Desk Editorial Assistant will combine your preferences and any editor
718 recommendations with our journal-matching technology to find the best journal for your
719 work within our portfolio.

720 Our assistants are always ready and available to answer any transfer-related queries and
721 will provide you with technical assistance relating to your transfer. They are also happy
722 to approach a journal Editor and seek a prompt response to a pre-submission enquiry, on
723 your behalf.

724 If you choose to follow the steps to transfer your manuscript to a new journal, your input
725 will be needed, both to agree to the transfer and to complete the submission to the new
726 journal.

727

728 **What if I do not want to transfer my manuscript at all?**

729 Your manuscript will not be transferred without your input. After an editor rejects a
730 manuscript and suggests that it may be suitable for a transfer, the editor will send out their
731 decision letter including details of transfer options.

732 If you choose to decline a transfer at this point, you can follow a link within the decision
733 letter to do so and your file will be closed. Likewise, if you don't take any action regarding
734 the offer, your file will remain closed.

735

736 **Withdrawing a transfer**

737 You can withdraw a transfer at any point during the process, by contacting the Transfer
738 Desk. You are under no obligation to submit your manuscript to the journals suggested
739 by the Editor or Transfer Desk Assistant.

740

741 Promoting your publication

742 Individual articles are widely promoted by our marketing and communications teams in
743 a variety of ways. This could be through email updates, table of contents, email alerts,
744 postings on the BioMed Central homepage, social media, blogs and/or press releases.
745 These may result in higher levels of views and downloads for each article.

746 BioMed Central journals are also promoted at many major scientific conferences, to bring
747 your work to the attention of professionals in your field.

748 In addition, all research published is automatically deposited in major bibliographic
749 databases including PubMed and over 40 other abstracting and indexing databases. All of
750 our journals are also indexed within SpringerLink, the world's most comprehensive online
751 collection of scientific, technological and medical journals, books and reference works.

752 We would encourage you to promote your article via your own email lists, social media,
753 Listservs, distribution at conferences and any other innovative techniques you wish to
754 adopt.

755

756

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776 **ARTIGO CIENTÍFICO**

777

778 Antunes et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:108
779 <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1082-9>Orphanet Journal of
Rare Diseases

780

RESEARCH**Open Access**

781

782 **Screening for neuropathic pain in patients**
783 **with sickle cell disease: is a single**
784 **assessment scale sufficient?**785 Fabrício Dias Antunes* , Cidson Leonardo Silva Junior, Karine Santos Cerqueira, Maira do Livramento Faro and
786 Rosana Cipolotti

787

Received: 7 December 2018 Accepted: 26 April 2019
788 Published online: 14 May 2019

789

790

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

793

794 **Fabrício Dias Antunes & Cidson Leonardo Silva Junior & Karine Santos Cerqueira**
795 **& Maira do Livramento Faro & Rosana Cipolotti**

796

797 **Received: 7 December 2018 Accepted: 26 April 2019**798 **Published online: 14 May 2019**

799

800 **Abstract**801 **Background:** The objectives of this study were to delineate the clinical-epidemiological
802 profile of patients with neuropathic pain (NP) in the groups of SCD patients, from each
803 of the three questionnaires used DN-4, painDETECT - PDQ, LANSS and to compare
804 these three questionnaires in NP evaluation in SCD carriers. This cross-sectional study
805 evaluated 83 patients with symptomatic SCD, aged 14 years or older. Clinical and
806 laboratory data were extracted from the patients' charts and from information obtained
807 from the patients during the interview before the application of the questionnaire. The
808 calculations were performed using the statistical software Epi Info™ 7. Pearson's
correlation coefficient was used to compare the neuropathic pain evaluation scales with
the software BioEstat 5.3.

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

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

813

814

815

816 **Background**

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

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

825 Faced with the constant recurrence of acute pain episodes, there is a possibility for chronic
826 pain (CP) to develop. Despite many studies on CP in adults with SCD in the literature,
827 the underlying mechanisms are still not well understood [6–10]. Eventually, the pain
828 syndrome may not be directly related to tissue injury, manifesting as a continuous and
829 persistent sensation associated with hyperalgesia and allodynia, due to central or
830 peripheral nervous sensitization mechanisms [11]. The CP in SCD carriers, besides
831 raising the costs of the treatment, adds morbidity to patients already affected by frequent
832 and serious clinical interurrences. Neurological or psychiatric disorders, such as sleep
833 disturbances, depression, and anxiety are quite common among patients with CP [12].

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

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

843 The neurobiological mechanisms that trigger NP, as well as the best strategies for
844 measuring this kind of pain, are still not well understood, which represents a major
845 problem in clinical practice [18]. The activation of sensory pathways in pain crises may
846 serve as a triggering factor for NP and ischemia, caused by vessel-occlusion, and may
847 lead to peripheral nervous system injury and NP [18]. Preclinical research suggests a
848 possible mechanism related to NP, largely due to neuronal interactions with immune cells
849 [19–21].

