



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

VYNICIUS GOLTRAN SOBRAL PROPHETA

**DIAGNÓSTICO DE DOR NEUROPÁTICA EM PORTADORES DE DOENÇA
FALCIFORME**

ARACAJU

2017

VYNICIUS GOLTRAN SOBRAL PROPHETA

**DIAGNÓSTICO DE DOR NEUROPÁTICA EM PORTADORES DE DOENÇA
FALCIFORME**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como pré-requisito obrigatório para obtenção de título de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti

ARACAJU

2017

VYNICIUS GOLTRAN SOBRAL PROPHETA

**DIAGNÓSTICO DE DOR NEUROPÁTICA EM PORTADORES DE DOENÇA
FALCIFORME**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe
como pré-requisito obrigatório para obtenção de
título de bacharel em Medicina.

Vynicius Goltran Sobral Propheta
Graduando

Prof^ª. Dr^ª. Rosana Cipolotti
Orientadora

Aprovada em: ____/____/____

Prof^ª. Dr^ª Simone Santana Viana
Examinadora

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.

*“Portanto, quer comais, quer bebais ou façais
outra qualquer coisa, fazei tudo para a glória de
Deus.”*

(1 Coríntios 10:31)

*“Somos o que repetidamente fazemos. A
excelência, portanto, não é um feito, mas um
hábito.”*

(Aristóteles)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me abençoado e dado forças para que este trabalho fosse concluído.

À minha família e amigos, pela infalível confiança nos momentos difíceis durante a graduação.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti, pela amizade e disponibilidade durante toda a minha formação médica.

Ao meu coorientador, Prof. Msc. Fabrício Antunes, pelo apoio durante todas as etapas da 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

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

LISTA DE TABELAS

ARTIGO CIENTÍFICO

Tabela 1	Perfil Clínico dos Pacientes Portadores de Anemia Falciforme e Hemoglobinopatia SC avaliados para dor neuropática pela escala LANSS.....	64
Tabela 2	Comparação entre as proporções de alterações sensoriais identificadas pelo mini-exame físico da escala LANSS e a pontuação final correspondente ou não a dor neuropática.....	65

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Hemoglobinopatias.....	11
2.1.1 Doença falciforme.....	13
2.1.2 Hemoglobinopatia SS.....	16
2.1.2.1 Anemia falciforme.....	16
2.1.3 Hemoglobinopatia SC.....	18
2.1.4 Traço falciforme.....	19
2.2 Dor.....	19
2.2.1 Dor aguda.....	20
2.2.1.1 Dor aguda gerando dor crônica.....	20
2.2.2 Dor crônica.....	21
2.2.2.1 Dor nociceptiva.....	22
2.2.2.2 Dor neuropática.....	22
2.3 Referências.....	27
3. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO.....	39
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	52
5. TABELAS.....	64
6. APÊNDICES.....	66
7. ANEXOS.....	69

1. INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias, doenças genéticas muito frequentes na população humana, apresentam morbidade significativa em todo o mundo, o que as torna um problema de saúde pública. Destas, a doença falciforme (DF) é a mais prevalente no Brasil nas suas diversas formas existentes (DOVER; PLATT, 1998). Estes pacientes com DF enfrentam um desafio ao longo da vida que é o de conviver com a dor num sistema de saúde ainda extremamente limitado e incipiente em termos terapêuticos. Nesses pacientes, a dor pode ser incapacitante e está associada com a diminuição da qualidade de vida e do desenvolvimento neurológico (DARBARI *et al*, 2012; GLASS *et al*, 2013; PLATT *et al*, 1991; SMITH *et al*, 2008).

A dor é a complicação mais frequentemente associada e a principal responsável pelos atendimentos hospitalares na DF (DOVER; PLATT, 1998). A Associação Internacional para o Estudo da Dor (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). Os episódios dolorosos têm uma apresentação heterogênea refletindo interações genéticas, ambientais e até sociais. Essas experiências influenciam a resposta individual aos quadros álgicos (ADEGBOLA, 2011).

Apesar de ser um quadro preocupante e ao mesmo tempo bastante prevalente em portadores de DF, a dor ainda é aparentemente uma incógnita em termos terapêuticos (NOTTAGE *et al*, 2016). E isso advém de um mecanismo da etiologia da dor nos portadores de DF (intensidade, distribuição, cronicidade e padrão de dor) ainda mal compreendido; e até o momento pesquisadores têm mostrado apenas que está associada com fatores tais como genótipo, idade, e severidade da doença (MCCLISH *et al*, 2009; PLATT *et al*, 1991; SMITH *et al*, 2008). E assim vem a dificuldade de estabelecer um diagnóstico adequado, seja no tipo ou intensidade do quadro álgico e conseqüentemente um possível tratamento a ser escolhido. Logo, a dor crônica (DC) precisa de uma atenção bastante criteriosa nestes indivíduos portadores de quadros álgicos durante quase toda sua vida (NOTTAGE *et al*, 2016).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hemoglobinopatias

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, tem 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).

Embora mais de 700 hemoglobinas variantes tenham sido identificadas, apenas três (hemoglobinas S, C e E) atingem altas frequências (WEATHERALL; CLEGG, 2001; WILLIAMS; WEATHERALL, 2012). A Hemoglobina S (HbS) é resultado de uma mutação no gene da globina β , onde ocorre a substituição de ácido glutâmico pelo aminoácido valina, o que resulta numa alteração na estrutura da hemoglobina, sofrendo polimerização quando na forma desoxigenada com deformação e enrijecimento da membrana da hemácia, fenômeno denominado falcização. A hemoglobina C (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 β -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 β -talassemia é encontrada com maior frequência nos descendentes de europeus, principalmente aqueles oriundos da região do mediterrâneo, sendo mais encontrada nas

regiões Sul e Sudeste do Brasil (VALER; DODORICO; FERREIRA, 2012; VIVAS *et al*, 2006).

2.1.1 Doença falciforme

A expressão doença falciforme é usada para todos os diferentes genótipos que se manifestam com as características da síndrome falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Além do estado homozigótico, a Hb S pode combinar-se com outras hemoglobinas anormais gerando estados heterozigóticos compostos também sintomáticos como a hemoglobinopatia SC (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 polimerização da HbS é o evento primário na fisiopatologia da doença falciforme, resultando na distorção da forma do glóbulo vermelho e uma marcante diminuição da sua capacidade de deformação. As manifestações clínicas da doença falciforme refletem esta propensão das hemácias em assumir uma configuração em foice quando desoxigenadas, levando a encurtamento do tempo de vida destas células e tendência a vasoclusão, achado característico da doença (BUNN, 1997; WEATHERALL; CLEGG, 2001).

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 hemoglobina fetal (HbF) na hemoglobina do eritrócito, a qual reduz ativamente a concentração de HbS (BUNN, 1997; FORGET; BUNN, 2013).

Indivíduos com doença falciforme homozigotos para a HbS (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 eritrócitos 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 (NO), podem ser a força motriz por trás das complicações da doença falciforme. O NO é de fundamental importância no mecanismo de relaxamento da musculatura lisa vascular e consequente vasodilatação (ROTHER, 2005), portanto, a desregulação da homeostase desta molécula pode ser responsável por algumas das complicações da doença falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Anemia hemolítica varia em intensidade entre os genótipos de doença falciforme. É mais severa em pacientes com anemia falciforme (AF), menos severa em indivíduos

portadores de HbSC, e HbS β^+ -talassemia. Acredita-se que indivíduos com HbS α -talassemia e HbS β^0 - talassemia possuem quadros intermediários (STEINBERG, 2008).

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 (BALLAS *et al*, 1982), sendo a segunda maior causa de doença falciforme nas populações de origem étnica africana (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 aquelas do leste da Arábia Saudita e partes da Índia, onde há elevada frequência de α -talassemias e/ou produção de hemoglobina fetal na vida adulta (ambas as condições quando herdadas com a doença falciforme, tendem a resultar em quadros mais leves), 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 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 considerando a 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).

