



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

HULEMAR ANDRADE VASCONCELOS

**DOR NEUROPÁTICA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO
TRANSVERSAL AVALIANDO ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS**

ARACAJU

2017

HULEMAR ANDRADE VASCONCELOS

**DOR NEUROPÁTICA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO
TRANSVERSAL AVALIANDO ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS**

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

Orientador: Prof. Ms. Fabrício Dias Antunes

ARACAJU

2017

HULEMAR ANDRADE VASCONCELOS

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

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

HULEMAR ANDRADE VASCONCELOS

Graduando

Prof. Ms. Fabrício Dias Antunes

Orientador

Aprovada em: ____/____/____

Prof^a. Dr^a

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.

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

(Aristóteles)

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
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 homozigotos para a HbS
N ou n	Número total de pacientes
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
p ou P	Nível de significância estatística
PDQ	<i>painDETECT Questionnaire</i>
QSTs	Testes sensoriais quantitativos

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.....	63
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.....	64

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.....	20
2.2.1 Dor aguda.....	21
2.2.1.1 Dor aguda gerando dor crônica.....	21
2.2.2 Dor crônica.....	22
2.2.2.1 Dor nociceptiva.....	23
2.2.2.2 Dor neuropática.....	24
2.3 Referências.....	29
3. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO.....	42
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	60
5. APÊNDICES.....	69

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é um termo guarda-chuva que abrange um grupo de anemias hemolíticas hereditárias ou hemoglobinopatias, caracterizada pela predominância de hemoglobina S (Hb S). Esta é uma das doenças genéticas mais comuns no mundo, o que a torna um problema de saúde pública. A DF é a mais prevalente no Brasil, motivo pelo qual foi incluída no Programa Nacional de Avaliação Neonatal do Ministério da Saúde (DOVER; PLATT, 1998; SIGNORELLI *et al*, 2012). Pacientes com DF enfrentam um desafio ao longo da vida que é o de conviver com a dor num sistema de saúde limitado e incipiente em termos terapêuticos. A saúde e a sobrevivência de crianças com DF melhoraram consideravelmente com o advento do rastreio do recém-nascido, profilaxia da penicilina, imunização pneumocócica e educação sobre complicações da doença (WARE *et al*, 2017). 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 dano real ou potencial 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).

A dor ainda é aparentemente uma incógnita em termos terapêuticos para pacientes com DF (NOTTAGE *et al*, 2016). Haja vista a etiologia da dor nos portadores de DF (intensidade, distribuição, cronicidade e padrão de dor) é ainda mal compreendida, 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). Por isso 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 são grupo de desordens hereditárias relacionadas à síntese das cadeias globulínicas da hemoglobina (Hb). Elas são patologias com síntese reduzida ou total ausência de uma das subunidades de globina (síndromes talassêmicas) quanto às desordens em que há a produção de uma das subunidades de globina estruturalmente anormal (hemoglobinas variantes) e consequentemente uma molécula de hemoglobina estruturalmente anômala. Entretanto, dentro destes dois grupos, as cadeias globulínicas alfa e beta (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 as 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 renda baixa a média (LONGO, 2017). 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 que podem existir 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; LONGO, 2017). Há também a 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) são mais frequentes (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 de-soxigenada 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).

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).

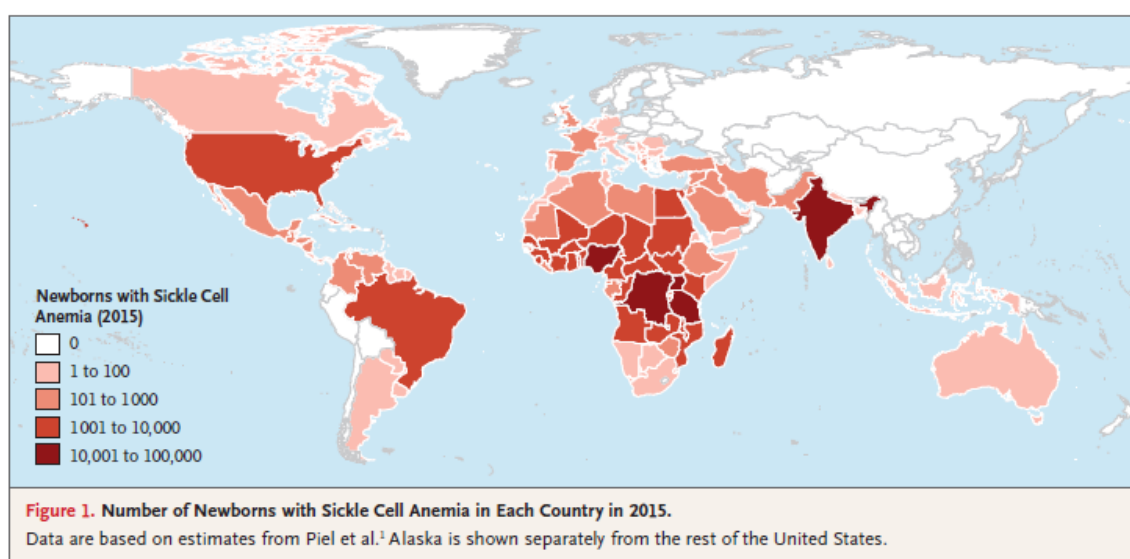
O diagnóstico das hemoglobinopatias na prática de rotina envolve contagem de hemácias com índices dos eritrócitos e testes de análise da hemoglobina como a eletroforese de hemoglobinas e/ou cromatografia (KOHNE, 2011).

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 DF é um problema de saúde global crescente. Estimativas sugerem que todos os anos nascem aproximadamente 300 mil crianças com anemia falciforme (AF), e que este número poderia aumentar para 400 mil até 2050 (PIEL, 2017).

A doença tem alta prevalência em grandes áreas da África Subsaariana, Oriente Médio e Índia. A grande maioria dos nascimentos ocorrem em três países: Nigéria, República Democrática do Congo, e Índia (Fig. 1).(PIEL *et al*, 2017)



Fonte: PIEL *et al*, 2017

A DF é uma doença multissistêmica causada por uma única mutação genética. Quase todos os órgãos do corpo podem ser afetados. Caracterizado pela presença de eritrócitos anormais danificados pela HbS, gerando estados heterozigóticos compostos também sintomáticos como a hemoglobinopatia SC (HbSC), hemoglobinopatia SD-Punjab (HbSD-Punjab), hemoglobinopatia Sβ-talassemia (HbSβ-talassemia) além de outras formas raras e muito raras de apresentação (BAIN, 2011; LONGO, 2017).

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, levando a manifestações clínicas com encurtamento do tempo de vida destas células, anemia

hemolítica e tendência a vasoclusão, um achado característico da doença. (BRITTENHAM; SCHECHTER; NOGUCHI, 1985; WEATHERALL; CLEGG, 2001; LONGO, 2017). (ALAYASH-2017)

A hemólise é uma característica fundamental da AF que contribui para sua fisiopatologia e variabilidade fenotípica. A hemólise intravascular pode prejudicar a biodisponibilidade do óxido nítrico e causar estresse oxidativo, alterando o equilíbrio redox e ampliando processos fisiológicos que governam o fluxo sanguíneo, hemostasia, inflamação e angiogênese. Essas respostas patológicas promovem a vasoconstrição regional e posterior remodelação dos vasos sanguíneos. Assim, a hemólise intravascular representa um mecanismo intrínseco na DF (KATO, 2017).

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 DF 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% (FORGET; BUNN, 2013; KOHNE, 2011).

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

As manifestações da DF são movidas por: vasoclusão com isquemia-reperusão e anemia hemolítica. (CAMPBELL *et al*, 2016). A oclusão vascular leva a isquemia, seguida de restauração do fluxo sanguíneo, o qual promove injúria tecidual mediada pela reperusão. Esses ciclos de isquemia-reperusão 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. A isquemia leva a episódios de dor aguda. (BELCHER *et al*, 2003; KAUL; HEBBEL, 2000; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Um segundo processo fisiopatológico na DF é a anemia hemolítica, também causada pela polimerização da hemoglobina (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007). A 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 30% da hemólise total de alguns pacientes e a desregulação do óxido nítrico (NO) pode ser responsável pelo fenômeno da hemólise. (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; KATO, 2017).

Anemia hemolítica varia em intensidade entre os genótipos de doença falciforme. É mais severa em pacientes com 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).

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

Por razões ainda não totalmente compreendidas, existe uma grande variabilidade na severidade da 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 DF, tendem a resultar em quadros mais leves), ainda há elevada morbidade (WEATHERALL; CLEGG, 2001).

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; LONGO, 2017). Tais complicações estão associadas à qualidade de vida mórbida e limitada, mas a disfunção renal e a doença cardiopulmonar são as mais letais, sendo responsáveis por 45% das mortes em um grande estudo retrospectivo de adultos com DF (WARE *et al*, 2017).

O diagnóstico de DF é relativamente simples, uma vez que a hemoglobina é abundante no sangue, e inúmeras técnicas podem identificar HbS e hemoglobinas variantes. A eletroforese que separa as hemoglobinas anormais das normais é a técnica mais comum (WARE *et al*, 2017). Tipicamente, essa análise qualitativa é uma técnica de baixo custo e amplamente disponível 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 DF 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

A AF é a forma mais comum de apresentação da DF, especificamente em indivíduos com DF homozigotos para a HbS, sendo a forma de manifestação clínica em 70% dos casos de DF nas populações de origem étnica africana (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A ativação das células endoteliais vasculares (um componente crítico das respostas microvasculares) desempenha um papel significativo no desenvolvimento das crises vaso-clônicas características da doença. A lesão de reperfusão por isquemia é caracterizada por cessação intermitente (e restauração) do fluxo sanguíneo. Esses eventos isquêmicos contribuem coletivamente para o estresse oxidativo envolvido na patogênese da AF (ALAYASH *et al*, 2017).

A DF produz uma anemia hemolítica crônica compensada, que pode ter seu quadro piorado por comorbidades tais como 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 AF 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. (STEINBERG, 2008).

A maioria dos pacientes com AF 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 DF como colelitíase, vasculopatia, úlceras de membros inferiores, priapismo e hipertensão pulmonar (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007; PEGELOW *et al*, 1997; LONGO, 2017).

A história natural da AF não tratada tem morbimortalidade elevada. (MCGANN; NERO; WARE, 2013). Estudo realizado na década de 1990 em população norte-americana mostrou uma expectativa de vida 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).

A 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 AF 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, 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; têm melhorado substancialmente a vida de crianças com AF (MCGANN; NERO; WARE, 2013; LONGO *et al*, 2017). 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).

Muitas pesquisas concentraram-se na prevenção de crise vaso-oclusiva com o uso de agentes indutores de Fe, principalmente hidroxiuréia, com excelentes resultados (NOTTAGE *et al*, 2016). A hidroxycarbamida (hidroxiuréia) é o único medicamento aprovado pelo FDA para uso em AF (ALAYASH *et al*, 2017). A hidroxiuréia, uma droga com ação antitumoral, aumenta a produção de HbF em pacientes com AF e atualmente é utilizada para tratar manifestações severas da DF, incluindo crises dolorosas frequentes, história de síndrome torácica aguda e outros eventos vasocclusivos graves e outros sintomas severos de anemia (CHARACHE *et al*, 1996; KAVANAGH *et al*, 2011; PLATT *et al*, 1984, LONGO *et al*, 2017). A hidroxiuréia, presumivelmente, aumenta a expressão de HbF atuando sobre a enzima ribonucleótido redutase, o que conseqüentemente perturba a subsequente parada do ciclo celular em fase S (ALAYASH *et al*, 2017). Estudos mostram que adultos com AF 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 AF (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 ocorre 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 AF (BALLAS *et al*, 1982), ela está associada a 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 leves (com hematócrito < 28%) (WEST *et al*, 1992). Essa diferença para a AF ocorre devido à sobrevivência maior das hemácias dos portadores de HbSC quando comparadas aos pacientes homozigotos 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), e uma expectativa de vida de aproximadamente duas décadas a mais que os pacientes com HbSS, sendo esta de 60 e 68 anos para homens e mulheres, respectivamente (PLATT *et al*, 1994; BALLAS *et al*, 2016).

2.1.4 Traço falciforme

É a condição em que o indivíduo herda um gene anormal para célula falciforme de um dos pais (HbS) e um gene normal que codifica HbA do outro genitor, 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

Estudos terapêuticos de dor aguda na DF são um desafio por uma série de razões. Primeiro, as crises são episódicas e imprevisíveis, portanto, a crise de dor vaso-oclusiva, é a principal causa de hospitalizações. Infelizmente, a dor é abordada inadequadamente na maioria das configurações clínicas e as atuais estratégias de tratamento são insatisfatórias (NOTTAGE *et al*, 2016)

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 DF, a dor é a principal queixa que os leva aos serviços de assistência médica (YUSUF *et al*, 2010). A DF 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). Pouco esforço tem-se dirigido a investigar o manejo da dor em adultos. A dor tem componentes nociceptivos e neuropáticos. Alodinia e hiperalgesia são sintomas comumente experimentados por pacientes com DF e são características definidoras de neuropatologia (NOTTAGE *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 uma 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).

Uma nova droga, a l-glutamina, foi submetida à aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) para um tratamento oral a fim de reduzir a frequência de dor aguda e internações em pacientes com DF. Também, um relatório recente sobre um estudo multicêntrico, em fase 2, randomizado, controlado com placebo, e duplo-cego, mostrou que um anticorpo monoclonal que inibe a P-selectina 92 reduziu a frequência de dor aguda em adultos com DF (PIEL *et al*, 2017). Esses são tratamentos futuros que prometem um melhor controle da dor e uma melhor qualidade de vida.

2.2.2.1 Dor aguda gerando dor crônica

A transição entre dor aguda e dor crônica ocorre fisiopatológica e histopatologicamente de maneira discreta. 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 sensorio-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; BAKSHI *et al*, 2017). 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). As fontes de dor crônica na DF incluem infarto ósseo, necrose avascular das articulações, dor nas costas da protrusão do disco em corpos vertebrais, úlceras nas pernas e osteomielites crônicas (WARE *et al*, 2017). 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 em grande parte 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). Os fatores que contribuem para esta transição da dor episódica para a dor crônica em DF não foram elucidados por completo, embora, como em outras condições de dor

crônica, essa transição provavelmente seja facilitada por uma combinação de fatores biológicos, fatores psicológicos, sociais e genéticos (BAKSHI *et al*, 2017).

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). A sensibilização central é definida como um aumento na capacidade de resposta dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central à sua entrada aferente normal ou secundária (BAKSHI *et al*, 2017).

Os episódios de dor ou crise álgica entre os pacientes com DF, é tipicamente considerada nociceptiva e relacionada à vaso-oclusão (EZENWA *et al*, 2016), 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 DF 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).

Foi relatado que a dor do tipo nociceptiva é predominantemente relatada nas duas primeiras décadas de vida. Os fenômenos neuropáticos podem ser adicionados a partir da terceira década ou ocasionalmente mais cedo em jovens que sofrem constantes e intensos episódios de dor, devido à extensa exibição de estímulos negativos nociceptivos que levam a sensibilização central causando dor crônica com possíveis características neuropáticas (SIGNORELLI *et al*, 2012).

2.2.2.2 Dor neuropática

A dor neuropática é um tipo de dor crônica 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). 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 consequentemente 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).

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 DF também podem vivenciar episódios dolorosos caracterizados por componentes neuropáticos e nociceptivos simultaneamente, configurando-se neste caso a dor mista, que ocorre devido a um quadro inflamatório associado a uma lesão nervosa em região próxima (PORPORATTI *et al*, 2013).

O diagnóstico é 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). Um estudo multicêntrico demonstrou que a identificação e a compreensão das combinações da localização, intensidade e qualidade da dor em DF podem ajudar no seu tratamento (SIGNORELLI *et al*, 2012).

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 (BALLAS; DARBARI, 2013). Nos pacientes com DF, a dor neuropática geralmente é descrita como entorpecida, formigante, lancinante, espontânea, de tiro ou paroxística na natureza associada a uma sensação de pinos e agulhas, alfinetadas ou pontadas e/ou prurido (BALLAS *et al*, 2017). 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 sugerem que os pacientes com DF 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 DF. 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 DF sofrem episódios recorrentes de dor devido à vasoclusão ao longo de suas vidas, levando-os a diversas hospitalizações e que tais experiências dolorosas carecem de suficiente caracterização (WILKIE *et al*, 2010).

A investigação deve ser iniciada coletando-se histórico médico detalhado, incluindo a duração e as características da dor (intensidade, mudanças de padrão ao longo do tempo, tipos de sensações), fatores precipitantes, relação com outros sintomas e resposta a tratamentos instituídos. Esta etapa revela se há elementos na dor que estejam de acordo com os critérios diagnósticos de 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 foram desenvolvidos para estudos epidemiológicos e 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). Adultos com DF foram capazes de usar ferramentas de auto-relato (LANSS) para discriminar dor neuropática com base na intensidade média da dor. 40% dos indivíduos relataram escores LANSS indicativos de dor neuropática (EZENWA *et al*, 2016). 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; EZENWA *et al*, 2016).

Uma revisão sistemática com 37 estudos avaliou as propriedades de medição (por exemplo, validade de critério e Confiabilidade) dos questionários de dor neuropática. A maioria dos estudos recrutou participantes de clínicas de dor. A versão original do DN4 (francês) e Neuropath Pain Questionnaire (Inglês) teve o maior número de propriedades de medição satisfatórias. O ID Pain (Inglês) demonstrou testes de hipóteses satisfatórios e confiabilidade, mas todas as outras propriedades testadas foram insatisfatórias. O LANSS (Inglês) não foi satisfatório para todas as propriedades, exceto a especificidade. O PainDETECT (Inglês) demonstrou testes de hipóteses satisfatórios e validade de critério. Assim, a revisão sistemática concluiu que o DN4 e o NPQ foram mais adequados para uso clínico. Contudo, estes questionários de triagem não devem substituir uma avaliação clínica completa. (MATHIESON, 2015).

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 algicas (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 algico modificado para medicamentos não-opióides (exceto no momento de crise algica intensa não responsiva a outros tratamentos) (OKPALA *et al*, 2002; ZOHEIRY *et al*, 2016). Medicamentos opióides são apenas um único componente do manejo 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 DF, 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.

ALAYASH, Abdu I. Oxidative pathways in the sickle cell and beyond. **Blood Cells, Molecules and Diseases**, 2017.

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. From Individualized Treatment of Sickle Cell Pain to Precision Medicine: A 40-Year Journey. **J Clin Med Res**. 2016;8(5):357-360, 2016.

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. *et al.* Sickle cell pain: a critical reappraisal. **Blood Journal**, vol. 120, n. 18, 2012.

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.

BAKSHI, Nitya *et al.* Psychological Characteristics and Pain Frequency Are Associated with Experimental Pain Sensitivity in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease. **Journal of Pain**, 2017.

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.

KATO, Gregory J.; GLADWIN, Mark T.; STEINBERG, Martin H. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. **The Journal of clinical investigation**. Vol. 127, p. 750-760, 2017.

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.

LONGO, Dan L. *et al.* Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, 376:1561-73, 2017.

MATHIESON, Stephanie *et al.* Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. **Journal of Clinical Epidemiology**. vol. 68, p. 957-966, 2015.

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.

PIEL, Frédéric B. *et al.* Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, 376:1561-73, 2017.

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. Sick 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.* Sick cell anemia patients have low erythropoietin levels for their degree of anemia. **Blood**, v. 67, n. 1, p. 46-49, 1986.

SIGNORELLI, Andreza A. F. *et al.* Pain measurement as part of primary healthcare of adult patients with sickle cell disease. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2013;35(4):272-7, 2012.

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.

WARE, Russell E *et al.* Sickle cell disease. **The lancet**, S0140-6736(17)30193-9, 2017

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

WEST, M. 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

Annals of Hematology

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

ISSN: 0939-5555 (print version)

ISSN: 1432-0584 (electronic version)

Instructions for Authors

GENERAL INFORMATION

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

- EditorialManager

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

TYPES OF PAPERS

Annals of Hematology welcomes Review Articles, Original Articles, and Letters to the Editor.

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

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or

explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

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

Online Submission

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

TITLE PAGE

Title Page

The title page should include:

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

Abstract

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

Keywords

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

TEXT

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.

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

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

- LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

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

Footnotes

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

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

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

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

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

SCIENTIFIC STYLE

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).

- Nomenclature: Insofar as possible, authors should use systematic names similar to those used by Chemical Abstract Service or IUPAC.
- Genus and species names should be in italics.
- Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.
- Please use the standard mathematical notation for formulae, symbols, etc.:
 Italic for single letters that denote mathematical constants, variables, and unknown quantities
 Roman/upright for numerals, operators, and punctuation, and commonly defined functions or abbreviations, e.g., cos, det, e or exp, lim, log, max, min, sin, tan, d (for derivative)
 Bold for vectors, tensors, and matrices.

REFERENCES

Citation

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

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

Reference list

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

The entries in the list should be numbered consecutively.

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

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

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

- Article by DOI

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

- Book

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

- Book chapter

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

- Online document

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

- Dissertation

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

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

- ISSN.org LTWA

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

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

- EndNote style (zip, 2 kB)

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

TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

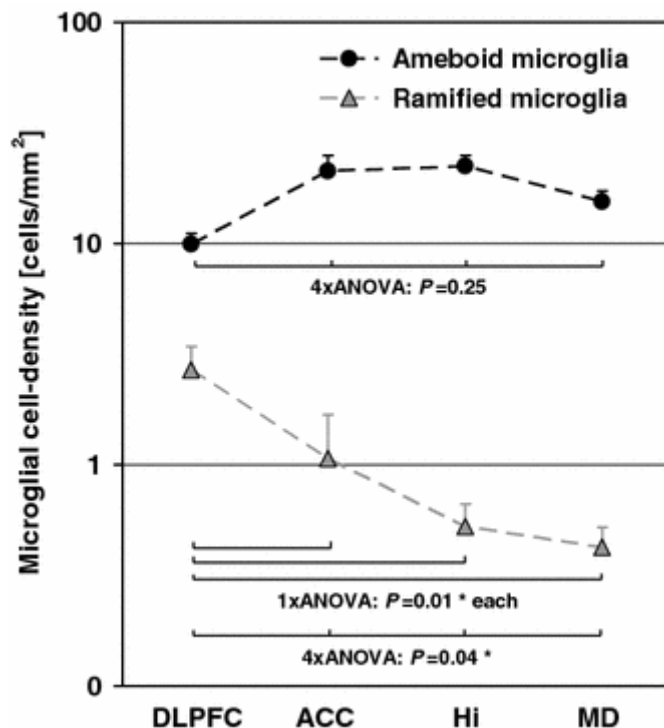
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES

Electronic Figure Submission

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

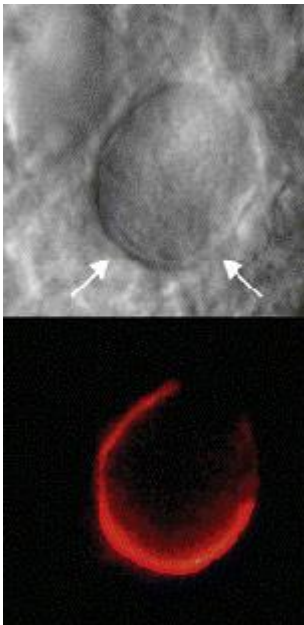
Line Art



- Definition: Black and white graphic with no shading.

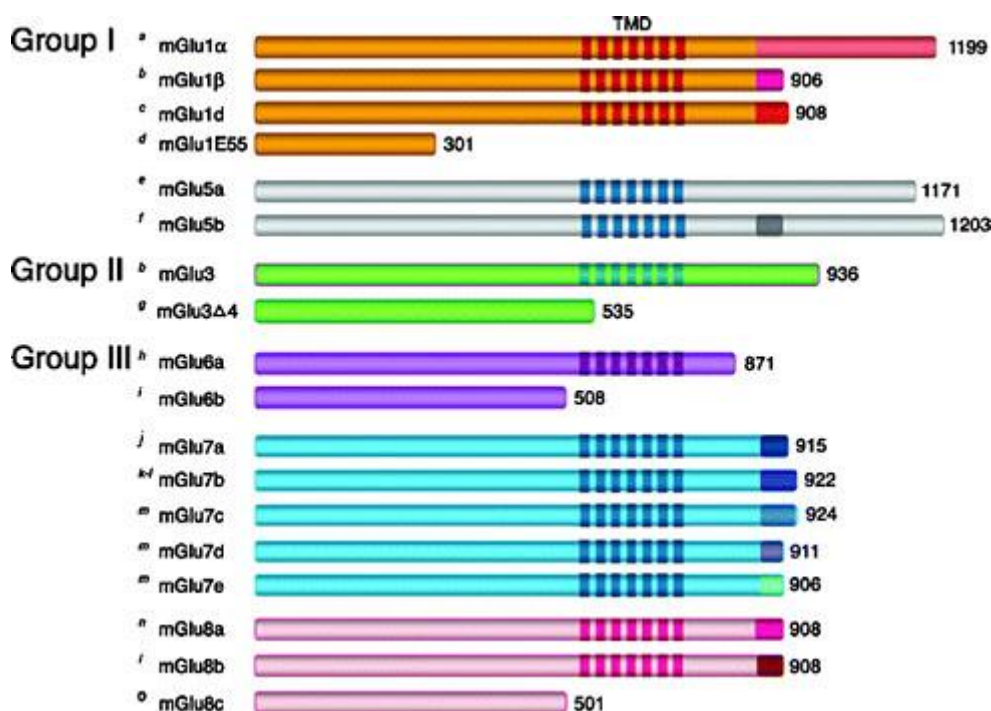
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art



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

Combination Art



- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

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

Figure Lettering

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

- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

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

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

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

Permissions

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

Accessibility

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

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

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

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

Submission

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

Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3

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

Text and Presentations

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

Spreadsheets

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

Specialized Formats

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

Collecting Multiple Files

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

Numbering

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

Captions

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

Processing of supplementary files

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

Accessibility

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

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

ETHICAL RESPONSIBILITIES OF AUTHORS

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

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

- The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling (“self-plagiarism”).
- A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. “salami-publishing”).
- No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author’s own (“plagiarism”). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.

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

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

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

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

- The author's institution may be informed.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

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

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

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

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

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

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

DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

- here:

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

See below examples of disclosures:

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

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

If no conflict exists, the authors should state:

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

RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS AND/OR ANIMALS

1) Statement of human rights

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

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

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

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

For retrospective studies, please add the following sentence:

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

2) Statement on the welfare of animals

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

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

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

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

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

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

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

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

INFORMED CONSENT

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

The following statement should be included:

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

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

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

ENGLISH LANGUAGE EDITING

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

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

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

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

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Ann Hematol
DOI 10.1007/s00277-017-2984-z



ORIGINAL ARTICLE

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

Fabricio Dias Antunes¹ · Vynicius Goltran Sobral Propheta¹ · Hulemar Andrade Vasconcelos¹ · Rosana Cipolotti¹

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

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

Fabricio Dias Antunes¹ & Vynicius Goltran Sobral Propheta¹ & Hulemar Andrade Vasconcelos¹ & Rosana Cipolotti¹

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

Abstract Chronic pain conditions are little studied and may be under estimated in sickle cell disease (SCD). The aim of this study was to identify the occurrence and characteristics of neuropathic pain (NP) in SCD patients. A sample of 56 patients was chosen from a total of 554 patients submitted to the inclusion criteria between 2015 and 2016. The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale was used for detecting NP. The groups with and without NP were compared by sex, age, use of hydroxyurea, and sensory changes through Chi-square, Fisher's exact, ANOVA, and Kruskal-Wallis tests. The average age was 20.6 years (SD $\pm$ 4.6), 51.8% of the patients were male, and 14 patients (25%) suffered from NP. Most commonly, the pain was reported to be in the lower back area (53.6%). Age was positively related to NP: the average age in the group with NP was 22.7 years (SD $\pm$ 4.1) and in the group without NP was 19.8 years (SD $\pm$ 4.5), $p < 0.05$. Higher rates of NP occurred in patients aged 19 years or older, compared with that in teens ($p < 0.01$). There was a positive association

between NP and the use of hydroxyurea ($p < 0.05$). An association was found between NP and sensitive neurological changes ($p < 0.01$). Therefore, screening for NP may result in faster and more effective diagnoses and consequently initiate appropriate treatment.

Keywords: Sick cell, Chronic pain, Neuropathic pain, Hydroxyurea

Introduction

Pain is the most frequent complication associated with symptomatic forms of sickle cell disease (SCD) [1]. Furthermore, episodes of acute pain in SCD patients vary with an average of one to three episodes per year, with spontaneous resolution after some variable periods of time [2, 3]. Pain may not be directly related to tissue injury and it may be a different acute form manifesting itself as a continuous and persistent sensation associated with hyperalgesia (severe pain) and allodynia (pain sensation following non-painful stimuli), deriving from central or peripheral nervous sensitization mechanisms [4]. Chronic pain (CP) in SCD, besides raising treatment costs, can also increase patient morbidity due to common and severe clinical complications. Neurological or psychiatric changes, such as sleep disorders, depression, and anxiety, can be present among patients with CP [5]. Neuropathic pain (NP), CP's form, is a direct consequence of damage to the somatosensory system [6]. It is estimated that about 7–8% of patients in Europe have NP [7, 8]. A previous study found that 20% of SCD patients suffer from NP, being more prevalent in women and people of higher age [9]. The neurobiological mechanisms that trigger NP are still poorly understood. Questions remain with regard to what the best measurement and evaluation strategies are, which is a major problem in clinical practice [10]. The activation of the sensory pathways in pain crises can initiate local ischemia, caused by vaso-occlusion, and it can cause injuries in the peripheral nervous system and lead to NP [10]. SCD patients may also experience painful episodes characterized by neuropathic and nociceptive components at the same time, causing joint pain due to an inflammatory condition associated with nerve damage [10]. Diagnosis is the most difficult part in the care of patients suffering pain, and it is only through proper diagnosis that an effective treatment can be selected and applied [11, 12]. Three evaluation methods for acute pain, also applied to patients with SCD, are the following: self-assessment, behavioral observation, and assessment of physiological parameters [13–17]. Several instruments are available for assessing NP, such as the DN-4 which contains ten items: the first seven, called interview-DN-4, evaluate sensory characteristics, and the last three items detect signs during physical examination (hypoesthesia to the touch, hypoesthesia to pinprick, and allodynia). Each positive item in the DN-4 corresponds to a point and the cutoff point for NP is 4 [18]. Another

simple screening tool, with positive predictive value, high sensitivity, and specificity, is painDETECT [19]. The application takes about 5 min and rates the pain over the last 4 weeks [19]. Although painDETECT has been developed to detect NP in patients with low back pain, it has been validated in patients with SCD and NP [9]. The questionnaire reports a total score between 0 and 38 (≥ 19 = NP; 13–18 = likely NP; ≤ 12 = no NP) [9, 17]. The LANSS, an acronym from the English version “Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs,” has been tested and validated in various configurations with sensitivity and specificity of 82–91% and 80–94%, respectively [20]. It consists of five items concerned with symptoms and two items with clinical examination; a cutoff score of 12 (out of a possible 24) indicates NP. The two clinical examination items evaluate allodynia and examine the threshold sensation of the needle lumbosacral stimulus angle (LSA). This instrument is available for clinical and research use [20]. The objective of this study was to identify the occurrence and characteristics of NP in patients with SCD.

Methods

This study was approved by the ethics committee on human research of Sergipe Federal University. An informed consent form was signed by the patient or legal guardian. Patients were recruited from the university’s out patient service, which is a regional reference for SCD treatment. The patients are mostly from Sergipe, but some are from the counties of Bahia and Alagoas. These three states are located in the northeast of Brazil, bordering the Atlantic Ocean, and their ports were involved in the slave trade for three centuries.

Patients are treated in a standardized manner, according to the national and international protocols for the use of symptomatic medication, indication of red blood cell transfusions, hydroxyurea, and iron chelation therapy. This is a cross-sectional study conducted between July 2015 and March 2016, evaluating patients with symptomatic SCD confirmed by hemoglobin electrophoresis. All patients are aged equal or over 14 years and suffered no pain episodes in the last 30 days (inclusion criteria). The age limit was introduced due to the fact that there is no literature on screening questionnaires for NP in individuals under the age of 14 years. An absence of pain crisis is important so that there is no diagnostic confusion between acute and chronic cases. The sample calculation was performed from a normal distribution standard deviation. The LANSS scale was used in this study to detect NP [20]. Clinical and laboratory data were extracted from patient records and during the interview prior to answering the questionnaire. The collected data included name, address, age, gender, number and date of intense pain crises in the last month, blood count and reticulocyte count (obtained during the 3 months preceding the assessment, in the absence of acute symptoms), medications used, history of depression, and point of maximum pain

intensity. Clinical examination (called mini-physical examination in the LANSS scale form) was applied during a routine check in the absence of any acute symptom associated or not to SCD. This physical exam is simple: first, a light touch with cotton is applied to a neutral area, and then a touch is applied to the painful area. If normal sensations are perceived on both sides, allodynia is absent, but if, instead, pain or unpleasant sensations (feelings such as Bchopped[^] or Bpulsating[^]) are perceived in the affected area, then allodynia is present. Another test is needle stimulation (LSA) which proceeds by comparing the response to a thick needle 23 (blue) connected to a 2 ml syringe—without the inner part—gently placed on the sore skin areas and then in non-painful areas. If a normal feeling is reported on the non-sore skin area but a different sensation is felt in the painful area, for example, “no sense” or “only sense of touch” (increased LSA) or “very severe pain” (decreased LSA), then it means there is an altered LSA. In cases where no sensations are perceived in any area, the inside of the syringe is connected to the needle to increase the weight and the maneuver is repeated. The LANSS scale was applied and scores higher than 11 were classed as evidence of NP. Chi-square test or Fisher’s exact tests were applied to compare the groups with and without NP depending on the following variables: teenagers (14–18 years old) versus adults (19–32 years old), sex, and use of hydroxyurea. Age values, hemoglobin, and reticulocytes were compared in the groups with and without NP through ANOVA and Kruskal-Wallis tests; *p* values <0.05 were considered significant. All analyses were performed by the statistical software Epi Info™ 7.

Table 1 Clinical profile of patients with sickle cell anemia or hemoglobinopathy SC evaluated for neuropathic pain by LANSS scale

Variable	Patients (<i>n</i> = 56)	<i>p</i>
Average age in years ± SD (range)	20.6 ± 4.5 (14–32)	<0.05
with NP	22.7 ± 4.1 (14–29)	
without NP	19.8 ± 4.5 (14–32)	
NP age groups		
Teens (14–18 years old)	7.1%	<0.01
Young adults (19–32 years old)	92.9%	
Male gender	51.8%	
Use of hydroxyurea	44.6%	
With NP	71.4%	<0.05
Without NP	28.6%	
Average hematimetric values (SD)		
Hemoglobin (g/dl)	9.3 (±1.6)	
Reticulocytes (%)	8.5 (±4.3)	
Self-reported depression	1 (1.8%)	
Treatment for chronic pain	0 (0%)	

NP neuropathic pain, SD standard deviation, *n* all patients

Results

The study population consisted of 554 individuals with symptomatic SCD. Applying the inclusion criteria (absence of painful crises in the last month and age ≥ 14 years), a sequential sample of 56 patients was obtained. All of them adequately answered the LANSS and nobody refused to participate. The average age was 20.6 years (SD ± 4.5 , range 14–32) and 51.8% were male. Other demographic data, clinical events, and laboratory parameters are shown in Table 1. All patients reported an occasional presence of mild pain, treated at home with oral non-opioid analgesic drugs, but denied any painful crises of crippling character or any that could lead to the use of opioid analgesics and/or hospitalization in the 30 days prior to the search. The most common locations of pain were in the dorsal/lumbar regions (53.6%), abdomen (12.5%), hip (8.9%), legs (8.9%), head (7.1%), feet (3.6%), joints (3.6%), and arms (1.8%).

A total of 14 patients (25%) showed evidence of NP. Age was positively correlated with NP, with higher rates among adults compared to those in adolescents [(92.9 versus 7.1%; $p < 0.01$); Fisher's exact test]. The average age was significantly higher in patients with NP when compared with patients without NP ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis test). There were no significant gender differences regarding the presence of NP ($p = 0.2$; Chi-square). The LANSS scale showed a positive association between the presence of NP and the use of hydroxyurea (71.4 versus 28.6%; $p=0.02$; Fisher's exact test). There was no significant difference between the average hemoglobin or reticulocytes for the presence of NP. An association was observed between NP and the presence of sensory changes identified through physical examination of the mini-LANSS scale [($p < 0.01$); Fisher's exact test] (Table 2).

Table 2 Comparison between the sensory changes ratios identified by LANSS scale mini-physical exam and the corresponding final score or not neuropathic pain

Sensory's changes by physical mini-exam	Final score correspondent neuropathic pain		
	No	Yes	Total
NO	27	1	28
%	96.43%	3.57%	100%
YES	15	13	28
%	53.57%	46.43%	100%
Total	42	14	56
%	75.00%	25.00%	100%

Discussion

This study identified the occurrence of NP in 25% of patients with SCD, assessed by the LANSS scale under clinical conditions and in the absence of acute pain or analgesic medication. This ratio is higher than the 17% reported in a study of NP in patients without SCD through the same

instrument [8] and much higher than the prevalence of NP in the general population without chronic disease, identified through the DN4, which was 7% [7]. On the other hand, in a study of SCD carrier using pain DETECT, 40% of patients had a score indicative of NP, higher than the score observed in this study [9]. Despite neuropathic pain not being common in patients with sickle cell disease, we still note many individuals with NP in this group. It was observed that the group of patients with NP had a higher mean age and that the proportion of NP was higher among adults compared with the group of teenagers, consistent with previous studies [8, 9]. The pathophysiology of the role of recurrent acute pain of patients with SCD, triggering chronic pain as they get older, is highlighted. This association has not been explained yet [21]. Despite these suggestive findings of a relationship between acute pain and NP, much remains unresolved. No association was found between gender and neuropathic pain in this study, which is not consistent with the findings of another study [9]. This reported relationship between sex and NP in this one study in the literature has not been impactful because no explanation has been offered yet. SCD carriers refer to the pain as their most frequent symptom, causing the most discomfort [1, 3]. Nociceptive pain secondary to crisis is recognized as the main complication in patients with sickle cell disease. However, neuropathic pain should be investigated in patients with frequent painful and difficult therapeutic management and in patients with continuous pain associated with hyperalgesia and allodynia. The earlier neuropathic pain is diagnosed, the greater the chance of success in symptom control. Delay in diagnosis only maintains the sequence of events leading to nerve damage and can greatly reduce the efficacy of any possible treatment in chronic conditions. Therefore, the practical consequence in the diagnosis of neuropathic pain is to identify this type of painful condition that is not responsible for the treatment of acute pain and to treat it as early as possible. In this study, none of the 14 patients diagnosed with NP (25%) used any medication against CP. They were only treating up to acute episodes. Drugs used to control neuropathic pain are antidepressants, anticonvulsants, opioids, and topical treatments such as capsaicin and lidocaine [22]. Simple analgesics such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol are not effective for this type of pain [22]. Many patients require treatment with more than one drug, but the correct choice of drugs and the optimal sequence for their use should be individualized. The control of neuropathic pain should be adapted based on the type of pain, the causative disease, and the psychosocial aspects [23, 24]. Although the treatment for neuropathic pain abroad is still suboptimal in patients with sickle cell anemia, the situation is much more severe in Brazil than in other countries because there are still many Brazilian patients with sickle cell anemia who do not receive any neuropathic pain treatment even presenting this chronic condition [25]. This is a very worrying situation because untreated or uncontrolled neuropathic pain can increasingly limit the quality of life of individuals. Correct diagnoses are essential for

effective treatment. The use of simple screening tools, such as the questionnaire used in this study, can improve these statistics and benefit SCD carriers [26]. In addition, scales such as LANSS could measure the results of therapeutic interventions. The proportion of patients using hydroxyurea was significantly higher in the group with NP. The protocol used in Brazil for hydroxyurea indication for SCD patients includes frequent painful crises. Thus, this association may reflect intensity and frequency of painful crises as a criterion for hydroxyurea indication, not necessarily a cause-effect relation of hydroxyurea and NP [7, 9]. Further more, this study presents a transversal results model that does not include identification of causality relations. The detection of possible associated depressive symptoms was performed through the patients self-reporting without any type of diagnostic questionnaire for psychiatric disorders. This could explain the reporting of depressive symptoms in only one patient, which is a very different result to the depressive symptoms of 34.2% observed in a previous study by the same research group and carried out in the same population in a different sample using a specific psychiatric tool [27]. It should be noted that none of the patients reported the use of any antidepressant medication, suggesting possible underdiagnoses of depression in patients with SCD. The LANSS mini-physical examination aims to complement the rest of the questionnaire and to establish evidence of NP, but the fact is that a complete neurological investigation with a thorough physical examination neuropathic pain is essential [19]. Nevertheless, it was observed that changes in the mini physical exam are more frequent for individuals with evidence of NP than for those without NP. These data are consistent with a previous study indicating that sensory changes actually accompany SCD patients with NP [28]. This finding reinforces the real need for a physical examination within the mini-assessment questionnaires in order to avoid possible underdiagnoses. It was impossible to evaluate NP in children due to a lack of validated instruments for use in patients under 14 years in the literature. It was possible to identify 25% of patients with NP among patients with SCD and SC through the LANSS scale, with adults and hydroxyurea users affected more frequently. Sensory research through targeted physical examination increases the ability to identify NP carriers even in absence of suggestive anamnesis. Unfortunately, none of the identified patients had any treatment for NP. Therefore, screening for NP with the help of questionnaires may result in faster and more effective diagnoses, allowing patients to receive the right treatment with potentially fewer complications.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Dover GJ, Platt OS (1998) Sick cell disease. In: Nathan DG, Orkin SH (eds) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 5th edn. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 762–795
2. Adegbola M (2011) Genomics and pain research in sickle cell disease: an explanation of heterogeneity? International Scholarly Research Network (ISRN)-Nursing, open access Ann Hematol
3. Wang K (2010) Painful conditioning stimuli of the craniofacial region evokes diffuse noxious inhibitory controls in men and women. J Orofacial Pain 24(3):255–261
4. Tostes MA, Braga JA, Len CA (2009) Abordagem da crise dolorosa em crianças portadoras de doença falciforme. Rev Ciênc Méd 18(1):47–55
5. Ballas S (2010) Current issues in sickle cell pain and its management. Hematology 97–105
6. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO et al (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 70:1630–1635
7. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 136:380–387
8. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ (2006) The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain 7:281–289
9. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA (2014) Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer 61(3):512–517
10. Porporatti AL, Conti PCR (2013) Avaliação de Pacientes com Odontalgia Atípica perante Teste Sensorial Quantitativo (QST) e Teste de Controle de Modulação da Dor (CPM). Tese de mestrado
11. Platt O, Thorington BD, Brambilla DJ et al (1991) Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. N Engl J Med 325:11–16
12. Koshy M, Entsuh R, Koranda A et al (1989) Leg ulcers in patients with sickle cell disease. Blood 74:1403–1408
13. Grunau RVE, Craig KD (1987) Pain expression in neonates: facial action and cry. Pain 28(3):395–410
14. Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA (1996) Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. Pain 68(2–3):307–313
15. McGrath PJ, Finley GA (2000) A Medição da dor. In: A dor na infância. Anais Nestlé 59:14–22
16. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D (2008) Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain 138:343–353

17. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, et al. (2010) EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*
18. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B et al (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114:29–36
19. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR (2006) painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 22(10):1911–1920
20. Bennett MI (2001) The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 92:147–157
21. Edwards RR, Fillingim RB (2001) Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2:307–317
22. Dickenson AH (1995) Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 75:193–120
23. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P et al (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 17:1113–1e88
24. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB et al (2007) Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 132:237–251
25. Wilkie DJ, Molokie R, Boyd-Seal D et al (2010) Patient-reported outcomes: descriptors of nociceptive and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 102:18–27
26. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA et al (2012) Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD008943
27. Barreto FJN, Cipolotti R (2011) Depressive symptoms in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Psiquiatr* 60(4):277–283
28. Brandow AM, Stucky CL, Hillery CA et al (2013) Patients with sickle cell disease have increased sensitivity to cold and heat. *Am J Hematol* 88:37–43

5. APÊNDICES

5.1 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

5.2 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

5.3 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

5.4 Apendice D

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]