850 Studies have shown a prevalence of 20 to 25% of NP in patients with SCD,
851 especially in women and among older patients when compared to younger patients within
852 the samples of these studies [6, 8, 22, 23]. Patients often report their pain as burning,
853 tingling, or pinching, which are indicative of NP [24, 25]. In general, treatment against
854 NP shows modest effectiveness with currently available drugs [26, 27].

855 Diagnosing NP is not an easy task, however, the diagnosis is indispensable in
856 order to establish the correct and effective treatment [28–32]. If NP is suspected, the
857 diagnosis should be made based on anamnesis and physical examination data, associated
858 with pain scales and evaluation questionnaires [8, 33, 34].

859 Several validated instruments are available for assessing NP. The classic DN-4
860 contains ten items: the first seven, called interview-DN-4, evaluate sensory
861 characteristics, whereas the remaining three items detect signs on physical examination
862 (hypoesthesia to the touch, hypoesthesia to needle bite and allodynia) [35]. A simple
863 screening tool with a positive predictive value, high sensitivity and specificity is
864 painDETECT (PDQ) which contains seven items each of which has a value ranging from
865 0 to 5 totaling a maximum of 35 points. Others two more points may arise if there is
866 irradiation in that neuropathic pain mentioned and a last point depending on the
867 characteristic of the pain reported [36]. Applying this screening tool takes about five
868 minutes and refers to the painful experiences that the patient has had in the last four weeks
869 [36]. Although it was developed to detect NP in patients with lower back pain, it has
870 already been validated in patients with SCD and associated with NP [23]. LANSS, an
871 acronym from the English version of “Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and
872 Signs”, was tested and validated in several settings with sensitivity and specificity of 82–
873 91% and 80–94%, respectively [37]. It is composed of five items about symptoms and
874 two items about clinical examination that include an evaluation of allodynia and any
875 alteration of the sensation threshold to needle stimulation [37]. The subjective items
876 present yes or no answers. The negative response is zero, and the positive responses range

877 from 1, 3, and 5 points. In both items of the physical examination when there is no change
878 it is equal to zero and when there is change the value can be 3 or 5. The total score can
879 reach a maximum of 24 points [37].

880 Our hypothesis is that associating more than one NP screening questionnaire is
881 fundamental to detect it in SCD patients. Thus, the objectives of this study were to
882 delineate the clinical-epidemiological profile of patients with neuropathic pain in the
883 groups of SCD patients, from each of the three questionnaires used (DN-4, LANSS and
884 PDQ), and to compare these three questionnaires in NP evaluation in SCD carriers.

885

886 **Method**

887 Patients were recruited from an university outpatient clinic, which is a regional
888 reference for SCD treatment. The patients came mostly from the state of Sergipe, but
889 some are from municipalities in the states of Bahia and Alagoas. The three states are in
890 the northeastern region of Brazil. Patients are treated in a standardized manner according
891 to national and international protocols for the use of symptomatic drugs, red blood cell
892 transfusions indication, hydroxyurea and iron chelation therapy.

893 This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal
894 University of Sergipe (CAAE: 46774515.0.0000.5546). The Informed Consent Form was
895 signed by the patient or the legal guardian in the case of a minor. All methods were
896 performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

897 This cross-sectional study was conducted between July 2015 and December 2017
898 and evaluated patients with symptomatic SCD confirmed by hemoglobin electrophoresis
899 with a minimum of 14 years-old which was the lowest age of an individual undergoing
900 NP assessment through PDQ thus the same age was restricted for the other instruments
901 used to avoid discrepancies [36].

902 The tools used in this study for NP detection were the DN-4, PDQ and LANSS
903 scales [35–37]. The questionnaires were directly applied and the patients responded
904 directly with a pencil or pen. Clinical and laboratory data were extracted from the
905 patients' charts and from information obtained from the patients during the interview
906 before the application of the questionnaire. The data collected included name, address,
907 age, gender, number and date of intense painful crises in the last month, hemogram results
908 and reticulocyte counts collected during the three months prior to the evaluation in the
909 absence of acute symptoms, medications used, previous personal history of depression,
910 places of greater intensity of the pain. The scales used in the study were applied according

911 to the norms presented by the authors. Each positive item in DN-4 corresponds to a point
912 and the cut-off point for NP is 4 [35]. The PDQ questionnaire results in a total score
913 between 0 and 38 ($\geq 19 = \text{NP}$, $13\text{--}18 = \text{probable NP}$, $\leq 12 = \text{absence of NP}$) (23; 34). In
914 LANSS a cut-off point of 12 (out of a possible total of 24) indicates NP [37].