2.1.2 Hemoglobinopatia SS

2.1.2.1 Anemia falciforme

O termo anemia falciforme refere-se à forma mais comum de apresentação da doença falciforme, especificamente em indivíduos com doença falciforme homocigotos para a HbS, sendo a forma de manifestação clínica em 70% dos casos de doença falciforme nas populações de origem étnica africana (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A doença falciforme produz uma anemia hemolítica crônica compensada que pode ser pontuada com episódios de piora aguda. 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 α -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 hemoglobina A (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).

A maioria dos pacientes com anemia falciforme tem um grau moderado de anemia com hematócrito entre 20 e 30%; nível de hemoglobina de 8 a 10 g/dL; policromasia e reticulocitose, com contagem de reticulócitos entre 3 e 15% aproximadamente. 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).

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 na década de 1990 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). No Brasil, estudo realizado na mesma década de 1980 mostrou 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 tem 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, hidroxiuréia 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).

A hidroxiuréia, 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 e 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 reduziu a frequência de hospitalizações e a incidência de eventos dolorosos agudos, síndrome torácica aguda e transfusão sanguínea em mais de 40% (SWITZER *et al*, 2006). A diminuição da morbidade observada nos pacientes falcêmicos devido ao uso da hidroxiuréia 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; VOSKARIDOU *et al*, 2010; ZIMMERMAN *et al*, 2004).

2.1.3 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 (27 versus 17 dias) (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 acidentes vasculares cerebrais (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).

Foi encontrada 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).

2.1.4 Traço falciforme

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

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

2.2 Dor

Segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP) a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão (IASP *apud* KOPF; PATEL, 2010; MERSKEY; BOGDUK, 1994).

Para os pacientes portadores de doença falciforme (DF), a dor é a principal queixa que os leva aos serviços de assistência médica (YUSUF *et al*, 2010). A doença falciforme está associada a significativa morbidade e aumento da mortalidade, sobretudo naqueles pacientes com elevadas taxas de recorrência da dor (PLATT *et al*, 1991; PLATT *et al*, 1994). No entanto, os tipos de dor que esses pacientes experimentam e os seus mecanismos fisiopatológicos ainda não estão bem caracterizados (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014; EZENWA *et al*, 2016). Os padrões conhecidos de dor observados nos pacientes falciformes em geral, em especial nos pacientes homozigotos para HbS, incluem crises vasoclusivas recorrentes, dor persistente no período entre as crises, dor crônica, dor devido à terapia e dor devido às comorbidades (BALLAS; DARBARI, 2013).

2.2.1 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 aguda na DF 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).

2.2.2.1 Dor aguda gerando 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. Receptores químicos, mecânicos e térmicos, juntamente com leucócitos e

macrófagos determinam a intensidade, localização e duração dos eventos nocivos. Estímulos nocivos são transmitidos para o corno dorsal da medula, onde aminoácidos e peptídeos transmissores ativam neurônios de segunda ordem. Neurônios da medula espinhal então transmitem sinais para o cérebro. As ações resultantes dependentes do indivíduo envolvem processos sensório-discriminativos, afetivo-emocionais e modulatórios na tentativa de limitar ou parar o processo doloroso. 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 central, o que causa alodínia, hiperalgesia e hiperpatia que podem diminuir a funcionalidade. Essas alterações iniciam-se na periferia com *upregulation* de ciclo-oxigenase-2 e interleucina-1 sensibilizando neurônios de primeira ordem, que eventualmente sensibilizam neurônios de segunda ordem presentes na medula espinhal por ativação de canais N-metil-D-aspartato (NMDA) e sinalizando a micróglia para alterar a citoarquitetura neuronal (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010).

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).

2.2.2 Dor crônica

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 DF, 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/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).

2.2.2.1 Dor nociceptiva

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

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 apresentada seja diferente do habitual (SMITH; SCHERER, 2010).

2.2.2.2 Dor neuropática

Uma subclasse específica da dor crônica é a dor neuropática, que é definida pelo IASP como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (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). E acredita-se que 20% dos pacientes com DF apresentarão dor neuropática sendo mais prevalente em mulheres e pessoas mais velhas (BRANDOW *et al* 2015; BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014). Apesar da Comissão Conjunta Americana de Acreditação e Organização em Saúde ter reconhecido a falta de estudos no campo da dor e ter declarado os próximos dez anos, a partir de 2001 como "Década de Controle e Pesquisa da Dor", 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 (MAXIMO *et al*, 2016; PORPORATTI *et al*, 2013). A ativação das vias sensitivas nas crises álgicas pode servir como elemento iniciador da dor crônica neuropática, sendo que a isquemia causada pela vasoclusão pode levar à lesão do sistema nervoso periférico e à instalação de dor neuropática (PORPORATTI *et al*, 2013).

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 DF 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 a dor neuropática da doença falciforme seja diferente daquela que acomete a população geral (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014).

Ratos transgênicos expressando diversos níveis de hemoglobina S (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 classificação do tipo de dor de um paciente entre a dor do tipo nociceptiva ou neuropática nem sempre é clara, e pode não corresponder ao aspecto clínico apresentado. 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 *et al*, 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). Nos casos de dor aguda na DF, 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 *et al*, 1987; CHAMBERS *et al*, 1996; MCGRATH; FINLEY, 2000).

Na avaliação destes pacientes, exame clínico acurado, questionários de dor e técnicas diagnósticas (técnicas neurofisiológicas padronizadas, testes sensoriais quantitativos (QST), potencial evocado por laser, microneurografia e biópsia de pele) oferecem dados confiáveis sobre as vias somatossensoriais, e assim ajudam no diagnóstico e manejo dos pacientes com dor neuropática (ATTAL *et al*, 2008; CRUCCU *et al*, 2010; LA CESA *et al*, 2015). Embora nenhum teste específico possa descrever o tipo de dor que aflige o paciente, inclusive a dor

neuropática (ATTAL *et al*, 2008), 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 (LA CESA *et al*, 2015).

Para diagnosticar dor neuropática e distinguí-la da dor nociceptiva é útil analisar a qualidade exata das anormalidades somatossensoriais. Pacientes com dor neuropática quase sempre tem áreas de sensação anormal ou hipersensibilidade na área afetada. Esses sintomas positivos são agudos, espontâneos (não induzidos por estímulos), contínuos, em forma de parestesias (dormências, formigamento) ou semelhantes a choques elétricos. Nos pacientes com DF onde se encontra a presença de formigamento, queimação, alfinetadas ou pontadas e prurido há evidências de neuropatia (BALLAS; DARBARI, 2013). Sabe-se que muitos pacientes com dor neuropática apresentam também dor evocada, isto é, dor ocasionada por estímulos e hipersensibilidade (BARON; BINDER; WASNER, 2010). Dois tipos de hipersensibilidade podem ser distinguidas, a alodínia e hiperalgesia. A presença de alodínia (dor devido a estímulos que normalmente não provocam dor) e hiperalgesia (reação dolorosa aumentada a estímulos que normalmente causam dor) são características definidoras 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).

Descritores verbais como “dor, frio, quente, aguda, 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 DF. 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 DF (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. 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).