915 Chi-square or Fisher's exact test was applied to compare the groups with and
916 without NP as a function of the variables: adolescents (14 to 18 years) versus adults (19
917 to 34 years), gender and use of hydroxyurea. Average values of hemoglobin,
918 reticulocytes, and age were compared in the groups with and without NP using ANOVA
919 or Kruskal-Wallis tests, with values of $p < 0.05$ being considered significant. All
920 calculations were performed using the statistical software Epi Info™ 7. Pearson's
921 correlation coefficient was used to compare the neuropathic pain evaluation scales with
922 the software BioEstat 5.3, classifying the correlation as perfect ($r = 1$), strong ($r > 0.75$),
923 moderate ($r > 0.5$), weak ($r < 0.5$) and non-existent ($r = 0$). The level of significance for
924 the test was 5%, considering values of $p < 0.05$.

925

926 **Results**

927 The studied population corresponded to 554 individuals with symptomatic SCD.
928 Applying the inclusion criteria (absence of a pain crisis or blood transfusion in the last
929 month and age > 14 years), a sequential sample of 83 patients was obtained. No patient
930 refused to participate, and all of them answered the questionnaires appropriately. The
931 average age was 20.6 years ($SD = 4.9$, range 14–34) and 50.6% were male. The rest of
932 the demographics, clinical events, and laboratory parameters are shown in Table 1.

933 All patients reported mild pain in the last month, treated at home with non-opioid
934 analgesics for oral administration according to the protocol of the service, but denied pain
935 crises of a disabling nature or leading to the use of opioid analgesics and / or
936 hospitalization during this period. The most frequent sites of pain in descending order
937 were dorsal /lumbar region (65%), abdomen (10.8%), legs (7.2%), hip (6.0%), head
938 (4.8%), feet (2.4%), joints (2.4%) and arms (1.2%).

939 Table 1 shows the prevalence of NP detected by questionnaire used. Age was
940 correlated positively with NP, with higher rates among adults in relation to adolescents
941 in all scales (Table 1). There was no significant difference between genders with regard
942 to the presence or absence of neuropathic pain ($p > 0.05$; Chi-square).

943 None of the scales showed a positive association between patients using
944 hydroxyurea and the presence of NP (Table 1). There was a significant difference between

945 the averages of hemoglobin or reticulocytes in relation to the presence of NP in the PDQ
946 questionnaire. An association was observed between the presence of sensory alterations
947 identified through physical examinations of the LANSS and DN-4 scales and final score
948 corresponding to NP ($p < 0.01$; Fisher's exact test) (Tables 2 and 3).

949 Although the frequency of neuropathic pain differed when the three assessment
950 scales were compared, it was possible to detect very similar clinical results in the research
951 with LANSS and DN-4 (Table 1). On the other hand, the PDQ showed different results
952 compared with the two other scales (Table 1).

953 Regarding the comparison between the scales, Pearson's correlation coefficient
954 showed a statistically significant similarity between the DN-4 and LANSS
955 questionnaires, different from the comparisons of DN-4 and PDQ or LANSS and PDQ,
956 as shown in Table 4.

957

958 **Discussion**

959 This study identified variable prevalence of NP in patients with SCD after
960 evaluation with the DN-4, LANSS and PDQ scales, as shown in Table 1. There are
961 published studies that used the same questionnaires for diagnosing chronic diseases,
962 including SCD, and showed this frequency diversity of NP, with wide variability of 7 to
963 40% [8, 15, 23, 31]. The pathophysiology of NP is related to the chronic situation of
964 origin, which may explain the great variation in the frequency of detection. In the present
965 study, three questionnaires were used to evaluate NP in the SCD and different values were
966 observed in the frequency identified by each questionnaire, although there was a moderate
967 correlation LANSS and DN-4 (Table 4). This statistical similarity may be related to the
968 presence of the physical mini-exam in those two scales, whereas the PDQ doesn't have
969 any objective measure, being totally dependent on the examiner. However, this frequency
970 diversity also shows the need to use more than one rating scale for NP in order to avoid
971 patient losses during screening. The similarity between the DN-4 and LANSS scales is
972 noticeable but they have individually shown their particularities and it is exactly in this
973 situation that the use of only one NP screening scale may not detect a possible carrier that
974 would most likely be detected if two or more used for this purpose. Thus, using these two
975 instruments, these losses could be reduced and more patients could be adequately
976 diagnosed and treated.

977 It was observed that the group of patients with NP had a higher average age in all
978 three questionnaires, and that the proportion of NP was higher among adults when

979 compared with the group of adolescents (Table 1), which was also found in previous
 980 studies [15, 23]. The recurring acute pain of patients with NP may be a triggering factor
 981 for future chronic pain as aging occurs, but there isn't a pathophysiological explanation
 982 compatible with this hypothesis yet. However, the detection was proven in a study of
 983 abnormalities in pain perception over time [38]. It was not possible to evaluate NP in
 984 children due to a lack of validated instruments in the literature for use in individuals under
 985 the age of 14 years.

986 No association was found between gender and NP in this study (Table 1), which
 987 is not consistent with findings from another study that significantly related female gender
 988 with the presence of NP in the SCD [23]. However, the same group recently reported no
 989 differences between the genders in relation to the presence of NP [6]. It is important to
 990 stress that, up to now, there wasn't any kind of pathophysiological evidence for this type
 991 of association, reinforcing that it may have been an erroneous finding.

992 **Table 1** Clinical profile of patients with sickle cell anemia evaluated for investigation of NP through the DN-4, LANSS and painDETECT scales

Variables	Patients (n = 83)		
	DN-4	LANSS	painDETECT
Prevalence of NP (%)	32.5	26.5	19.3
Average age in years ± SD (interval)	20.6 ± 4.9 (14–34)		
with NP	23.2 ± 5.0 (14–34)	22.1 ± 4.3 (14–29)	24.7 ± 5.1 (15–34)
without NP	19.4 ± 4.4 (14–32)	20.1 ± 5.1 (14–34)	19.7 ± 4.4 (14–32)
NP by age groups	<i>p</i> < 0.01	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05
Teenagers (14–18 years old)	18.5%	18.2%	12.5%
Adults (19–34 years old)	81.5%	81.8%	87.5%
Male		50.6%	<i>p</i> > 0.05
Use of Hydroxyurea		49.4%	<i>p</i> > 0.05
with NP	39%	34.1%	14.6%
without NP	61%	65.9%	85.4%
Average of values ± SD			
Hemoglobin (g/dl)	<i>p</i> = 0.5	<i>p</i> = 0.6	<i>p</i> = 0.02
with NP	9.5 ± 2.2	8.4 ± 0.9	7.9 ± 1.1
without NP	8.8 ± 1.4	9.0 ± 1.6	9.3 ± 1.5
Reticulocytes Count (%)	<i>p</i> = 0.6	<i>p</i> = 0.9	<i>p</i> = 0.01
with NP	10.8 ± 5.6	10.0 ± 6.9	13.8 ± 5.0
without NP	9.2 ± 5.1	9.5 ± 5.0	7.7 ± 4.2
Number of self-reporting of depression	<i>p</i> = 0.6	<i>p</i> = 0.01	<i>p</i> = 0.5
with NP	2	4	0
without NP	3	1	5
Treatment for CP	0 (0%)		

1007
 1008 Patients with SCD inform that is pain the most frequent uncomfortable symptom
 1009 [5]. The treatment of acute pain episodes is well established, without major modifications
 1010 in the years of follow-up of patients with SCD. However, the treatment of the chronic
 1011 condition of NP highlighted in this study does not have unanimously efficient therapeutic
 1012 options. In this study, we observe that the NP treatment has received little attention, since

1013 none of the SCD patients who were diagnosed with NP made any use of medication or
 1014 other measures to address it. This situation, related to chronic diseases, is not particular
 1015 to Brazil, once many other countries have given no attention to NP [10]. A correct
 1016 diagnosis is essential for adequate treatment. The use of simple screening tools, such as
 1017 the questionnaire used in this study, can improve these statistics and benefit DF patients
 1018 [39]. In addition, scales such as DN-4, LANSS or PDQ could gauge the results of
 1019 therapeutic interventions.

1020 **Table 2** Comparison between the indexes of sensory changes
 1021 identified by the physical mini-examination of the DN-4 scale
 and the final score corresponding or not to neuropathic pain

Sensory changes by physical mini-exam (DN-4)	Neuropathic pain (DN-4)		
	No	Yes	Total
No	40	4	44
%	90.9%	9.1%	100%
Yes	16	23	39
%	41%	59%	100%
Total	56	27	83
%	67.5%	32.5%	100%

1029 There was no difference between hydroxyurea use and the presence of NP (Table
 1030 1), which is not in agreement with the finding of a previous study [15]. The protocol used
 1031 in Brazil for indicating hydroxyurea for patients with SCD includes frequent painful
 1032 crises. Thus, this association may reflect the intensity and frequency of painful crises as
 1033 a criterion for indicating hydroxyurea, and not necessarily a “cause- effect” relationship
 1034 between hydroxyurea and NP [23, 31]. In addition, the present study presents cross-
 1035 sectional results, a model that doesn't contemplate identification of causal relationships.