As escalas ou questionários de rastreamento tem sido desenvolvidos para estudos epidemiológicos e tem 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). Vários instrumentos validados estão disponíveis para avaliação da DN, como o *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4) (BOUHASSIRA *et al*, 2005). Uma ferramenta simples de triagem, com valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade elevados, é o *painDETECT* (FREYNHAGEN *et al*, 2006). Apesar de ter sido desenvolvido para detectar DN em pacientes com lombalgia, já foi validado em pacientes com DF e DN associada (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014). 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 *et al*, 2001). Outros questionários comumente usados são o *Neuropathic pain questionnaire* (NPQ), o *ID-Pain, painDETECT questionnaire* (PDQ) e o *Standardized Evaluate of Pain* (StEP) (BENNETT *et al*, 2007; CRUCCU *et al*, 2010; FREYNHAGEN *et al*, 2006). A menos que estas e outras escalas sejam validadas para doença falciforme, torna-

se difícil estabelecer um firme diagnóstico 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, que constituem uma sequência de vários subtestes que avaliam, de forma completa, o sistema condutor de estímulos nervosos, buscando detectar alterações em fibras responsáveis pela condução de estímulos táteis ou de fibras condutoras de dor a estímulos variados, sejam eles térmicos, químicos ou mecânicos (BAAD-HANSEN, 2008; JACOB *et al*, 2015; PIGG *et al*, 2010). Na DF, estes métodos têm sido pouco utilizados apesar de um recente estudo usando protocolo de QST com estímulo térmico e mecânico ter mostrado ser seguro neste grupo de pacientes, no sentido de não provocar crises álgicas (EZENWA *et al*, 2016).

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

Sugere-se que a maioria dos pacientes com DF e uso de opióides a longo prazo possa ter seu tratamento de controle álgico modificado para medicamentos não-opióides (exceto no momento de crise álgica intensa não responsiva a outros tratamentos) (OKPALA *et al*, 2002; ZOHEIRY *et al*, 2016). Medicamentos opióides são apenas um único componente da gestão abrangente de dor crônica em pacientes com DF, 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 DF 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 DF 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 que não estejam continuamente debilitados pela dor. (ZOHEIRY *et al*, 2016).

As dificuldades diagnósticas para distinguir a dor crônica e neuropática 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).

2.3 REFERÊNCIAS

ADEGBOLA, Maxine. Genomics and pain research in sickle cell disease: an explanation of heterogeneity?. **ISRN nursing**, v. 2011, 2011.

ALBAYRAK, Ilknur *et al*. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Therapy to Dorsal Root Ganglion Adding to TENS and Exercise for Persistent Pain after Total Knee Arthroplasty. **Journal of Knee Surgery**, 2016.

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

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

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

BAAD-HANSEN, Lene. Atypical odontalgia—pathophysiology and clinical management. **Journal of oral rehabilitation**, v. 35, n. 1, p. 1-11, 2008.

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

BAIN, Barbara J. Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. **Blood reviews**, v. 25, n. 5, 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, Samir K. Current issues in sickle cell pain and its management. **Hematology**, v. 2007, n. 1, p. 97-105, 2007.

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

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

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

BARRETO, Felipe José Nascimento; CIPOLOTTI, Rosana. Depressive symptoms in children and adolescents with sickle cell anemia. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 4, p. 277-283, 2011.

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

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

BENNETT, Michael. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. **Pain**, v. 92, n. 1, p. 147-157, 2001.

BEYAZ, Serbüent Gökhan *et al.* Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. **Chinese medical journal**, v. 129, n. 1, p. 66, 2016.

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

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

BRANDOW, Amanda M. *et al.* The Use of Neuropathic Pain Drugs in Children with Sickle Cell Disease is Associated with Older Age, Female Gender and Longer Length of Hospital Stay. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 37, n. 1, p. 10, 2015.

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

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

BRITTENHAM, Gary M.; SCHECHTER, Alan N.; NOGUCHI, Constance Tom. 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. Franklin *et al.* Molecular and cellular pathogenesis of hemoglobin SC disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 79, n. 23, p. 7527-7531, 1982.

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

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

CAMPBELL, Claudia M. *et al.* An Evaluation of Central Sensitization in Patients With Sickle Cell Disease. **The Journal of Pain**, v. 17, n. 5, p. 617-627, 2016.

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

CHAMBERS, Christine T. *et al.* Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. **Pain**, v. 68, n. 2, p. 307-313, 1996.

CHAPARRO, Luis Enrique *et al.* Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. **The Cochrane Library**, 2012.

CHARACHE, Samuel *et al.* Hydroxyurea and Sickle Cell Anemia Clinical Utility of a Myelosuppressive" Switching" Agent. **Medicine**, v. 75, n. 6, p. 300-326, 1996.

CRUCCU, Giorgio *et al.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. **European Journal of Neurology**, v. 17, n. 8, p. 1010-1018, 2010.

DARBARI, Deepika S. *et al.* Markers of severe vaso-occlusive painful episode frequency in children and adolescents with sickle cell anemia. **The Journal of pediatrics**, v. 160, n. 2, p. 286-290, 2012.

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

DOVER, G. J.; PLATT, O. S. Sickle cell disease. **Hematology in infancy and childhood**, v. 1, p. 762-811, 1998.

DWORKIN, Robert H. *et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. **Pain**, v. 132, n. 3, p. 237-251, 2007.

EDWARDS, Robert R.; FILLINGIM, Roger B. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. **The Journal of Pain**, v. 2, n. 6, p. 307-317, 2001.

EMBURY, Stephen 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, Miriam O. *et al.* Safety and utility of quantitative sensory testing among adults with sickle cell disease: Indicators of neuropathic pain?. **Pain practice: the official journal of World Institute of Pain**, v. 16, n. 3, p. 282-293, 2016.

FELIU, Miriam H. *et al.* Opioid management and dependency among adult patients with sickle cell disease. **Hemoglobin**, v. 35, n. 5-6, p. 485-494, 2011.

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

FRAGA, Byanka P. *et al.* Signs and symptoms of temporomandibular dysfunction in fibromyalgic patients. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 23, n. 2, p. 615-618, 2012.

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

GLASS, Penny *et al.* Neurodevelopmental deficits among infants and toddlers with sickle cell disease. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 34, n. 6, p. 399-405, 2013.

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

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

HALDANE, J. B. S. Disease and evolution. **Current Science**, v. 63, n. 9, p. 599-604, 1992.

HANKINS, Jane S. *et al.* Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. **Blood**, v. 106, n. 7, p. 2269-2275, 2005.

HEBBEL, Robert P.; MILLER, Wesley J. Phagocytosis of sickle erythrocytes: immunologic and oxidative determinants of hemolytic anemia. **Blood**, v. 64, n. 3, p. 733-741, 1984.

JACOB, Eufemia *et al.* Sensory and thermal quantitative testing in children with sickle cell disease. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 37, n. 3, p. 185-189, 2015.

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

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

KOHLI, Divyanshoo 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, Elisabeth. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. **Significance**, v. 5, n. 11, p. 12, 2011.

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

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

KOSHY M., ENTSUAH R., KORANDA A., *et al.* Leg ulcers in patients with sickle cell disease. **Blood**, v. 74, p. 1403-1408, 1989.

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

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

MAXIMO, Claudia *et al.* Amputations in Sickle Cell Disease: Case Series and Literature Review. **Hemoglobin**, v. 40, n. 3, p. 150-155, 2016.

MCCLISH, Donna K. *et al.* Pain site frequency and location in sickle cell disease: the PiSCES project. **PAIN**, v. 145, n. 1, p. 246-251, 2009.

MCCURDY, PAUL 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, Patrick T.; NERO, Alecia C.; WARE, Russell 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. **A dor na infância. São Paulo: Nestlé**, p. 14-22, 2000.

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

MILNER, Paul 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, Robert E.; WANG, Zaijie Jim; WILKIE, Diana J. Presence of neuropathic pain as an underlying mechanism for pain associated with cold weather in patients with sickle cell disease. **Medical hypotheses**, v. 77, n. 4, p. 491-493, 2011.

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

NAIK, Rakhi P.; HAYWOOD JR, Carlton. 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.

NOTTAGE, Kerri A. *et al.* Addressing challenges of clinical trials in acute pain: The Pain Management of Vaso-occlusive Crisis in Children and Young Adults with Sickle Cell Disease Study. **Clinical Trials**, p. 1-8, 2016.