1036 **Table 3** Comparison between the indexes of sensory changes
 1037 identified by the physical mini-examination of the LANSS scale
 and the final score corresponding or not to neuropathic pain

Sensory changes by physical mini-exam (LANSS)	Neuropathic pain (LANSS)		
	No	Yes	Total
No	37	1	38
%	97.4%	2.6%	100%
Yes	24	21	45
%	53.3%	46.7%	100%
Total	61	22	83
%	73.5%	26.5%	100%

1045 Associated depressive symptoms were detected through a self-report by the
 1046 patient and no diagnostic questionnaire was used for psychiatric disorders. Even with this

1047 limitation, the LANSS questionnaire was able to detect a positive association between
 1048 depression and the presence of NP (Table 1), whereas the other questionnaires used in
 1049 this study didn't show this association. In a previous study by the same research group,
 1050 in the same population but in a different sample, using a specific psychiatric tool, it was
 1051 possible to detect 34.2% of patients with symptoms suggestive of depression [40]. It is
 1052 important to emphasize that none of these patients used any antidepressant medication,
 1053 suggesting that patients with SCD may have undiagnosed depressive disorders.

1054 **Table 4** Pearson correlation in the DN-4, LANSS and PDQ scales
 1055 applied in patients with Sickle Cell Disease

1056 $n = 83$	DN-4 e LANSS	DN-4 e PDQ	LANSS e PDQ
1057 r (Pearson)	0.7143	0.2335	0.2335
1058 (p)	< 0.0001	0.0831	0.0831

1059 The physical mini-exam of the LANSS and DN-4 aims to complement the rest of
 1060 the questionnaire to establish evidence of NP, but a complete neurological investigation
 1061 with a thorough physical examination in NP is essential [36]. According to the results of
 1062 LANSS and DN-4, the vast majority of the patients in this study who didn't have
 1063 alterations to the physical examination showed no evidence of NP (Tables 2 and 3), which
 1064 indicates that the physical mini-examination of these questionnaires presents a good
 1065 profile for the screening of NP. According to a previous study [9], sensory alterations to
 1066 the physical examination reinforce the diagnosis of NP, but the absence of these findings
 1067 excludes it.

1068 A systematic review reinforced the importance of screening questionnaires for NP
 1069 detection to avoid false-positive diagnoses [7]. It is known that patients with different
 1070 diseases can be better evaluated through a certain scale when compared to others [36]. In
 1071 this article, it was observed that the DN-4 and LANSS scales show similar results when
 1072 applied to patients with SCD compared to the PDQ scale data. One justification for this
 1073 finding may be the impact of the results of the physical mini-exam on the DN-4 and
 1074 LANSS scores, which do not exist in the PDQ.

1075 In addition to negatively impacting on the quality of life and psychological well-
 1076 being, NP it interferes on sleep quality and activities of daily living since. Sensations as
 1077 loss or reduction of sensibility, shock-type pain, hyperalgesia or allodynia will
 1078 accompany patients throughout life and may be worse if the trigger of the nerve damage
 1079 that caused this chronic pain has not been controlled independent of the underlying
 1080 disease. In the cases of SCD these patients still coexist with another pain type of acute

1081 and recurrent character that also interferes enough in the quality of life of these
1082 individuals, limiting them to each day [9, 41, 42]. The earlier diagnosis of NP, the earlier
1083 therapy will be initiated and consequently there will be an improvement in the quality of
1084 life of patients with SCD.

1085

1086 **Limitations**

1087 The limitation of this study is the cross-sectional design. So prospective studies
1088 will be required to verify if there is a cause-effect relationship between SCD and NP.

1089

1090 **Conclusion**

1091 Therefore, it is concluded that it was possible to identify frequencies of 19.3, 26.5
1092 and 32.5% of patients with NP through the PDQ, LANSS and DN-4 scales, respectively,
1093 affecting adults more frequently. Using more than one NP evaluation scale amplifies the
1094 detection rate. Sensory investigation through directed physical examination increases the
1095 identification capacity of NP patients even in the absence of suggestive anamnesis. None
1096 of the patients identified had any type of NP treatment. Thus, the use of questionnaires
1097 may increase the suspicion of NP in patients with SCD and, with a confirmed diagnosis,
1098 adequate treatments will benefit the patients.

1099

1100 **Acknowledgements**

1101 Not applicable.

1102

1103 **Availability of supporting data**

1104 The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the
1105 corresponding author on reasonable request.

1106

1107 **Funding**

1108 Not applicable.

1109 This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public,
1110 commercial, or not-for-profit sectors.

1111

1112 **Authors' contributions**

1113 All authors made substantial contributions to conception and design, or acquisition of
1114 data, or analysis and interpretation of data and all authors involved in drafting the

1115 manuscript and revising it critically. The authors declare for the proper purposes that the
1116 written work is original and of their own authorship, and they assume full responsibility
1117 for the signed declaration. All authors read and approved the final manuscript.

1118

1119 **Ethics approval and consent to participate**

1120 The author declares for the proper purposes that all research was performed in accordance
1121 with relevant guidelines/regulations, and he confirms that informed consent was obtained
1122 from all participants and/or their legal guardians. This study was approved by the Human
1123 Research Ethics Committee of the Federal University of Sergipe (CAAE:
1124 46774515.0.0000.5546).

1125

1126 **Consent for publication**

1127 Not applicable.

1128

1129 **Competing interests**

1130 The authors declare that they have no competing interests.

1131

1132 **Publisher's Note**

1133 Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps
1134 and institutional affiliations.

1135

1136 **References**

- 1137 1. Myers M, Eckes EJ. A novel approach to pain management in persons with sickle
1138 cell disease. *Medsurg Nurs.* 2012;21(5):293–8.
- 1139 2. Porter J, Feinglass J, Artz N, Hafner J, Tanabe P. Sickle cell disease patients'
1140 perceptions of emergency department pain management. *J Natl Med Assoc.*
1141 2012;104(9):449–54.
- 1142 3. Vijenthira A, Stinson J, Friedman J, Palozzi L, Taddio A, Scolnik D, Victor C, Kirby-
1143 Allen M, Campbell F. Benchmarking pain outcomes for children with sickle cell disease
1144 hospitalized in a tertiary referral pediatric hospital. *Pain Res Manag.* 2012;17(4):291–6.
- 1145 4. Adegbola M. Genomics and pain research in sickle cell disease: an explanation of
1146 heterogeneity? *International Scholarly Research Network (ISRN)-Nursing*, open access.
1147 2011.

- 1148 5. Wang K. Painful conditioning stimuli of the craniofacial region evokes diffuse
1149 noxious inhibitory controls in men and women. *J Orofacial Pain*. 2010;24(3):255–61.
- 1150 6. Antunes FD, Propheta VGS, Vasconcelos HA, Cipolotti R. Neuropathic pain in
1151 patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young
1152 adults. *Ann Hematol*. 2017.
- 1153 7. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Early insights into the neurobiology of pain
1154 in sickle cell disease: a systematic review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*.
1155 2015;62(9):1501–11.
- 1156 8. Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, Yao Y, Suarez ML, Pullum C, Schlaeger JM,
1157 Fillingim RB, Wilkie DJ. Safety and utility of quantitative sensory testing among adults
1158 with sickle cell disease: indicators of neuropathic pain? *Pain practice*. *Pain Pract*.
1159 2015;16(3):282–93.
- 1160 9. Brandow AM, Stucky CL, Hillery CA, et al. Patients with sickle cell disease have
1161 increased sensitivity to cold and heat. *Am J Hematol*. 2013;88:37–43.
- 1162 10. Wilkie DJ, Molokie R, Boyd-Seal D, Suarez ML, Kim YO, Zong S, Wittert H, Zhao
1163 Z, Sauntharajah Y, Wang ZJ. Patient-reported outcomes: descriptors of nociceptive
1164 and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with
1165 sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2010;102(1):18–27.
- 1166 11. Tostes MA, Braga JA, Len CA. Abordagem da crise dolorosa em crianças
1167 portadoras de doença falciforme. *Rev Ciênc Méd*. 2009;18(1):47–55.
- 1168 12. Ballas S. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology*.
1169 2010:97–105.
- 1170 13. Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical marijuana and chronic pain: a
1171 review of basic science and clinical evidence. *Current Pain Headache Reports*.
1172 2015;19:524.
- 1173 14. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of
1174 chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*.
1175 2008;136:380–7.
- 1176 15. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of
1177 predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*.
1178 2006;7:281–9.
- 1179 16. Helfert SM, Reimer M, Höper J, Baron R. Individualized pharmacological treatment
1180 of neuropathic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(2):135–42.

- 1181 17. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, et al. The
1182 effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a
1183 randomised, double-blind, placebo-controlled phenotypestratified study. *Pain*.
1184 2014;155(11):2263–73.
- 1185 18. Porporatti AL, Conti PCR, Avaliação de Pacientes com Odontalgia Atípica perante
1186 Teste Sensorial Quantitativo (QST) e Teste de Controle de Modulação da Dor (CPM).
1187 Tese de mestrado, 2013.
- 1188 19. Baron R, Wasner G, Binder A. Chronic pain: genes, plasticity, and phenotypes.
1189 *Lancet Neurol*. 2012;11(1):19–21.
- 1190 20. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation
1191 of neuropathic pain. *Lancet Neurol*. 2012;11(7):629–42.
- 1192 21. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype
1193 to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012;73(4):638–52.
- 1194 22. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, et al. Neuropathic
1195 pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*.
1196 2008;70:1630–5.
- 1197 23. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle
1198 cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):512–7.
- 1199 24. Ballas SK. Update on pain management in sickle cell disease. *Hemoglobin*.
1200 2011;35(5–6):520–9.
- 1201 25. Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology Am*
1202 *Soc Hematol Educ Program*. 2007:97–105.
- 1203 26. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al.
1204 Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis.
1205 *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.
- 1206 27. Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs - ‘no worse than
1207 mild pain’ as a simple, universal outcome. *Anesthesia*. 2013;68:400–12.
- 1208 28. Platt O, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease: rates and
1209 risk factors. *N Engl J Med*. 1991;325:11–6.
- 1210 29. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell
1211 disease. *Blood*. 1989;74:1403–8.
- 1212 30. Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*.
1213 1987;28(3):395–410.