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

States, 2010. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 63, n. 49, p. 1155-8, 2014.

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

OKPALA, Iheanyi; TAWIL, Adel. Management of pain in sickle-cell disease. **Journal of the royal society of medicine**, v. 95, n. 9, p. 456-458, 2002.

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

ROTHER, Russell 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.

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

SARAF, Santosh 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.

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

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

SHERWOOD, Judith 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, Karina Renata; YAMAGUCHI, Miriam Ueda. Os benefícios da inclusão das hemoglobinopatias na triagem neonatal. **Arq. ciências saúde UNIPAR**, v. 11, n. 1, 2007.

SILVA, Roberto B.; RAMALHO, Antonio 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.

SMITH, Wally R. *et al.* Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. **Annals of internal medicine**, v. 148, n. 2, p. 94-101, 2008.

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

STEINBERG, Martin H. *et al.* Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **Jama**, v. 289, n. 13, p. 1645-1651, 2003.

STEINBERG, Martin H. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **The Scientific World Journal**, v. 8, p. 1295-1324, 2008.

SWITZER, Jeffrey A. *et al.* Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 501-512, 2006.

TEIXEIRA, Pedro Miguel dos Santos. Hemoglobinopatias: clínica, diagnóstico e terapêutica. 2014. Dissertação de Mestrado. Universidade de Coimbra.

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

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

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

VALER, TSP *et al.* Hemoglobinopatias: prevalência em doadores de sangue. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, p. 27-34, 2012.

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

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

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

VOSKARIDOU, Ersi *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.

WANG, Kelun *et al.* Painful conditioning stimuli of the craniofacial region evokes diffuse noxious inhibitory controls in men and women. **Journal of orofacial pain**, v. 24, n. 3, 2010.

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. Stewart *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, Diana J. *et al.* Patient-reported outcomes: descriptors of nociceptive and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, v. 102, n. 1, p. 18-27, 2010.

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

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

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

ZIMMERMAN, Sherri 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, Nivan *et al.* Characterization of Chronic Pain and Opioid Usage in Adult Sickle Cell Disease Patients Referred to a Comprehensive Pain. **Pain Medicine**, p. pnw046, 2016.

3. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO

Revista: The Clinical Journal of Pain

The Clinical Journal of Pain Online Submission and Review System

3.1 Instructions for authors

The Clinical Journal of Pain publishes original articles in the following forms: *Clinical investigations*: Present results of original clinical research. *Case reports*: **Case reports will no longer be accepted for publication in *Clinical Journal of Pain* and thus no submission for case reports will be accepted as of June 13, 2013.** *Reviews*: Comprehensive surveys covering a broad area. They consolidate old ideas and may suggest new ones. They must provide a critique of the literature. *Special articles*: On subjects not easily classified above (e.g., articles on history, education, demography, ethics, socioeconomics, etc.). *Letters to the editor*: These may offer criticism of published material, but must be objective, constructive, and educational. A few references, a small table, or relevant illustrations may be used.

3.1.1 Ethical/Legal Considerations

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract or preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Lippincott Williams & Wilkins. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the Journal, its editors, or the publisher. **All manuscripts must be submitted on-line through the journal's Web site at <http://cjp.edmgr.com>.** See submission instructions under "On-line manuscript submission."

3.1.1.1 Patient anonymity and informed consent

It is the author's responsibility to ensure that a patient's anonymity be carefully protected and to verify that any experimental investigation with human subjects reported in

the manuscript was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all the authors are affiliated. Authors should mask patients 'eyes and remove patients' names from figures unless they obtain written consent from the patients and submit written consent with the manuscript.

3.1.1.2 Conflicts of interest

Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading “Conflicts of Interest and Source of Funding:”. For example:

Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker’s bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

3.1.1.3 Copyright

In addition, each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (www.icmje.org/update.html).

A copy of the form is made available to the submitting author within the Editorial Manager submission process. Co-authors will automatically receive an Email with instructions on completing the form upon submission.

3.1.2 Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The Copyright Transfer Agreement provides the mechanism.

3.1.2.1 Permissions

Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source. Any permissions fees that might be required by the copyright owner are the responsibility of the authors requesting use of the borrowed material, not the responsibility of Lippincott Williams & Wilkins.

3.2 MANUSCRIPT SUBMISSION

On-line manuscript submission: All manuscripts must be submitted on-line through the Web site: <http://cjp.edmgr.com>. **First-time users:** Please click the Register button from the menu and enter the requested information. On successful registration, you will be sent an e-mail indicating your user name and password. Print a copy of this information for future reference. *Note:* If you have received an e-mail from us with an assigned user ID and password, or if you are a repeat user, do not register again. Just log in. Once you have an assigned ID and password, you do not have to re-register, even if your status changes (that is, author, reviewer, or editor). You can change your username/password at any time by clicking “Update My Information” at the top of any page in Editorial Manager. **Authors:** Please click the log-in button from the menu at the top of the page and log into the system as an Author. Submit your manuscript according to the author instructions. You will be able to track the progress of your manuscript through the system. If you experience any problems, please contact the Managing Editor, Julie Porter: JuliePorter529@gmail.com or 303-870-6334 (phone).

3.2.1 Preparation of Manuscript

3.2.1.1 Cover Letter

With your manuscript, please submit a brief cover letter describing your manuscript and provide the names and e-mail addresses of 3-4 suggested reviewers. These should be people who are knowledgeable of the topic of the manuscript and who will not have a conflict of interest serving as reviewers. The Editors may or may not enlist these suggested reviewers.

Manuscripts that do not adhere to the following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review.

3.2.1.2 General format

Submit manuscripts in English as a Word file. Double space all copy, including legends, footnotes, tables, and references.

3.2.1.3 Title page

Include on the title page (a) complete manuscript title; (b) authors' full names, highest academic degrees, and affiliations; (c) name and address for correspondence, including fax number, telephone number, and e-mail address; (d) address for reprints if different from that of corresponding author; and (e) sources of support that require acknowledgment.

The title page must also include disclosure of funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).

3.2.1.4 Structured abstract and key words

Limit the abstract to 250 words. Do not cite references in the abstract. Limit the use of abbreviations and acronyms. Use the following subheads: Objectives, Methods, Results, and Discussion. List three to five key words.

3.2.1.5 Text

Organize the manuscript into four main headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. Define abbreviations at first mention in text and in each table and figure. If a brand name is cited, supply the manufacturer's name and address (city

and state/country). Acknowledge all forms of support, including pharmaceutical and industry support, in an Acknowledgments paragraph.

The Clinical Journal of Pain does not have a required number of words for the text. Please treat your subject thoroughly but not excessively. Perusing several back issues to familiarize yourself with typical accepted article length is recommended.

3.2.1.6 Abbreviations

For a list of standard abbreviations, consult the *Council of Biology Editors Style Guide* (available from the Council of Science Editors, 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD 20814) or other standard sources. Write out the full term for each abbreviation at its first use unless it is a standard unit of measure.

3.2.1.7 References

The authors are responsible for the accuracy of the references. References should be cited by number in order of citation in the text. Key the references (double-spaced) at the end of the manuscript, in numbered order. Cite unpublished data, such as papers submitted but not yet accepted for publication or personal communications, in parentheses in the text (H. E. Marman, M.D., unpublished data, February, 1997). If there are more than three authors, name only the first three authors and then use *et al.* Refer to the *List of Journals Indexed in Index Medicus* for abbreviations of journal names, or access the list at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>. Sample references are given below:

A) Journal article

1. Prager J, Jacobs M, Johnson KJ. Evaluation of patients for implantable pain modalities: medical and behavioral assessment. *Clin J Pain* 2001;17:206-214.

B) Book chapter

2. Todd VR. Visual information analysis: frame of reference for visual perception. In: Kramer P, Hinojosa J, eds. *Frames of reference for pediatric occupational therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:205-256.

C) Entire book

3. Kellman RM, Marentette LJ. *Atlas of craniomaxillofacial fixation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

D) Software

4. *Epi Info* [computer program]. Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

E) Online journals

5. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* [serial online]. January 1988;71:22-37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990.

F) Database

6. CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996. Updated March 29, 1996.

G) World Wide Web

7. Gostin LO. Drug use and HIV/AIDS [*JAMA HIV/AIDS Web site*]. June 1, 1996. Available at: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Accessed June 26, 1997.

3.2.1.8 Figures

A) Creating Digital Artwork

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
3. Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

B) Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital artwork:

- Artwork should be saved as TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files. High resolution PDF files are also acceptable.
- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If created in an MS Office program, send the native (DOC, PPT, XLS) file.
- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

Remember:

- Cite figures consecutively in your manuscript.
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and enter figure numbers consecutively in the Description field when uploading the files.

3.2.1.9 Figure legends:

Legends must be submitted for all figures. They should be brief and specific, and they should appear on a separate manuscript page after the references. Use scale markers in the image for electron micrographs, and indicate the type of stain used.

3.2.1.10 Color figures:

The journal accepts for publication color figures that will enhance an article. Authors who submit color figures will receive an estimate of the cost for color reproduction. If they decide not to pay for color reproduction, they can request that the figures be converted to black and white at no charge.

3.2.1.11 Tables:

Cite tables consecutively in the text, and number them in that order. Key each on a separate sheet, and include the table title, appropriate column heads, and explanatory legends (including definitions of any abbreviations used). Do not embed tables within the body of the manuscript. They should be self-explanatory and should supplement, rather than duplicate, the material in the text.

3.2.2 Supplemental Digital Content

3.2.2.1 Supplemental Digital Content (SDC)

Authors may submit SDC via Editorial Manager to LWW journals that enhance their article's text to be considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. If an article with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by LWW staff, they will be presented digitally as submitted. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

3.2.2.2 SDC Call-outs

Supplemental Digital Content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article.

Example:

We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.

3.2.2.3 List of Supplemental Digital Content

A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by our production staff and not be published.

Example:

Supplemental Digital Content 1.wmv

3.2.2.4 SDC File Requirements

All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

3.2.2.5 Style

Pattern manuscript style after the *American Medical Association Manual of Style* (9th edition), *Stedman's Medical Dictionary* (27th edition) and *Merriam Webster's Collegiate Dictionary* (10th edition) should be used as standard references. Refer to drugs and therapeutic agents by their accepted generic or chemical names, and do not abbreviate them. Use code numbers only when a generic name is not yet available. In that case, supply the chemical name and a figure giving the chemical structure of the drug. Capitalize the trade names of drugs and place them in parentheses after the generic names. To comply with trademark law, include the name and location (city and state in USA; city and country outside USA) of the manufacturer of any drug, supply, or equipment mentioned in the manuscript. Use the metric system to express units of measure and degrees Celsius to express temperatures, and use SI units rather than conventional units.

The editorial office will acknowledge receipt of your manuscript and will give you a manuscript number for reference. Address all inquiries regarding manuscripts not yet accepted or published to the Journal's editorial office: JuliePorter529@gmail.com.

3.2.3 Open access

LWW's hybrid open access option is offered to authors whose articles have been accepted for publication. With this choice, articles are made freely available online immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the

point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. The article processing charge for The Clinical Journal of Pain is \$2,700. The article processing charge for authors funded by the Research Councils UK (RCUK) is \$3,375. The publication fee is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by credit card by the author, funding agency or institution. Payment must be received in full for the article to be published open access.

3.2.3.1 Authors retain copyright

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant LWW a license to publish the article and identify itself as the original publisher.

3.2.3.2 Creative Commons license

Articles opting for open access will be freely available to read, download and share from the time of publication. Articles are published under the terms of the Creative Commons License Attribution-NonCommercial No Derivative 3.0 which allows readers to disseminate and reuse the article, as well as share and reuse of the scientific material. It does not permit commercial exploitation or the creation of derivative works without specific permission. To view a copy of this license visit: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0>.

3.2.3.3 Compliance with NIH, RCUK, Wellcome Trust and other research funding agency accessibility requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW identifies to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and transmits the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism. LWW

ensures that authors can fully comply with the public access requirements of major funding bodies worldwide. Additionally, all authors who choose the open access option will have their final published article deposited into PubMed Central.

RCUK and Wellcome funded authors can choose to publish their paper as open access with the payment of an article process charge (gold route), or opt for their accepted manuscript to be deposited (green route) into PMC with an embargo.

With both the gold and green open access options, the author will continue to sign the Copyright Transfer Agreement (CTA) as it provides the mechanism for LWW to ensure that the author is fully compliant with the requirements. After signature of the CTA, the author will then sign a License to Publish where they will then own the copyright. Those authors who wish to publish their article via the gold route will be able to publish under the terms of the Attribution 3.0 (CCBY) License. To view of a copy of this license visit: <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>. Those authors who wish to publish their article via the green route will be able to publish under the rights of the Attribution Non-commercial 3.0 (CCBY NC) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/>).

It is the responsibility of the author to inform the Editorial Office and/or LWW that they have RCUK funding. LWW will not be held responsible for retroactive deposits to PMC if the author has not completed the proper forms.

3.2.4 After Acceptance

3.2.4.1 Page proofs and corrections

Corresponding authors will receive electronic page proofs to check the copyedited and typeset article before publication. Portable document format (PDF) files of the typeset pages and support documents e.g., reprint order form) will be sent to the corresponding author by e-mail. Complete instructions will be provided with the e-mail for downloading and printing the files and for faxing the corrected pages to the publisher. Those authors without an e-mail address will receive traditional page proofs. It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Changes that have been made to conform to journal style will stand if they do not alter the authors' meaning. Only the most critical changes to the accuracy of the content will be made. Changes that are stylistic or are a reworking of previously accepted material will be disallowed. The publisher reserves the right to deny any changes

that do not affect the accuracy of the content. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Proofs must be checked carefully and corrections faxed within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the cover letter accompanying the page proofs.

Electronic files should be submitted in a standard word processing format; Microsoft Word (or Corel WordPerfect) is preferred. Although conversions can be made from other word processing formats, the vagaries of the conversion process may introduce errors. Do not submit ASCII text files. Do not use automatic numbering or footnotes for references. The Journal does not assume responsibility for errors in the conversion of customized software, newly released software, and special characters. Authors preparing manuscripts on Macintosh computers should not use the Fast Save option.

3.2.4.2 Reprints

Authors will receive a reprint order form and a price list with the page proofs. Reprint requests should be faxed with the corrected proofs, if possible. Reprints are normally shipped 6 to 8 weeks after publication of the issue in which the item appears. Contact the Reprint Department, Lippincott Williams & Wilkins, 351 W. Camden Street, Baltimore, MD 21201; Fax: 410.528.4434; E-mail: reprints@lww.com with any questions.

3.2.4.3 Publisher's contact

Fax corrected page proofs, reprint order forms, and any other related material to Journal Production Editor, **The Clinical Journal of Pain**, 443-451-8199.