- 1214 31. Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA. Development and preliminary
1215 validation of a postoperative pain measure for parents. *Pain*. 1996;68(2-3):307-13.
- 1216 32. McGrath PJ, Finley GA. A Medição da dor. In: *A dor na infância*. Anais Nestlé.
1217 2000;59:14-22.
- 1218 33. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D.
1219 Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical
1220 lesion? *Pain*. 2008;138:343-53.
- 1221 34. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, et al. EFNS guidelines on
1222 neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010.
- 1223 35. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, et al. Comparison of pain
1224 syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new
1225 neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN-4). *Pain*. 2005;114(29):36.
- 1226 36. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening
1227 questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med
1228 Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
- 1229 37. Bennett MI. The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms
1230 and signs. *Pain*. 2001;92:147-57.
- 1231 38. Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation
1232 of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain*.
1233 2001;2:307-17.
- 1234 39. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the
1235 treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.
1236 2012;(7):CD008943.
- 1237 40. Barreto FJN, Cipolotti R. Depressive symptoms in children and adolescents with
1238 sickle cell anemia. *J Bras Psiquiatr*. 2011;60(4):277-83.
- 1239 41. Attal N, Lanteri-Minet H, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific
1240 disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*.
1241 2011;152(12):2836-43.
- 1242 42. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, et al. Neuropathic
1243 pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002-44.
- 1244
- 1245
- 1246
- 1247

APÊNDICES

Apêndice A

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – Dados sobre a pesquisa científica

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

Pesquisador: Cidson Leonardo Silva Junior

Orientador: Prof. Dr. Fabricio Dias Antunes

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. Cidson Leonardo Silva Junior. Discente do Curso de Medicina. Universidade Federal de Sergipe. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCSB. Departamento de Medicina - DME. 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**FOLHA DE ROSTO – INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO**

DATA:

Número do prontuário do paciente no HU:

NOME: _____

IDADE: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____

SEXO: _____

GENÓTIPO: _____

DATA DA HEMOTRANSFUSÃO ANTERIOR: _____

MEDICAMENTOS: _____

FAZ USO DE HIDROXIURÉIA?

SIM

NÃO

ÚLTIMOS EXAMES LABORATORIAIS:

HEMOGLOBINA -

RETICULÓCITOS -

NÚMERO DE QUADROS AGUDOS DE DOR NO ÚLTIMO MÊS:

HISTÓRIA DE DEPRESSÃO?

SIM

NÃO

ANEXOS

Anexo A

Neuropathic Pain Questionnaire

Por favor escreva abaixo o local do seu corpo com uma dor muito forte para você:

Por favor use o espaço abaixo para descrever sua dor com suas próprias palavras:

Para todas as questões a seguir, por favor indique a intensidade da sua dor no local que você escreveu acima. Indique um número que representa sua dor em cada escala de zero a cem:

Dor em queimação ou ardor:

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Sem ardor pior ardor que você já imaginou

Muito sensível ao toque

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Sem hipersensibilidade extremamente sensível ao toque

Dor em pontada

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Sem dor em pontada pior dor em pontada que você já imaginou

Dormência

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Sem dormência pior dormência que você já imaginou

Dor tipo choque elétrico

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Sem dor tipo choque pior dor tipo choque que você já imaginou

Dor tipo picada

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Sem dor tipo picada pior dor tipo picada que você já imaginou

Dor em aperto

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Sem dor em aperto pior dor em aperto que você já imaginou

Dor tipo frio

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Sem dor tipo frio pior dor tipo frio que você já imaginou

Quão desagradável é sua dor normalmente?

0 —————> 100 Indique o valor: _____
Nada desagradável o mais desagradável que você já imaginou

Quanto te oprime sua dor normalmente?

0 $\xrightarrow{\hspace{10em}}$ 100 Indique o valor: _____
 Não me oprime o mais opressível que você já imaginou

Dor aumenta ao tocar

0 $\xrightarrow{\hspace{10em}}$ 100 Indique o valor: _____
 Não aumenta nada o maior aumento que você já imaginou

Dor aumenta com as mudanças climáticas

0 $\xrightarrow{\hspace{10em}}$ 100 Indique o valor: _____
 Não aumenta nada o maior aumento que você já imaginou

CÁLCULO:

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

Escore final abaixo de zero: dor não neuropática

Escore igual ou maior que zero: dor neuropática

Anexo B**DN-4**

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		

Anexo C

LANSS

NOME: _____

Data: _____

Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação de dor estão funcionando. É importante obter este tipo de informação, pois ela pode ajudar na escolha de um tratamento específico para o seu tipo de dor.