3.2.5 Manuscript Checklist (before submission)

- Cover letter with 3-4 suggested reviewers
- Title page
- Abstract
- References double-spaced in Journal style
- Corresponding author designated (in cover letter and on title page)
- E-mail address of corresponding author included in cover letter and on title page

- Permission to reproduce copyrighted materials or signed patient consent forms
- Acknowledgments listed for grants and technical support
- Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer form signed by each author
- High-quality files of electronic art

4. ARTIGO CIENTÍFICO

DOR NEUROPÁTICA EM PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME: UM ESTUDO
TRANSVERSAL AVALIANDO ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS

NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A CROSS-
SECTIONAL STUDY ASSESSING TEENS AND YOUNG ADULTS

Fabricio Dias Antunes¹ (autor correspondente): briciodias26@gmail.com

Endereço permanente: Av. Claudio Batista, s/n, Aracaju-Sergipe-Brazil

Vynicius Goltran Sobral Propheta¹: vytran1@hotmail.com

Endereço permanente: Rua Mato Grosso, 1396, Aracaju-Sergipe-Brazil

Rosana Cipolotti¹: rosanaci@yahoo.com

Endereço permanente: Av. Beira Mar, 2016, apto 402, Aracaju-Sergipe-Brazil

¹Universidade Federal de Sergipe-Brasil

DOR NEUROPÁTICA EM PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME: UM ESTUDO TRANSVERSAL AVALIANDO ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS

RESUMO

Objetivos – Condições de dor crônica são pouco estudadas e podem ser subestimadas na doença falciforme (DF). O objetivo desse estudo foi identificar a ocorrência e características de dor neuropática (DN) em pacientes com DF. **Métodos** – Uma amostra de 56 pacientes foi selecionada de um total de 554 pacientes submetidos aos critérios de inclusão abaixo entre 2015 e 2016. A escala *LANSS* foi usada para detectar DN. Os grupos com e sem DN foram comparados por sexo, idade, uso de hidroxiureia e alterações sensoriais através dos testes Qui-quadrado, exato de Fisher, ANOVA e Kruskal-Wallis. **Resultados** – A média de idade foi de 20,6 anos (DP±4,6), 51,8% dos pacientes foram do sexo masculino, e 14 pacientes (25%) sofriam de DN. Mais comumente, a dor foi relatada em área inferior da coluna (53,6%). A idade foi positivamente relacionada a DN: a média de idade nos grupos com DN foi de 22,7 anos (DP±4,1) e no grupo sem DN foi de 19,8 anos (DP±4,5), $p<0,05$. **Discussão** – Taxas superiores de DN ocorreram em pacientes com idade igual ou superior a 19 anos, quando comparado com adolescentes ($p<0,01$). Houve associação positiva entre DN e uso de hidroxiureia ($p<0,05$). Uma associação foi encontrada entre DN e alterações neurológicas sensitivas ($p<0,01$). Portanto, o rastreamento para DN pode resultar em um diagnóstico mais rápido e efetivo.

DESCRITORES: Anemia, Doença falciforme; Dor Neuropática; Percepção da Dor; Dor Lombar; Hidroxiureia.

INTRODUÇÃO

Dor é a complicação mais frequentemente associada às formas sintomáticas da Doença Falciforme (DF) [1]. Episódios de dor aguda em portadores de DF ocorrem em intensidade variável, com média de um a três por ano, com resolução espontânea após um intervalo variável [2,3].

Eventualmente a síndrome dolorosa pode não estar diretamente relacionada à lesão tecidual, manifestando-se como uma sensação contínua e persistente (três a seis meses), associada a hiperalgesia e alodínia, decorrente de mecanismos de sensibilização nervosa central ou periférica [4]. A dor crônica (DC) no portador de DF, além de elevar os custos do tratamento, acrescenta morbidade a um paciente já bastante afetado por intercorrências clínicas muitas vezes frequentes e graves. Alterações neurológicas ou psiquiátricas como distúrbios do sono, depressão e ansiedade podem estar presentes entre os portadores de DC [5].

A dor neuropática (DN) é definida como consequência direta de um dano ao sistema somatossensorial [6]. Estima-se a prevalência da DN em 7 a 8% na população geral na Europa [7-8]. Estudo anterior identificou que 20% dos portadores de DF apresentam DN, sendo mais prevalente em mulheres e pessoas com idade mais elevada [9]. Os mecanismos neurobiológicos que desencadeiam DN ainda são pouco conhecidos, bem como a velocidade de instalação e as melhores estratégias para sua avaliação, o que representa um grande problema na prática clínica [10]. A ativação das vias sensitivas nas crises algícas pode servir como elemento iniciador, sendo que a isquemia causada pela vasclusão pode levar à lesão do sistema nervoso periférico e à instalação de DN [10]. Pacientes com DF também podem vivenciar episódios dolorosos caracterizados por componentes neuropáticos e nociceptivos simultaneamente, configurando-se nesse caso a dor mista, que ocorre devido a um quadro inflamatório associado a lesão nervosa em região próxima [10].

O diagnóstico é seguramente a parte mais difícil no atendimento de pacientes com dor de qualquer tipo, e é somente através do diagnóstico apropriado que um tratamento eficaz pode ser selecionado e instituído [11,12]. Utilizam-se três métodos de avaliação para dor aguda, que são também aplicados aos pacientes com DF: autoavaliação (escala facial, escala visual analógica e diários), observação do comportamento e avaliação dos parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, respiração, temperatura) [13-17].

Vários instrumentos validados estão disponíveis para avaliação da DN, como o DN4 clássico, que contém dez itens: os sete primeiros, chamados entrevista-DN4, avaliam

características sensoriais e os três itens restantes são sinais detectados ao exame físico (hipoestesia ao toque, hipoestesia à picada de agulha e alodinia). Cada item positivo no DN4 corresponde a um ponto. O ponto de corte para DN é 4 [18]. Uma ferramenta simples de triagem, com valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade elevados, é o *painDETECT* [19]. A aplicação leva cerca de cinco minutos e refere-se às últimas quatro semanas [19]. Apesar de ter sido desenvolvido para detectar DN em pacientes com lombalgia, já foi validado em pacientes com DF e DN associada [9]. O questionário *painDETECT* permite pontuação total entre zero e 38 (≥ 19 =DN, 13-18=DN provável, ≤ 12 =ausência de DN) [9,17].

A 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 [20]. É composta de cinco itens sobre sintomas e dois itens de exame clínico, em que a partir de um ponto de corte de 12 (de um total possível de 24) indica DN. Os dois itens de exame clínico incluem avaliação de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LEA) [20].

Assim, o objetivo deste estudo foi identificar a ocorrência e as características da DN nos portadores de DF.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo paciente ou pelo responsável legal nos casos de menores de idade.

Os pacientes foram recrutados em serviço ambulatorial universitário, que é referência regional para tratamento de DF. Os pacientes atendidos são provenientes em sua maioria do estado de Sergipe, além de municípios dos estados da Bahia e Alagoas. Os três estados localizam-se na região nordeste do Brasil, têm fronteiras com o Oceano Atlântico e foram portas de entrada utilizadas durante os três séculos de tráfico de escravos no Brasil. Os pacientes são tratados de maneira padronizada, de acordo com os protocolos nacionais e internacionais para utilização de medicamentos sintomáticos, indicação de transfusões de hemácias, hidroxiuréia e terapia quelante de ferro.

Trata-se de um estudo transversal conduzido entre julho de 2015 e março 2016, que avaliou pacientes com DF sintomática confirmada por eletroforese de hemoglobina. Todos os pacientes tinham idade igual ou superior a 14 anos e não haviam sofrido crises de dor nos

últimos 30 dias. O limite de idade decorre de não haver na literatura questionários de triagem para DN em indivíduos com idade inferior a 14 anos. A ausência de crises dolorosas é importante para que não haja confusão diagnóstica entre casos agudos e crônicos.

A escala LANSS foi o instrumento utilizado neste estudo para detecção de DN, pois trata-se de uma ferramenta de fácil aplicação além de conter mini-exame físico complementar que auxilia o avaliador no diagnóstico de DN (20). Dados clínicos e laboratoriais foram extraídos do prontuário do paciente e durante a entrevista antes de responder o questionário. Os dados coletados incluíam nome, endereço, idade, sexo, número e data de crises álgicas intensas no último mês, hemograma e contagem de reticulócitos (obtidos durante os três meses que antecederam a avaliação, na ausência de sintomas agudos), medicamentos utilizados, história de depressão, local de maior intensidade da dor.

O exame clínico (denominado no formulário da escala LANSS de “mini-exame físico”) foi aplicado durante uma consulta de rotina, na ausência de qualquer sintoma agudo, associado ou não à DF. Esse exame físico é simples e inclui duas respostas. Uma é o toque leve com algodão sobre a área não dolorida e, a seguir, ao toque da área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas em ambos os lados a alodinia está ausente e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo “picada” ou “latejante”) forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente. A outra resposta é o limiar de sensação ao estímulo da agulha (LEA) que se procede pela comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 ml – sem a parte interna – suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não doloridas. Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo, “nenhuma sensação” ou “somente sensação de toque” (LEA aumentado) ou “dor muito intensa” (LEA diminuído), isso significa que há um LEA alterado. Caso a sensação de agulhada não seja percebida em nenhuma área, deve-se conectar a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repetir a manobra.

Escores superiores a 11 obtidos com a aplicação da escala LANSS definem evidência de DN. Teste Qui-quadrado ou exato de Fisher foram aplicados para comparar os grupos com e sem DN em função das variáveis: adolescentes (14 a 19 anos) *versus* adultos (20 a 32 anos), sexo (masculino *versus* feminino e uso de hidroxiuréia (sim *versus* não). Valores médios de idade, hemoglobina e reticulócitos foram comparados nos grupos com e sem DN através dos testes ANOVA ou Kruskal-Wallis, considerando-se significativos os valores de $p < 0,05$.

Todas as análises foram realizadas pelo *software* de estatística *Epi InfoTM* versão 7.1.3.10⁷.

RESULTADOS

A população estudada corresponde a 554 indivíduos portadores de DF sintomática (HbSS e HbSC). Destes, a partir dos critérios de inclusão, foi obtida uma amostra sequencial de 56 pacientes. Todos responderam de forma adequada a LANSS e não houve recusa na participação. A média de idade média foi de 20,6 anos (DP=4,5; intervalo 14 – 32) e 51,8% eram do sexo masculino. O restante dos dados demográficos, eventos clínicos e parâmetros laboratoriais encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil Clínico dos Pacientes Portadores de Anemia Falciforme e Hemoglobinopatia SC avaliados para dor neuropática pela escala LANSS.

VARIÁVEIS	PACIENTES (n=56)	
Média de idade em anos ± DP (intervalo)	20,6 ± 4,5 (14-32)	
Média de idade nos com DN	22,7 ± 4,1 (14-29)	<i>p=0,02</i>
Média de idade nos sem DN	19,8 ± 4,5 (14-32)	
DN por grupos de idade		
Adolescentes (14-19 anos)	7,1%	<i>p=0,0004</i>
Adultos (20-32 anos)	92,9 %	
Sexo masculino	51,8%	<i>p=0,2</i>
Uso de Hidroxiuréia	44,6%	
Uso de Hidroxiuréia nos com DN	71,4%	<i>p=0,02</i>
Uso de Hidroxiuréia nos sem DN	28,6%	
Média dos valores hematimétricos (desvio-padrão)		
Hemoglobina (g/dL)	9,3 (1,6)	
Reticulócitos (%)	8,5 (4,3)	
Auto-relato de depressão	1 (1,8%)	
Tratamento para dor crônica	0	

DP: desvio-padrão. DN: dor neuropática. N: número total de pacientes.

Todos os pacientes relataram presença de dor leve no último mês, abordada no próprio domicílio com medicamentos analgésicos não opioides de administração oral conforme

protocolo do serviço, porém negaram crises álgicas de caráter incapacitante ou que os levassem a utilização de analgésicos opioides e/ou internação hospitalar nesse período. As localizações mais frequentes de dor, em ordem decrescente, foram: região dorsal/lombar (53,6%), abdome (12,5%), quadril (8,9%), pernas (8,9%), cabeça (7,1%), pés (3,6%), articulações (3,6%) e braços (1,8%).

Foram detectados 14 pacientes (25%) com evidência de DN. Idade correlacionou-se positivamente com DN, com taxas maiores entre adultos em relação aos adolescentes (92,9 *versus* 7,1%; $p=0,0004$; teste exato de Fisher). As médias de idade, quando comparadas em relação à presença ou ausência de DN, também foram significativamente superior no primeiro grupo, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$; teste de Kruskal-Wallis). Não houve diferença significativa entre os sexos em relação à presença ou ausência de dor neuropática ($p=0,2$; teste Qui-quadrado).

Observou-se associação entre uso de hidroxiuréia e presença de DN (71,4 *versus* 28,6%; $p=0,02$; teste de Fisher). Não houve diferença significativa entre as médias de hemoglobina ou de reticulócitos em relação à presença de DN. Observou-se associação entre presença de alterações sensoriais identificadas através do mini-exame físico da escala de LANSS e pontuação final correspondente a DN ($p=0,0002$; teste exato de Fisher; Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre as proporções de alterações sensoriais identificadas pelo mini-exame físico da escala LANSS e a pontuação final correspondente ou não a dor neuropática.

ALTERAÇÕES SENSORIAIS PELO MINI-EXAME FÍSICO	PONTUAÇÃO FINAL CORRESPONDENTE A DOR NEUROPÁTICA		
	Não	Sim	Total
Não	27	1	28
%	96,43%	3,57%	100%
Sim	15	13	28
%	53,57%	46,43%	100%
Total	42	14	56
%	75,00%	25,00%	100%

LANSS: Avaliação de Sintomas e Sinais em Dor Neuropática ou *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*.

DISCUSSÃO

Este estudo identificou a ocorrência de dor neuropática em 25% dos pacientes com DF, avaliados através da escala LANSS em condições de estabilidade clínica, na ausência de dor aguda ou de uso de medicação analgésica. Essa proporção é superior aos 8% encontrados em um estudo sobre DN em pacientes sem DF através do mesmo instrumento [21], e bem maior que a prevalência de DN na população geral sem doença crônica, identificada através do DN4, que foi de 7% [7]. Por outro lado, em um estudo com portadores de DF utilizando o *painDETECT*, 40% dos pacientes apresentaram escore compatível com DN, valor superior ao observado no presente estudo [9]. Apesar de DN não ser considerada frequente em pacientes com DF, observou-se na amostra estudada a proporção de 1:4, tendo os pacientes sido avaliados em condições de estabilidade clínica.

Observou-se que o grupo de pacientes com DN apresentou média de idade mais elevada, sendo assim a proporção de DN mais elevada entre os adultos, quando comparada com o grupo de adolescentes. Esse achado está de acordo com estudos anteriores [9; 21]. Destaca-se aí o papel da dor aguda recorrente entre os portadores de DF, desencadeando dor crônica à medida que se dá o envelhecimento. Tal fenômeno ainda não tem fisiopatologia esclarecida [22] pois, apesar desses achados sugestivos de relação entre dor aguda e DN, muitos aspectos ainda permanecem desconhecidos.

Não foi encontrada associação entre DN e sexo no presente estudo, o que não condiz com achados de estudo anterior, o qual relaciona significativamente sexo feminino com presença de dor neuropática na DF, apesar dessa relação não ter explicação na literatura até o momento [9].

A proporção de pacientes em uso de hidroxiuréia foi significativamente maior no grupo com DN. O protocolo utilizado no Brasil para indicação de hidroxiureia para pacientes com DF inclui crises álgicas frequentes. Assim, essa associação pode refletir a intensidade e frequência de crises dolorosas como critério de indicação de hidroxiureia, e não necessariamente uma relação causa-efeito da hidroxiuréia e DN [7;9]. Além disso, o presente estudo apresenta resultados transversais, modelo que não contempla identificação de relações de causalidade.

Portadores de DF referem a dor como seu sintoma mais frequente e o que provoca maior incômodo [1;3]. O tratamento dos episódios álgicos não sofre alterações substanciais há décadas, e baseia-se no alívio dos eventos agudos, sem utilização de estratégias de abordagem

da dor DC. Neste estudo, nenhum dos 14 diagnosticados com DN (25%) fazia uso de qualquer medicamento ou outra medida para abordá-la, observação semelhante a outro estudo brasileiro. [23], e que contraria as recomendações atuais para abordagem de DN [24]. O presente estudo apresenta algumas fragilidades. A detecção de possíveis sintomas depressivos associados foi feita através do auto-relato do paciente, não tendo sido utilizado qualquer tipo de questionário diagnóstico para transtornos psiquiátricos, o que pode justificar o relato de sintomas depressivos em somente um paciente, resultado bastante diverso do observado em estudo anterior do mesmo grupo de pesquisa e realizado na mesma população, em amostra diferente, utilizando ferramenta de uso psiquiátrico específica (34,2%) [25]. Ressalte-se que nenhum dos pacientes referiu utilizar qualquer medicamento antidepressivo, sugerindo possível subdiagnóstico de depressão nos portadores de DF. Além disso, não foi possível avaliar DN em crianças devido à ausência na literatura de instrumentos validados para utilização em indivíduos com menos de 14 anos.

O mini-exame físico da LANSS tem o objetivo de complementar o restante do questionário para estabelecer evidências de DN, mas é fato que a investigação neurológica completa com um exame físico minucioso é fundamental [19]. Mesmo assim, observou-se que indivíduos com evidência de DN apresentam mais frequentemente alteração no mini-exame físico do que aqueles sem DN. Esses dados são compatíveis com estudo prévio que indica que alterações sensoriais realmente acompanham os portadores DF com DN [26]. Esses achados reforçam a real necessidade de um exame físico a ser aplicado juntamente com os questionários, a fim de evitar possíveis subdiagnósticos.

Foi possível identificar 25% de pacientes com DN entre portadores de HbSS e HbSC através da escala LANSS, sendo mais frequentemente afetados os adultos e os usuários de hidroxiureia. Investigação sensorial através de exame físico dirigido aumenta a capacidade de identificação dos portadores de DN mesmo na ausência de anamnese sugestiva. Nenhum dos pacientes identificados fazia qualquer tipo de tratamento para DN. Para que se tenha um tratamento adequado o diagnóstico correto é fundamental. O uso de ferramentas simples de triagem, como o questionário utilizado neste estudo, pode aprimorar o diagnóstico, além de aferir os resultados das intervenções terapêuticas e de permitir comparabilidade entre resultados obtidos em diferentes populações.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir nenhum interesse financeiro concorrente.

REFERÊNCIAS

1. Dover GJ, Platt OS. Sickle cell disease. In: Nathan DG, Orkin SH. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 5th ed.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1998:762-95.
2. Adegbola M. Genomics and Pain Research in Sickle Cell Disease: An explanation of heterogeneity? *ISRN Nurs* 2011; 2011:1-6.
3. Wang K. Painful conditioning stimuli of the craniofacial region evokes diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *J Orofac Pain* 2010; 24:255-61.
4. Tostes MA, Braga JA, Len CA. Abordagem da crise dolorosa em crianças portadoras de doença falciforme. *Revista de Ciências Médicas* 2009;18:47-55.
5. Ballas S. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:97-105.
6. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, *et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635.
7. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, *et al.* Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-387.
8. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, *et al.* The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7:281-9.
9. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:512-517.
10. Porporatti AL, Conti PCR. Avaliação de Pacientes com Odontalgia Atípica perante Teste Sensorial Quantitativo (QST) e Teste de Controle de Modulação da Dor (CPM). 2013. Masters dissertation, Universidade de São Paulo.

11. Platt O, Thorington BD, Brambilla DJ, *et al.* Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11-16.
12. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, *et al.* Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989;74:1403-1408.
13. Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 1987; 28:395-410.
14. Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, *et al.* Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. *Pain* 1996; 68:307-313.
15. McGrath PJ, Finley GA. A Medição da dor. In: *A dor na infância*. Anais Nestlé, 2000; 59:14-22.
16. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, *et al.* Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008;138:343-353.
17. Cruccu G, Sommer C, Anand P, *et al.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010-1018.
18. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29-36.
19. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, *et al.* *painDETECT*: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-1920.
20. Bennett MI. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147-157.

21. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, *et al.* The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7:281–289.
22. Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2001;2:307–317.
23. Wilkie DJ, 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. *J Natl Med Assoc* 2010;102:18–27.
24. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, *et al.* Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD008943.
25. Barreto FJN, Cipolotti R. Depressive symptoms in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Psiquiatr* 2011;60:277-83.
26. Brandow AM, Stucky CL, Hillery CA, *et al.* Patients with sickle cell disease have increased sensitivity to cold and heat. *Am J Hematol* 2013;88:37–43.

5. TABELAS

Tabela 1. Perfil Clínico dos Pacientes Portadores de Anemia Falciforme e Hemoglobinopatia SC avaliados para dor neuropática pela escala LANSS.

VARIÁVEIS	PACIENTES (n=56)	
Média de idade em anos ± DP (intervalo)	20,6 ± 4,5 (14-32)	
Média de idade nos com DN	22,7 ± 4,1 (14-29)	<i>p=0,02</i>
Média de idade nos sem DN	19,8 ± 4,5 (14-32)	
DN por grupos de idade		
Adolescentes (14-19 anos)	7,1%	<i>p=0,0004</i>
Adultos (20-32 anos)	92,9 %	
Sexo masculino	51,8%	<i>p=0,2</i>
Uso de Hidroxiuréia	44,6%	
Uso de Hidroxiuréia nos com DN	71,4%	<i>p=0,02</i>
Uso de Hidroxiuréia nos sem DN	28,6%	
Média dos valores hematimétricos (desvio-padrão)		
Hemoglobina (g/dL)	9,3 (1,6)	
Reticulócitos (%)	8,5 (4,3)	
Auto-relato de depressão	1 (1,8%)	
Tratamento para dor crônica	0	

DP: desvio-padrão. DN: dor neuropática. N: número total de pacientes.

Tabela 2. Comparação entre as proporções de alterações sensoriais identificadas pelo mini-exame físico da escala LANSS e a pontuação final correspondente ou não a dor neuropática.

ALTERAÇÕES SENSORIAIS PELO MINI-EXAME FÍSICO	PONTUAÇÃO FINAL CORRESPONDENTE A DOR NEUROPÁTICA		
	Não	Sim	Total
Não	27	1	28
%	96,43%	3,57%	100%
Sim	15	13	28
%	53,57%	46,43%	100%
Total	42	14	56
%	75,00%	25,00%	100%

LANSS: Avaliação de Sintomas e Sinais em Dor Neuropática ou *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*.

6. APÊNDICES

6.1 Apêndice A

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

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

I – Dados sobre a pesquisa científica

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

Pesquisador: Fabricio Dias Antunes

Orientador: Prof. PhD Rosana Cipolotti

II – Termo de Consentimento

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

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

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

IV – Consentimento pós-esclarecido

Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador, e, tendo entendido o que me foi explicado, consinto a referida pesquisa.

Aracaju / SE, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Pesquisador

10.2 Apêndice B

Título da Pesquisa: DOR NEUROPÁTICA NOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Pesquisador Responsável: Fabricio Dias Antunes

CAAE: 46774515.0.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

10.3 Apêndice C

QUESTIONÁRIOS 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

7. ANEXOS

7.1 Anexo A

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]

11.2 Anexo B (Artigo submetido à revista *The Clinical Journal of Pain*)

From: The Clinical Journal of Pain <em@editorialmanager.com>
Date: sex, 2 de dez de 2016 às 12:08
Subject: A manuscript number has been assigned to your CJP submission
To: Fabricio Dias Antunes <briciodias26@gmail.com>

Dec 02, 2016

Dear Dr. Antunes,

Your submission entitled "NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY ASSESSING TEENS AND YOUNG ADULTS" has been assigned the following manuscript number: CJP-D-16-00492.