A. QUESTIONÁRIO DE DOR

- Pense na dor que você vem sentindo na última semana.
- Por favor, diga se qualquer uma das características abaixo se aplica a sua dor. Responda apenas SIM ou NÃO.

1. A sua dor se parece com uma sensação estranha e desagradável na pele? Palavras do tipo “agulhadas,” “choques elétricos” e “formigamento” são as que melhor descrevem estas sensações.
 - a. NÃO—Minha dor não se parece com isso [0]
 - b. SIM—Eu tenho este tipo de sensação com frequência [5]

2. A sua dor faz com que a cor da pele dolorida mude de cor? Palavras do tipo “manchada” ou “avermelhada ou rosada” descrevem a aparência da sua pele.
 - a. NÃO—Minha dor não afeta a cor da minha pele [0]
 - b. SIM—Eu percebi que a dor faz com que minha pele mude de cor [5]

3. A sua dor faz com a pele afetada fique sensível ao toque? A ocorrência de sensações desagradáveis e/ou dolorosas ao toque leve ou mesmo ao toque da roupa ao vestir-se descrevem esta sensibilidade anormal.
 - a. NÃO—Minha dor não faz com que minha pele fique mais sensível nesta área [0]
 - b. SIM—Minha pele é mais sensível ao toque nesta área [3]

4. A sua dor inicia de repente, sem nenhuma razão aparente, quando você está parado? Palavras tipo “choques elétricos,” “dor em pontada” ou “dor explosiva” descrevem estas sensações.
 - a. NÃO—Minha dor não é sentida desta forma [0]
 - b. SIM—Eu tenho estas sensações com muita frequência [2]

5. A sua dor faz com que a temperatura da sua pele na área dolorida mude? Palavras tipo “calor” e “queimação” descrevem estas sensações.
 - a. NÃO—Eu não tenho este tipo de sensação [0]

- b. SIM—Eu tenho estas sensações com frequência [1]

B. EXAME DA SENSIBILIDADE

A sensibilidade da pele pode ser examinada comparando-se a área dolorida com a área contralateral ou nas áreas adjacentes não-doloridas avaliando a presença de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LEA).

6. ALODINIA: Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não-dolorida e, a seguir, na área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas no lado não-dolorido e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo “picada” ou “latejante”) forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente.

- a. NÃO—Sensação normal em ambas as áreas [0]
 b. SIM—Alodinia somente na área dolorida [5]

7. ALTERAÇÃO DO LIMIAR POR ESTÍMULO DE AGULHA (LEA): Determine o LEA através da comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 mL—sem a parte interna—suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não-doloridas. Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não-dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo “nenhuma sensação” ou “somente sensação de toque” (LEA aumentado) ou “dor muito intensa” (LEA diminuído), isso significa que há um LEA alterado. Caso a sensação de agulhada não for percebida em nenhuma área, conecte a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repita a manobra.

- a. NÃO—Sensação igual em ambas áreas [0]
 b. SIM—Limiar por estímulo de agulha alterado no lado dolorido [3]

Anexo D

PAINDETECT QUESTIONNAIRE

INICIAIS DO NOME PACIENTE:

Data:

Como você quantifica sua dor agora de zero a dez?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nenhuma  Máximo

Quantifique a sua dor mais forte de zero a dez nas últimas 04 semanas:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nenhuma  Máximo

Quantifique a média de zero a dez de todos os episódios de dor nas últimas 04 semanas:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nenhuma  Máximo

Por favor circule a principal área de dor no seu corpo:



Sua dor irradia para outra região do seu corpo?

Sim

Não

Se sim, indique na figura acima a direção para onde sua dor irradia

Circule a imagem que melhor descreve o curso de sua dor:



Dor persistente com poucas oscilações



Dor persistente com ataques de muita dor



Ataques de muita dor sem dor nos intervalos



Ataques de muita dor com dor nos intervalos

CIRCULE APENAS UMA ALTERNATIVA PARA CADA PERGUNTA ABAIXO:

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

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

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

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

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

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

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

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

Você sente frio ou calor nesta área dolorosa ocasionalmente?

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

Você sofre de uma dormência nesta área que você marcou?

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

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

Nunca muito pouco levemente moderadamente fortemente extremamente forte

Anexo E

Título da Pesquisa: DOR NEUROPÁTICA NOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Pesquisador Responsável: Fabricio Dias Antunes

CAAE: 46774515.0.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE