



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Etiologia da dor crônica na doença falciforme: revisão sistemática**

**Reinan Tavares Campos**

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

**FICHA CATALOGRÁFICA**

SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Campos, Reinan Tavares  
C198 Etiologia da dor crônica na doença falciforme: revisão sistemática / Reinan Tavares Campos. Salvador: RTCampos, 2015.

viii, 38 fls.

Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Dor crônica. 2. Etiologia. 3. Doença falciforme. I. Neves Júnior, Murilo Pedreira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 616.8-009.7



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Etiologia da dor crônica na doença falciforme: revisão sistemática**

**Reinan Tavares Campos**

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Junior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

**Monografia:** *Etiologia da dor crônica na doença falciforme: revisão sistemática*, de **Reinan Tavares Campos**.

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Junior**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Murilo Pedreira Neves Junior** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Margarida Célia Lima Costa Neves**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Igor Campos da Silva**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015.

*Para apalpar as intimidades do mundo é preciso saber:*

*a) Que o esplendor da manhã não se abre com faca... (extraído do poema “Uma didática da invenção”, de **Manoel de Barros**)*

**Aos Meus Pais, Aurisênia  
Tavares e Renato Campos**

**EQUIPE**

- Reinan Tavares Campos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [reinantavares@gmail.com](mailto:reinantavares@gmail.com); e
- Murilo Pedreira Neves Junior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao Professor **José Tavares Carneiro Neto** pelas valiosas contribuições.
- ◆ Aos colegas **Pedro Rocha, Valmir Filho, Victor Nóbrega e Tayná Barreto** pelas sugestões.
- ◆ À Professora **Margarida Neves**, pela colaboração.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E QUADROS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
III. 1. Doença Falciforme	<b>5</b>
III. 2. Epidemiologia	<b>4</b>
III. 3. Fisiopatologia	<b>6</b>
III. 4. Manifestações Clínicas	<b>7</b>
III. 5. Dor	<b>7</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>10</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>21</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>25</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>26</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>27</b>

## ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E QUADROS

FLUXOGRAMA 1. Número de publicações pré-selecionadas, selecionadas e 14  
excluídas.

### QUADROS

Quadro I.	11
Estratégias e descritores na busca de artigos publicados nas bases de dados PubMed, Scopus e Scielo.	
Quadro II.	13
Número de artigos por bases de dados, com respectiva estratégia de busca (syntaxe).	
Quadro III.	15
Características dos artigos selecionados para leitura integral	
Quadro IV.	17
Resumo dos estudos descritivos.	
Quadro V.	19
Resumo dos estudos intervencionistas.	

## I. RESUMO

**ETIOLOGIA DA DOR CRÔNICA NA DOENÇA FALCIFORME: REVISÃO SISTEMÁTICA.** A dor aguda é uma marca da doença falciforme, no entanto, evidências recentes têm mostrado que esse sintoma pode adquirir também um caráter crônico. Pouco se sabe, contudo, sobre as causas da dor crônica desses pacientes e sobre a contribuição do componente neuropático para essa complicação. Diante dessa realidade, o atual estudo buscou identificar na literatura: as principais causas da dor crônica na doença falciforme; e a possível contribuição do componente neuropático para esses quadros. Para tal, foi realizada uma busca sistemática, sem delimitação de tempo, nas bases de dados PubMed, Scopus e Scielo, nas quais foram selecionados os estudos que abordassem os temas propostos. Dessa investigação, resultaram quinze artigos que trouxeram como possíveis etiologias para a dor crônica na doença falciforme algumas complicações conhecidas da doença como: a necrose avascular da cabeça do fêmur, as úlceras de membros inferiores, a osteomielite crônica e os infartos de corpos vertebrais. Alguns estudos colocam a existência de um grupo de pacientes que apresentam o sintoma sem uma patologia evidente que explique a dor crônica. Outras causas como: a sensibilização neural, a hiperalgesia desencadeada por opióides e a deficiência de vitamina D também são listados como possibilidades de etiologia. Evidências incipientes também apontam para uma possível contribuição da dor neuropática nos quadros de dor crônica na doença falciforme. Contudo, o número limitado de estudos não permite afirmar, com segurança, quais as principais causas envolvidas na dor crônica da doença falciforme; e aponta para a necessidade de mais estudos envolvendo essa temática.

**Palavras chaves:** 1.Dor crônica 2.Etiologia 3.Doença falciforme.

## II. OBJETIVOS

### Geral

- Identificar na literatura, através de revisão sistemática, as principais causas de dor crônica em pacientes com doença falciforme.

### Específico

- Identificar a possível participação de um componente neuropático nos casos de dor crônica da doença falciforme.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.1. Doença Falciforme

O termo doença falciforme diz respeito a um grupo de doenças genéticas que se caracteriza pela presença de uma mutação pontual no exon 1 do gene da  $\beta$  globina (Hagar e Vichinsky, 2008). Essa substituição, de uma adenina por uma timina, resulta na transcrição de uma cadeia polipeptídica de beta globina com uma valina, ao invés de glutamato, na sua sexta posição (Hagar e Vichinsky, 2008). O aminoácido valina altera as propriedades da hemoglobina gerando potencial para uma série de complicações (Hagar e Vichinsky, 2008).

A doença falciforme é uma desordem multissistêmica, crônica e com um amplo espectro de apresentação, incluindo desde formas assintomáticas até quadros muito agressivos (Schnog et al., 2004). A mutação no gene da beta globina determina apenas a produção de hemoglobina falciforme (HbS), mas o fenótipo da doença é influenciado por outros genes (Schnog et al., 2004). Os genótipos envolvidos na doença falciforme são inúmeros, mas aqueles que mais se destacam são: a homozigose para o alelo  $\beta$ S ou anemia falciforme; a heterozigose HbSC, devido a herança dos alelos  $\beta$ S e  $\beta$ C; e a heterozigose HbS/  $\beta$ -talassemia, quando há uma herança do alelo  $\beta$ S e de um alelo de  $\beta$ -talassemia (Frenette e Atweh, 2007).

#### III.2. Epidemiologia

Estima-se que haja aproximadamente 275.000 nascidos vivos por ano com doença falciforme e que essa doença é responsável por mais de 80% dos casos de hemoglobinopatias significantes no mundo (Modell e Darlison, 2008). Essa realidade faz da doença falciforme um problema de saúde pública mundial (Creary et al., 2007). África, Arábia Saudita, Grécia, Índia e Brasil são algumas regiões que chamam atenção pela elevada frequência do gene mutante (Creary et al., 2007). A estreita correlação entre a distribuição geográfica da doença falciforme e das endemias de malária

sustentou a já consistente hipótese de que o gene HbS confere resistência ao *Plasmodium falciparum* (Serjeant, 2013). Entende-se, portanto, que dois fatores foram essenciais para a distribuição dessa doença: a seleção natural de portadores da mutação em regiões de endemia e a posterior migração desses povos (Rees, 2010). Nesse panorama, destaca-se a prevalência da doença falciforme nos indivíduos afro-descendentes (Rees et al., 2010). No Brasil, a anemia falciforme é a doença hereditária de maior prevalência, acometendo aproximadamente de 0,1% a 0,3% da população negra do país (de Paiva e Silva et al., 1993). Na Bahia, um dos estados com maior contingente de afrodescendentes, foi realizado um estudo com o sangue de cordões umbilicais de 590 recém-nascidos que mostrou uma prevalência de 9,8% de heterozigose para o HbS e de 0,2% anemia falciforme (Adorno et al., 2005).

### III.3. Fisiopatologia

A mutação HbS leva a produção de um tetrâmero de hemoglobina que é pouco solúvel quando desoxigenado (Steinberg, 2008). Essa propriedade favorece o surgimento de polímeros de hemoglobina que alteram a membrana da hemácia, causando maior rigidez e dificultando a deformação da célula, além de promover a desidratação celular através de estresse físico e oxidativo (Steinberg, 2008). Eventos de vasoclusão e a hemólise são consequências diretas do comportamento anômalo da hemoglobina mutante e também os principais processos envolvidos na fisiopatologia da doença falciforme (Redding-Lallinger e Knollb, 2006). O grau de polimerização da HbS é o principal determinante da gravidade dessa enfermidade (Redding-Lallinger e Knoll, 2006). Dentre os fatores que influenciam na magnitude da polimerização estão: a presença de hemoglobina fetal; a quantidade de HbS; e a extensão e duração da desoxigenação (Redding-Lallinger e Knoll, 2006).

O processo de vasoclusão é complexo e resulta da interação entre o endotélio vascular e as hemácias falcemizadas (Conran et al., 2009). A desidratação e a rigidez das hemácias repletas de polímeros de hemoglobina mutantes levam a falcemização dessas células que impactam na microvasculatura causando obstrução (Conran et al., 2009). Além disso, há também a participação dos leucócitos e plaquetas que acabam contribuindo para essa oclusão, e consequentemente para a isquemia (Conran et al.,

2009). Esses eventos resultam em episódios de dor frequentes e disfunção orgânica progressiva, consequência da isquemia crônica e do acúmulo de pequenos infartos (Rees et al., 2010). A hemólise é um processo secundário na fisiopatologia da doença falciforme e seu papel ainda é controverso. Sabe-se, contudo, que a causa básica da hemólise é o menor tempo de vida dos eritrócitos anormais; e acredita-se que ela promova o surgimento de alterações vasculares que favorecem o surgimento de hipertensão pulmonar e sistêmica. (Redding-Lallinger e Knoll, 2006; Conran et al.; 2009; Rees et al., 2010).

#### III.4. Manifestações Clínicas

Apesar do caráter crônico, a doença falciforme é caracterizada por episódios de doença aguda que agregados aos danos em diferentes sistemas, determinam grande prejuízo funcional e para a qualidade de vida dos pacientes (Panepinto e Bonner, 2012; Swanson et al., 2011). Dentre as complicações mais importantes da doença falciforme estão: as crises de dor aguda; a maior susceptibilidade a infecções (disfunção esplênica); maior propensão a acidentes vasculares cerebrais e fenômenos embólicos; síndrome torácica aguda; hipertensão pulmonar; doença cardíaca; nefropatia e priapismo (Ballas et al., 2012b).

#### III.5. Dor

A dor aguda é o sintoma mais relevante na doença falciforme, sendo a principal causa de hospitalização, o principal motivador de atendimentos em emergência e um preditor de mortalidade (Darbari et al., 2013). Os episódios álgicos são, na maioria das vezes, a expressão clínica de eventos vasclusivos, mas podem também ser a manifestação inicial de complicações mais graves como a crise do sequestro esplênico ou a síndrome aguda do tórax (Niscola et al., 2009). No contexto da doença falciforme, a dor pode assumir também um caráter crônico, como podemos observar nos resultados do estudo PiSCES (Pain in Sickle Cell Epidemiology Study), um dos maiores e mais detalhados relatórios da epidemiologia da dor em adultos com doença falciforme. Em uma coorte resultante desse projeto (Smith et al., 2008), 232 participantes preencheram

diários de dor durante seis meses e foi evidenciado que mais da metade dos indivíduos apresentavam dor, crises álgicas agudas ou utilização de cuidados de saúde em mais da metade dos dias; sendo que os dias de crise e de utilização eram muito menos frequentes do que os dias com relato de dor. Além disso, 29% dos participantes apresentavam dor em 95% dos dias. Dos 31017 dias de diários analisados nessa coorte: 3,7% estavam ligados a utilização de cuidados de saúde (com ou sem crises); 12,7% representavam dias de crise aguda sem busca aos serviços de saúde; 38,3% foram dias de dor sem crise ou utilização de cuidados de saúde; e 45,5% foram dias sem dor.

Poucos estudos que descreveram a epidemiologia da dor na doença falciforme analisaram separadamente a dor crônica e a dor aguda decorrente desse agravo. Entretanto, uma revisão, publicada em 2010, mostrou que a prevalência de dor crônica variou entre 29% e 100% entre participantes de sete estudos, com uma média ponderada de 65% (Taylor et al., 2010;).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) classifica todo episódio álgico que persista por mais de três meses como dor crônica (Taylor et al., 2010). Apesar dos levantamentos epidemiológicos citados, trazerem a dor crônica como uma realidade da doença falciforme, nenhum deles descreve possíveis etiologias para essa condição. Além disso, alguns estudos recentes têm levantado à hipótese da contribuição de um componente neuropático na dor crônica da doença falciforme (Brandow et al., 2014; Wilkie et al., 2010).

Segundo a IASP a dor neuropática é a “dor iniciada ou causada por lesão primária, disfunção ou perturbação transitória do sistema nervoso central ou periférico” (Magrinelli et al., 2013). Classicamente a dor neuropática costuma ser qualificada como em dormência, formigamento, lancinante, tiro, queimação, picada, alfinetada, choque ou agulhada (Rasmussen et al., 2004). Além disso, frequentemente apresenta, também, piora com frio ou calor, e hiperalgesia (dor maior que o normal frente a estímulos dolorosos) e alodínia (dor frente a estímulos não dolorosos) (Magrinelli et al., 2013). Em um estudo de caracterização da dor em pacientes com doença falciforme, publicado em 2010, foi demonstrado que mais de 90% dos participantes escolheram pelo menos um descritor, comumente, atribuído à dor neuropática (Wilkie et al., 2010). Em outro



estudo semelhante publicado em 2014, quase 40% dos pacientes apresentaram evidência de dor neuropática (Brandow et al., 2014).

A compreensão dos processos envolvidos na etiologia da dor crônica na falcemia pode contribuir para o tratamento, e conseqüentemente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com essa doença. Entretanto, observa-se uma escassez de estudos a respeito das causas da dor crônica na doença falciforme. Frente a essa realidade, o atual estudo se propõe a revisar a literatura científica em busca de trabalhos que possam esclarecer melhor: a etiologia de dores crônicas, e a possível contribuição do componente neuropático nesse cenário.

## IV. METODOLOGIA

### IV.1. Desenho de estudo:

Revisão sistemática da literatura.

### IV.2. Busca sistemática

A busca foi realizada no 28 de julho de 2014 nas bases de dados PubMed<sup>1</sup>, Scopus<sup>2</sup> e Scielo<sup>3</sup>, com a finalidade de selecionar artigos que abordassem a etiologia da dor crônica na doença falciforme. Para o levantamento bibliográfico nessas bases, foram utilizadas combinações dos termos: “*sickle cell*”, “*sickle cell disease*”, “*sickle cell anemia*”, “*chronic pain*”, “*etiology*”, “*causes*” e “*neuropathic pain*”; e com uso, como adiante descrito, de delimitadores booleanos “AND” e “OR”.

Nas três bases pesquisadas, a busca bibliográfica não teve delimitação do tempo; ou seja, foram incluídos todos os trabalhos registrados nas mesmas até a data de busca (28 de julho de 2014).

Inicialmente, a pré-seleção dos artigos naquelas bases eletrônicas foi fundamentada na leitura dos títulos e resumos dos trabalhos publicados, isso independente da metodologia aplicada aos mesmos (*e. g.*, artigos originais com diversos métodos; revisões sistemáticas; e metanálises).

### IV.3. Critérios de seleção

#### INCLUSÃO

1. Artigos publicados nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola;

---

<sup>1</sup> PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

<sup>2</sup> Scopus: acessada pelo portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) ([www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)), com uso do VPN do Centro de Dados da Universidade Federal da Bahia.

<sup>3</sup> Scielo: <http://www.scielo.br/>

2. Artigos com objeto de estudo a etiologia da dor crônica na doença falciforme; e/ou
3. Publicações voltadas ao estudo do componente neuropático da dor crônica na doença falciforme.

#### EXCLUSÃO

1. Publicações editadas em outras línguas, diferentes daquelas citadas nos critérios de inclusão;
2. Estudos com objetivos diversos da temática pesquisada nesta investigação da etiologia da dor crônica na doença falciforme; e/ou
3. Publicações ou artigos com relato(s) de caso(s).

#### IV.4. Estratégia de busca

No **Quadro I**, foram dispostas as estratégias utilizadas em cada base de dados.

**QUADRO I.** Estratégias e descritores na busca de artigos publicados nas bases de dados PubMed, Scopus e Scielo.

BASE DE DADOS	DESCRITORES APLICADOS
PubMed	((sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia[Title/Abstract])) AND chronic pain[Title/Abstract]) AND (etiology OR causes)
	((sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia[Title/Abstract])) AND neuropathic pain[Title/Abstract].
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia) AND TITLE-ABS-KEY(chronic pain) AND TITLE-ABS-KEY(etiology OR causes))
	(TITLE-ABS-KEY(sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia) AND TITLE-ABS-KEY(neuropathic pain))
Scielo	sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia [Todos os índices] and chronic pain [Todos os índices] and etiology OR causes [Todos os índices]
	sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia [Todos os índices] and neuropathic pain [Todos os índices].

Independente dessas buscas, após a pré-seleção dos artigos e a seleção final dos mesmos (após leitura completa do artigo), foram analisadas as referências bibliográficas dessas publicações na busca de algum artigo, ainda não selecionadoe, e que observassem os critérios de seleção.

## V. RESULTADOS

Os bancos de dados que apresentaram o maior número de artigos foram o PubMed e o Scopus, sendo no total encontrados 231 artigos. No **Quadro II**, foram descritos o número de artigos encontrados em cada estratégia de busca elencadas no Quadro I.

**QUADRO II.** Número de artigos por bases de dados, com respectiva estratégia de busca (sintaxe).

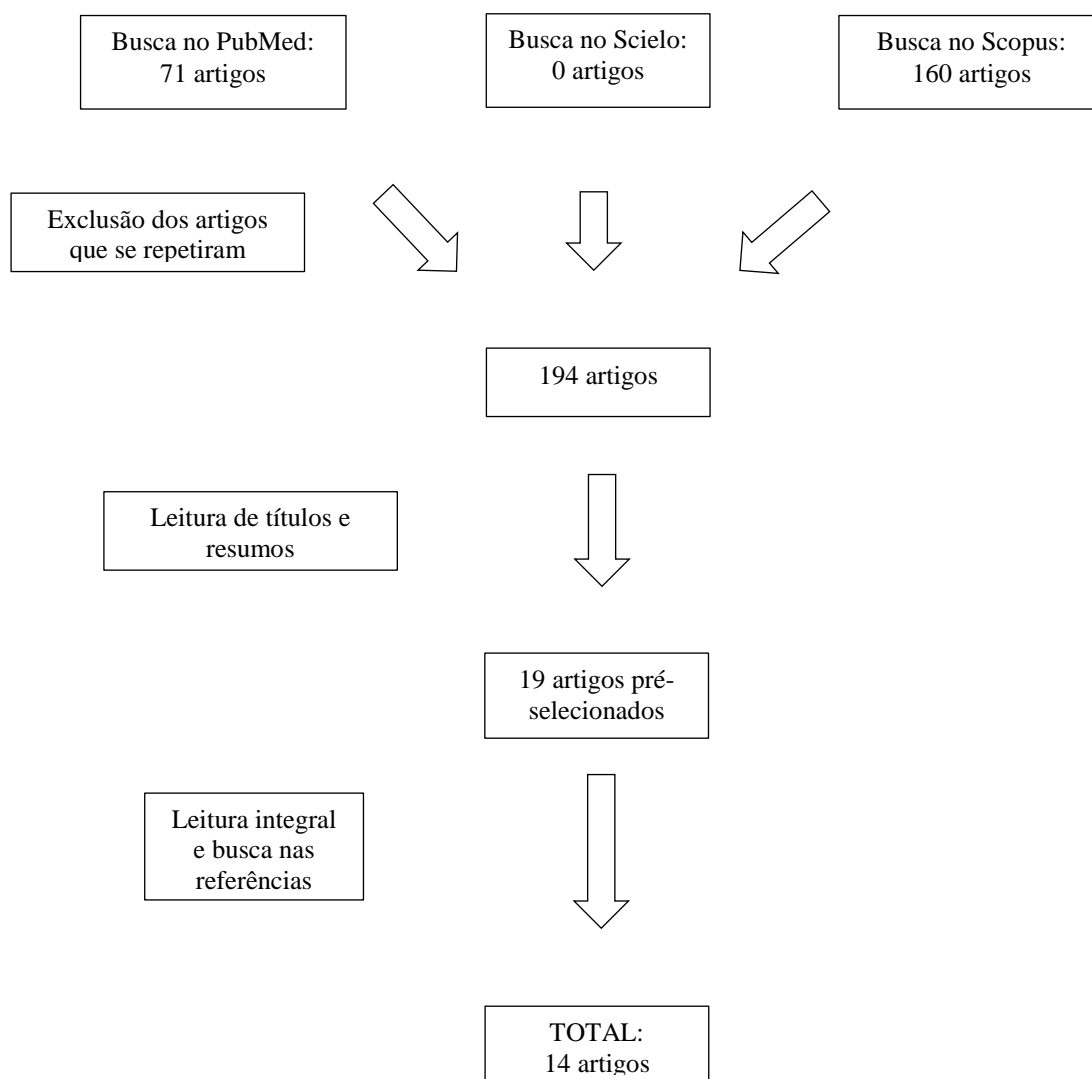
Banco de dados	Sintaxe	Número de artigos
PubMed	((sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia[Title/Abstract])) AND chronic pain[Title/Abstract] AND (etiology OR causes)	51
	((sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia[Title/Abstract])) AND neuropathic pain[Title/Abstract]	20
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia) AND TITLE-ABS-KEY(chronic pain) AND TITLE-ABS-KEY(etiology OR causes))	117
	(TITLE-ABS-KEY(sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia) AND TITLE-ABS-KEY(neuropathic pain)).	43
Scielo	sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia [Todos os índices] and chronic pain [Todos os índices] and etiology OR causes [Todos os índices]	0
	sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia [Todos os índices] and neuropathic pain [Todos os índices]	0

No **Fluxograma I**, foi mostrada as diversas fases ou etapas do processo de pré-seleção e de seleção dos artigos. Todavia, dos 231 artigos encontrados na busca 37 (16%) eram comuns as diferentes bases de dados ou se repetiam, como resultado das diferentes sintaxes. Ou seja, o número verdadeiro de artigos encontrados foi 194.

Entre os 19 artigos pré-selecionados, dois (10,5%) não foram encontrados para leitura completa, restando 17 artigos para leitura integral (**Quadro III**). Entre os 17

artigos, três (3) eram estudos experimentais com camundongos hBERK, hBERK1 e HbA-BERK (Kohli et al., 2010; Hillery et al., 2011; e Garrison et al., 2012). Ou seja, só 14 artigos tratavam diretamente de revisões, trabalhos observacionais ou de intervenção em seres humanos (Quadro III).

**FLUXOGRAMA 1.** Número de publicações pré-selecionadas, selecionadas e excluídas.



Entre esses 14 artigos, sete eram revisões de literatura – mas apenas uma tinha como objetivo principal o estudo da dor crônica na doença falciforme (DF), e essa estudada sob a forma de revisão sistemática (Taylor et al., 2010), na qual foram revistos 19 estudos, com 5.234 sujeitos de pesquisa e pelo menos 29% tinham DF com dor

crônica. Não obstante, Taylor et al. (2010) descreveram que os estudos selecionados não esclareceram a etiologia dos quadros de dor crônica.

Aguilar et al. (2005) descrevem a necrose avascular da cabeça do fêmur e os infartos vertebrais como duas possíveis causas dor crônica. Em outra revisão (Ballas et al., 2012b), não houve precisa abordagem da etiologia da dor crônica.

### QUADRO III. Características dos artigos selecionados para leitura integral.

<b>Autor(es), ano</b>	<b>Tipo do estudo</b>
Aguilar et al., 2005	Revisão
Ballas et al., 2012a	Revisão
Ballas et al., 2012b	Revisão
Ballas, 2007	Revisão
Brandow et al., 2014	Corte transversal
Garrison et al., 2012	Estudo experimental
Hillery et al., 2011	Estudo experimental
Hollins et al., 2012	Estudo clínico randomizado controlado
Jacob et al., 2014	Corte transversal
Kohli et al., 2010	Estudo experimental
Molokie et al., 2013	Ensaio Clínico
Niscola et al., 2009	Revisão
Osunkwo et al. 2011	Coorte
Osunkwo et al., 2012	Ensaio clínico
Smith e Scherer 2010	Revisão
Taylor et al., 2010	Revisão sistemática da literatura
Wilkie et al., 2010	Corte transversal

Em três estudos selecionados (Ballas, 2007; Niscola et al. 2009; e Ballas et al., 2012a), foi abordada a fisiopatologia da dor na doença falciforme e classificaram os tipos de dor crônica na DF em duas categorias: (i) aquelas condições associadas a uma patologia evidente que explica o sintoma (necrose avascular de articulações; úlceras da perna; e osteomielite crônica); (ii) condições sem agravo evidente que justifique o sintoma. No entanto, nessa segunda categoria, a transição para a dor crônica não ficou bem estabelecida ou esclarecida, mas os autores reportam-se aos mecanismos de sensibilização do sistema nervoso, central ou periférico, que possam estar associados ao surgimento da dor. Por sua vez, explicaram esses autores, uma das possíveis hipóteses

pode ser a participação de componente neuropático da dor que contribua para a cronificação desse sintoma (Ballas, 2007; Niscola et al. 2009; e Ballas et al., 2012a).

Além da hipótese do componente neuropático, Smith e Scherer (2010) trazem em revisão de literatura, a possibilidade da dor crônica ser gerada por hiperalgesia induzida por opióides.

Entre os 5 artigos descritivos (**Quadro IV**), três artigos versaram sobre as características clínicas, sintomas e sinais, dos portadores de dor neuropática com doença falciforme (Wilkie et al., 2010; Brandow et al., 2014; e Jacob et al. de 2014). No estudo de Wilkie et al. (2010), foi abordada, de forma sistemática, a caracterização sensorial da dor em 104 pacientes com DF, durante consultas de rotina, e sobre a qualificação da dor foi observado: entre as palavras utilizadas para descrever a dor, o número médio de descritores escolhidos que são comumente associados a dor neuropática foi de 4,5; sendo que 8,3% dos participantes não escolheram nenhum descritor relacionado à dor neuropática. No estudo de Brandow et al. (2014), de 56 portadores com DF, também em consultas de rotina, 23% tinham definitivamente dor neuropática e 14% tinham provável diagnóstico de dor neuropática.

O estudo de Jacob et al. (2014), usou de aplicação de questionário e do “Quantitative Sensory Testing” (QST) para avaliar os padrões sensoriais de crianças com DF. Esse estudo mostrou que nos resultados do QST de 13 dos 48 participantes apresentaram evidência de processamento anormal da dor, indicados pela presença de hipoestesia e alodinia.

Um quarto estudo descritivo (Hollins, 2012) avaliou os processos cognitivos e o processamento relacionados a dor em pacientes com DF, que já não apresentavam episódios dolorosos de forma corriqueira, e não tinham dor crônica. Esse artigo mostrou, no entanto, que não existiram grandes diferenças entre o grupo de comparação *versus* os pacientes com DF sem crises por tempo prolongado – isso no que tange a presença de somação temporal (uma característica típica da sensibilização central). Os resultados desse estudo podem ser observados no **Quadro IV**.



Em uma coorte, Osunkwo et al. (2011) acompanharam no espaço de dois anos, os níveis de 25-hidroxi vitamina D (25 OHD) em um grupo de 53 sujeitos de pesquisa com DF. No estudo, foi pesquisada a relação entre a deficiência de 25 OHD e a presença de achados clínicos de debilidades musculoesqueléticas, dentre essas a dor crônica. Segundo os autores foi observada associação entre a deficiência de vitamina D e dor crônica nos indivíduos com DF, fato que segundo os autores pode indicar propensão dos indivíduos com deficiência de 25OHD a desenvolver esse sintoma.

Os outros dois artigos selecionados são estudos intervencionistas (Molokie et al., 2012; Osunkwo et al., 2012), os quais investigaram a efetividade de terapêuticas farmacológicas no tratamento da dor crônica falciforme. Um dos artigos (Molokie et al., 2012) é um estudo de fase I com uso agudo de doses baixas de “trifluoperazine” para o manejo da dor crônica na doença falciforme. Esse artigo trouxe como resultado uma redução significativa do sintoma nos pacientes estudados. O “trifluoperazine” é um medicamento comumente utilizado para o tratamento de dor neuropática e os seus principais resultados podem ser vistos no Quadro V. Já no artigo de Osunkwo et al. (2012), ao fim de seis meses de seguimento de crianças e adolescentes, houve resultados sugestivos da melhora tanto da dor, quanto da qualidade de vida; nesse trabalho foi usada pulsoterapia, de curta duração, com elevada dose de vitamina D – seguida de concentração diária no longo do tempo, com a finalidade de sustentar o benefício alcançado.

**Quadro IV.** Resumo dos estudos descritivos.

<b>Artigo</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Wilkie et al. 2010	Descrever as características sensoriais da dor, barreiras e uso de analgésicos relatados por adultos com doença falciforme durante as visitas clínicas de rotina.	Um estudo descritivo que usou questionários validados para analisar as experiências sensoriais de dor dos pacientes com doença falciforme; o uso de medicações analgésicas e as barreiras para conseguí-los. A amostra foi de 104 pacientes.	No que tange a qualificação da dor: foram escolhidos em média $4,5 \pm 3,4$ descritores de dor neuropática; sendo que apenas 8,3% da população não escolheu nenhum descritor. E 59% dos pacientes relataram um padrão de dor contínua.	É importante ressaltar que a dor na doença falciforme pode ser tanto nociceptiva e neuropática, ao contrário das expectativas comuns que dor neuropática é só nociceptiva. Poucos pacientes, no entanto, tomam medicamentos eficazes para a dor neuropática.
Brandow et al. 2012	Determinar a presença de dor neuropática clinicamente evidente em pacientes com DF descrever os sintomas sensoriais que os pacientes experimentam quando na dor, e avaliar a relação entre dor neuropática, idade e gênero.	Estudo do tipo corte transversal que utilizou o questionário painDETECT, uma ferramenta validada para triagem de dor neuropática.	Um total de 56 pacientes participaram. A idade média foi 20,3 anos e 77% eram do sexo feminino. Encontraram 37% dos pacientes apresentando evidências de dor neuropática. A idade foi correlacionada positivamente com a pontuação total ( $r = 0,43$ , $P \leq 0,001$ ) sugerindo pacientes mais velhos experimentam mais a dor neuropática.	A dor neuropática existe no SCD. Ferramentas de rastreio válidas podem identificar os pacientes que poderiam se beneficiar de terapias da dor neuropática existentes e futuras e poderia determinar o impacto destas terapias.
Jacob et al. 2014	Avaliar os padrões sensoriais mecânicos e térmicos de crianças com doença falciforme.	Crianças com idade entre 10 e 17 anos foram submetidos ao “quantitative sensory testing” e preencheram questionários que avaliavam a qualidade de vida e ansiedade e depressão. Além disso, quantificavam a dor usando escala visual analógica.	13 dos 48 participantes apresentaram evidência de processamento anormal da dor, indicados pela presença de hipoestesia e alodinia.	A presença desses achados podem indicar alterações anormais no sistema nervoso dessas crianças. Fato que corrobora a necessidade de estudos que investiguem melhor a presença de dor neuropática em crianças com DF.

CONTINUA

**Quadro IV.** [Continuação].

<b>Artigo</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Hollins et al. 2012	Determinar se pacientes com DF que apresentam episódios de dor muito espessados apresentam sinais de distúrbios do processamento e cognição da dor.	Doentes com DF (n=22) e controles saudáveis (n=52) foram expostos a estimulação com pressão nociva por um tempo de até três minutos, e a intensidade da dor e desconforto foram relatados periodicamente em escalas de 0-10, permitindo avaliar a taxa de aumento da dor (somação temporal). A intensidade, sua discriminação e atitudes em relação à dor foram avaliados.	Não foram observadas diferenças globais nas avaliações da dor ou somação temporal entre os grupos de pacientes e controle. No entanto, as avaliações de dor experimentais dos pacientes tende a aumentar com a idade, e os que relataram uma história de episódios muito dolorosos mostrou particularmente rápida somação temporal de desagrado ou dor.	A maioria dos doentes com DF, cuja dor desaparece inteiramente entre os episódios de dor aguda, não estão em estado de dor crônica, mas alguns, aqueles que são mais velhos e têm uma história de episódios- altamente dolorosos parecem estar na transição para ele.
Osunkwo et al. 2011	Estudar a possível contribuição dada pela vitamina D (25-hidroxi vitamina D) na dor crônica de crianças e adolescentes com DF.	53 pacientes com DF, com média de idade de 12 anos, tiveram seus níveis de vitamina D acompanhados durante dois anos. Foram inclusos pacientes com: dor crônica, ou fragilidade óssea (suspeita ou já confirmada) ou outras complicações da DF. Foram excluídos pacientes com doença renal crônica ou outras síndromes dolorosas.	Todos os pacientes estudados apresentaram deficiência nos níveis de vitamina D. Foi observada uma relação entre os níveis de 25 OHD e a presença de dor crônica e fragilidade óssea.	O estudo mostrou uma associação entre a deficiência de 25OHD e a integridade do sistema musculoesquelético dos pacientes com DF. A relação dessa deficiência com dor crônica é uma dos indicativos dessa associação.

**Quadro V. Resumo dos estudos intervencionistas.**

<b>Aritgo</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Molokie et al. 2013	O objetivo deste estudo foi determinar os efeitos agudos do “trifluoperazine”, principalmente os efeitos adversos e, secundariamente, a redução da intensidade da dor, em adultos com doença falciforme.	Em um estudo de fase I aberto, de doses de “trifluoperazine” (0.5,1,2,5,7.5, 10mg), obteve-se medidas de 7 horas e de 24 horas repetidas de efeitos adversos, a intensidade da dor, e uso de analgésicos opióides suplementares em 18 adultos com doença falciforme, cada um dos quais receberam uma única dose.	Oito sujeitos relataram redução de 50% na dor crônica sem sedação grave ou analgésicos opióides suplementares; um desses indivíduos tinham distonia 24.5h após a dose de 10 mg. O efeito analgésico durou pelo menos 24 horas em 3 sujeitos. Adultos com DF experimentaram efeitos adversos mínimos em doses menores de 10 mg.	Neste estudo orientado por mecanismo molecular, “trifluoperazine” mostra-se como promessa como um analgésico que é digno de mais testes em um estudo controlado randomizado de adultos com DF a partir de uma dose de 1 mg em doses repetidas para determinar os efeitos adversos e analgésicos a longo prazo.
Osunkwo et al. 2012	Relatar os resultados de um estudo piloto de altas doses de vitamina D em uma população pediátrica com dor crônica e doença falciforme (DF).	Os sujeitos com DF e dor crônica foram seguidos durante 6 meses após a administração em um curso de seis semanas de colecalciferol de alta dose oral ou placebo. Insuficiência e deficiência de vitamina D estava presente no início do estudo, em 82,5% e 52,5% dos indivíduos, respectivamente.	Indivíduos que receberam altas doses de vitamina D alcançando maior concentração sérica 25 - hidroxivitamina D, tiveram menos dias de dor por semana, e teve maior pontuação de qualidade de vida.	Estes resultados sugerem um benefício potencial da vitamina D na redução do número de dias de dor no SCD. Maiores estudos prospectivos com maior duração são necessários para confirmar esses efeitos.

## VI. DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos usando diferentes metodologias têm mostrado taxas significativas de dor crônica em portadores de doença falciforme (DF). Conforme ilustrado na revisão de literatura de Taylor et al. (2010), cerca de 65% dos sujeitos de pesquisa apresentaram o quadro. Em levantamento epidemiológico, Smith et al. (2008) mostraram através da análise de diários de dor que: nos 31017 dias de diários analisados, em 41,8% dos dias os pacientes sentiram dor que não estava associada a crises agudas. Embora o presente trabalho tenha encontrado um número escasso de artigos de caráter epidemiológico que investigaram possíveis causas para a dor crônica da DF, algumas revisões de literatura (Ballas, 2007; Niscola et al. 2009; e Ballas et al., 2012a) elencaram algumas causas possíveis.

Cinco revisões (Aguilar et al. 2005; 2005; Ballas, 2007; Niscola et al. 2009; Smith e Scherer, 2010; e Ballas et al., 2012a) trouxeram uma série de patologias como possíveis causas de dor crônica. Dentre elas estão: a necrose avascular da cabeça do fêmur, as úlceras de membros inferiores, a osteomielite crônica e os infartos vertebrais. Essas enfermidades são complicações conhecidas da DF, resultantes dos eventos vasocclusivos (Ballas et al., 2012b). Apesar dessas revisões não se apoiarem em estudos de caráter epidemiológico para sustentarem essa hipótese, essas patologias são causas conhecidas de dor crônica e estão presentes em uma parcela significativa dos pacientes com doença falciforme (Ballas et al., 2012b). A necrose avascular da cabeça de fêmur, por exemplo, apresenta taxas de prevalência próximas de 48,6% nos adultos com DF; e as úlceras de membros inferiores, por sua vez, têm uma prevalência que varia de 2,5% a mais de 40%, a depender da região da população com DF estudada (Ballas et al., 2012b).

Alguns estudos que elencaram algumas complicações da DF como possíveis etiologia da dor crônica (Ballas, 2007; Niscola et al. 2009; e Ballas et al., 2012a) trouxeram também que existe um grupo de doentes com dor crônica e DF sem patologias evidentes que expliquem o sintoma. Segundo os mesmos artigos, esse grupo de pacientes poderia ter sua dor crônica explicada por processos de sensibilização neural. Essa hipótese é sustentada a partir da lógica que diz que eventos de dor aguda repetidos podem levar a alterações neurais que induzem a dor crônica (Mifflin e Kerr, 2014). Hillery et al. (2011) trazem como possível explicação para a transição da dor aguda para a crônica na DF o fato de os eventos agudos da doença falciforme desencadearem alterações nos nociceptores que passam a ficar cronicamente sensibilizados e conseqüentemente hiperresponsivos, passando a serem ativados mesmo na ausência de estímulos dolorosos.

Na tentativa de elucidar a transição entre a dor aguda e a dor crônica na DF, o estudo de Hollins et al. (2012) pesquisou a presença de somação temporal, como uma evidência de sensibilização central, em pacientes adultos com DF sem crises há muito tempo e sem dor crônica. Nesse artigo, a comparação entre os grupos de sujeitos com DF e sem a doença, não mostrou diferenças significativas no que diz a respeito à presença de somação temporal. No entanto, nos sujeitos de pesquisa com histórico de crises álgicas intensas foram observados indícios de sensibilização central e, conseqüentemente, esses participantes poderiam estar evoluindo para um estágio de dor crônica. Segundo os mesmos autores (Hollins et al., 2012), esse achado reforça a

hipótese dos eventos agudos como possíveis desencadeadores de alterações neurais que levam a dor crônica.

O estudo experimental de Kohli et al. (2010) com modelos murinos de doença falciforme reforça a hipótese da presença de mecanismos de sensibilização neural, centrais e periféricos, na fisiopatologia da dor da doença falciforme. Nesse artigo, ratos que expressavam HbS (BERK e hBERK1) apresentaram alterações teciduais e celulares como a maior quantidade de mediadores da dor nociceptiva e neuropática na coluna dorsal. Além de apresentar sinais semelhantes aos dos pacientes com sensibilização, como a dor musculoesquelética sem a presença de estímulo desencadeante e hiperalgesia ao calor, ao frio e a estímulos mecânicos. Outro dado mostrado no estudo de Kohli et al. (2010) foi a alteração na espessura da derme e da epiderme dos ratos transgênicos, acompanhada de diminuição da inervação; dados muito sugestivos de neuropatia periférica. Esse achado segue em concordância com estudos recentes (Brandow et al., 2014; Wilkie et al., 2010; Jacob et al., 2014) que trazem evidências clínicas de dor neuropática em pacientes com DF.

O estudo de Wilkie et al. (2010) descreveu as características da dor de pacientes com doença falciforme em consultas de rotina e mostrou pela primeira vez a presença de características de dor neuropática nesses sujeitos, contrariando assim a expectativa dominante de que a dor na doença falciforme era exclusivamente de natureza nociceptiva e reforçando a hipótese já levantada por alguns autores (Ballas, 2007; Niscola et al. 2009) de que o componente neuropático poderia estar contribuindo de alguma maneira na fisiopatologia da dor nos pacientes com DF. O estudo de Brandow et al. (2014) também trouxe importantes evidências clínicas da presença de dor neuropática na DF utilizando um instrumento validado para diferenciar a dor neuropática da dor nociceptiva, e demonstrou que 37% dos sujeitos da pesquisa tinham alguma evidência de dor neuropática. Em um estudo com crianças Jacob et al. (2014) encontraram a presença de alodínia (sensação de dor frente a estímulos não dolorosos) e hipoestesia térmica em 13 de 48 crianças. Esses sinais podem ser também indicativos de dor neuropática, e por isso, fortalecem ainda mais a hipótese da dor neuropática como uma modalidade de dor na DF (Jacob et al., 2014).

Apesar dos dados apresentados nos estudos sobre dor neuropática na DF (Wilkie et al., 2010; Brandow et al., 2014; Jacob et al., 2014) dizerem respeito a indivíduos fora das crises agudas, não foi informado em nenhum deles a duração dos episódios dolorosos. Além disso, não foi descrito se os sujeitos de pesquisa apresentavam alguma comorbidade que eventualmente justificasse a presença do sintoma estudado. Essas limitações, somadas à amostra reduzida (249 participantes, no total) apontam para a necessidade da realização de mais estudos para elucidar melhor a participação da dor neuropática na dor da doença falciforme, uma vez que essa pode ser responsável, por exemplo, por uma parcela dos casos de dor crônica sem uma patologia que explique o sintoma.

Outro dado que reforça a hipótese da dor neuropática como uma possível contribuinte para a dor crônica da doença falciforme é o estudo de Molokie et al. (2013). Esse estudo mostrou a melhora de quadros de dor crônica com a utilização de uma medicação voltada para o tratamento de dor neuropática, o “trifluoperazine”. Apesar dos resultados positivos, trata-se de um estudo intervencionista de fase 1 com uma amostra de apenas 18 pacientes em que não houve um seguimento maior dos

participantes que pudesse mostrar a segurança da medicação. Molokie et al. concluem que estudos mais sofisticados devem ser realizados frente aos resultados obtidos, no que diz respeito a redução da dor e aos poucos efeitos colaterais.

Outra causa de dor crônica na DF, investigada no estudo de Osunkwo et al. (2011) foi a deficiência de vitamina D (25 OHD). Apesar de não existirem evidências consistentes desta relação, os baixos níveis sérios de 25 OHD já foram associados com dor crônica em outras populações como mostrado na revisão de Straube et al. (2009). Osunkwo et al. (2011) mostraram pela primeira vez em sua coorte com 53 pacientes, que possivelmente existe uma associação da deficiência de 25 OHD com a dor crônica de pacientes com DF.

Essa relação – dor crônica na DF e deficiência de vitamina D - também foi investigada em um estudo intervencionista de Osunkwo et al. (2012), o qual não mostrou correlação dos níveis de vitamina D com a presença de dor crônica. No entanto, nesse mesmo artigo, foi mostrada redução significativa nos níveis de dor e uma melhora da qualidade de vida dos pacientes que receberam reposição com altas doses de vitamina. A principal limitação desse estudo foi amostra reduzida, nesse sentido, os autores sugerem que estudos de melhor qualidade são necessários para conhecer melhor o papel da vitamina D como um componente da dor crônica na DF. Em uma revisão publicada na *Cochrane* (Straube et al. 2015) foi analisada a eficácia da reposição de vitamina D no tratamento de dor crônica de qualquer etiologia e foi mostrado que não há evidências suficientes que comprovem a melhora da dor e que sustentem o uso dessa substância na prática clínica.

A hiperalgesia desencadeada pelo uso de opióides é uma possibilidade de etiologia levantada apenas no artigo de Smith e Scherer (2010), no qual os autores colocam esta como uma causa em potencial já que muitos pacientes com doença falciforme fazem uso de opióides por longos períodos para obter alívio da dor. A hiperalgesia desencadeada por esses fármacos é um fenômeno descrito em vários estudos (Fishbain et al., 2009; Hay et al., 2009), mas o seu mecanismo ainda é discutido. Algumas possíveis explicações envolvem a ativação excessiva das vias de dor mediante participação do receptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) e posterior diminuição dos receptores opióides (Lee e Yeomans., 2014). O uso de baixas doses de ketamina é uma estratégia terapêutica utilizada nos casos de hiperalgesia desencadeada por opióides, e segundo a revisão de Uprety et al. (2013) dezessete relatos de casos já haviam sido publicados com melhora da dor e diminuição do uso de opióides em quatorze dos pacientes em crise falcêmica refratários a opióides. Contudo, o foco desses estudos foi nos eventos agudos de dor, não trazendo dados a respeito do efeito dessa terapia em quadros de dor crônica.

O grupo de doentes com doença falciforme e dor crônica sem patologias evidentes que justifiquem o sintoma foi trazido em três das revisões de literatura selecionadas (Ballas, 2007; Niscola et al. 2009; e Ballas et al., 2012a). No entanto, a existência desse grupo é questionável, tendo em vista que nenhum desses artigos se apoiou em estudos de base epidemiológica para fazer tal afirmativa. O que se observa, contudo, é que em muitas das doenças propostas pelos outros estudos analisados como causas para dor crônica na DF, não existem sinais claros que evidenciem seu diagnóstico. Por exemplo, a deficiência de vitamina D, a hiperalgesia desencadeada por opióides ou a dor neuropática são situações que podem estar presentes sem

comemorativos significantes no exame físico. Fato que poderia dificultar ou impossibilitar a identificação dessas condições, levando assim a enquadrá-las no grupo de dor crônica sem patologias evidentes associadas. Outra questão que pode ser levantada é se a deficiência de vitamina D, a dor neuropática e a sensibilização neural são mecanismos envolvidos na fisiopatologia na dor crônica de alguns pacientes com DF, e não propriamente causas isoladas.

A principal limitação do atual estudo está relacionada à escassez de dados disponíveis sobre a etiologia da dor crônica na doença falciforme. Embora critérios de busca e inclusão dos artigos tenham sido vastos, abarcando trabalhos com diferentes desenhos de estudo, o número de artigos selecionados (quatorze) foi restrito. Outra limitação deste estudo surge da amplitude dos critérios de inclusão, que permitiram que estudos de validade restrita fossem incluídos na análise. A falta de publicações de caráter epidemiológico torna difícil estabelecer relações causais seguras da dor crônica na DF com qualquer das etiologias citadas pelos artigos analisados, apesar disso, os estudos apontam uma série de possibilidades a serem pesquisadas. Dado o grande impacto da dor crônica sobre a qualidade de vida dos pacientes, percebe-se a necessidade de mais pesquisas sobre o presente tema.



## VII. CONCLUSÕES

A dor crônica na doença falciforme ainda é uma entidade pouco estudada e negligenciada. O que a literatura tem mostrado como possíveis causadores desse quadro são algumas das conhecidas complicações da doença falciforme e uma possível colaboração de um componente neuropático. Outros mecanismos também são listados como possíveis causas: a sensibilização neural, a hiperalgesia desencadeada por opióides e a deficiência de vitamina D. O número escasso de estudos e as limitações significativas dos que existem não permitem conhecer, todavia, o real impacto de cada uma dessas etiologias ou até mesmo confirmar a relação causal delas com o quadro de dor crônica. São necessárias, portanto, mais publicações direcionadas para esse tema para conhecer melhor o perfil epidemiológico da dor crônica na doença falciforme e assim desenvolver estratégias terapêuticas efetivas para esses quadros que tendem a trazer um prejuízo significativo para a qualidade de vida dos afetados.

## VIII. SUMMARY

**ETIOLOGY OF CHRONIC PAIN IN SICKLE CELL DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW.** Although acute pain is a hallmark of sickle-cell anemia, recent evidence has shown that this symptom may develop into a chronic feature of the disease. Little is known, however, about the causes of chronic pain in these patients and about the contribution of a neuropathic component for this complication. Given this reality, this study aimed to identify in the literature: the main causes of chronic pain in sickle-cell disease; and the possible contribution of the neuropathic component for this condition. With these aims, a systematic search was conducted in the databases PubMed, Scopus and Scielo, from which were selected articles that discussed the proposed themes. In the inclusion criteria, there was no restriction regarding the articles' publication dates. Fifteen studies were selected and these proposed some known complications of sickle-cell anemia as possible etiologies for chronic pain in this disease: femoral head avascular necrosis, lower limbs ulcers, chronic osteomyelitis and vertebral body infarctions. Some studies showed that there is a group of patients that present with chronic pain in the absence of an evident complication that could explain its existence. Other causes, as neural sensitization, opioid-induced hyperalgesia and vitamin D deficiency are also listed as possible etiologies. Incipient evidence also points to a possible contribution of neuropathic pain in the setting of chronic pain in patients with sickle-cell anemia. However, given the limited number of studies, it is not possible to determine with certainty what are the main causes of chronic pain in sickle-cell disease, a finding that showcases the need for more studies investigating this theme.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005 Jan-Feb;21(1):292-8.
2. Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and joint disease in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005 Oct;19(5):929-41, viii.
3. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3647-56.
4. Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF, Luty GA, Dampier C, Osunkwo I, et al. Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:949535.
5. Ballas SK. Pain management of sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005 Oct;19(5):785-802, v.
6. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):512-7.
7. Conran N, Franco-Penteado CF, Costa FF. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. *Hemoglobin*. 2009;33(1):1-16.
8. Creary M, Williamson D, Kulkarni R. Sickle cell disease: current activities, public health implications, and future directions. *J Womens Health*. 2007 Jun;16(5):575-82.
9. Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One*. 2013 Nov 5;8(11):e79923. eCollection 2013.
10. de Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RM. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saude Publica*. 1993 Feb;27(1):54-8.

11. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J, Rosomoff RS. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med.* 2009 Jul-Aug;10(5):829-39.
12. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest.* 2007 Apr 2; 117(4): 850–858.
13. Garrison SR, Kramer AA, Gerges NZ, Hillery CA, Stucky CL. Sickle cell mice exhibit mechanical allodynia and enhanced responsiveness in light touch cutaneous mechanoreceptors. *Mol Pain.* 2012 Sep 10;8:62.
14. Hagar W, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2008 May;141(3):346-56.
15. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain.* 2009 Mar;10(3):316-22.
16. Hillery CA, Kerstein PC, Vilceanu D, Barabas ME, Retherford D, Brandow AM, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 mediates pain in mice with severe sickle cell disease. *Blood.* 2011 Sep 22;118(12):3376-83.
17. Hollins M, Stonerock GL, Kisaalita NR, Jones S, Orringer E, Gil KM. Detecting the emergence of chronic pain in sickle cell disease. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Jun;43(6):1082-93.
18. Jacob E, Chan VW, Hodge C, Zeltzer L, Zurakowski D, Sethna NF. Sensory and Thermal Quantitative Testing in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Jul 10.
19. Kohli DR, Li Y, Khasabov SG, Gupta P, Kehl LJ, Ericson ME, et al. Pain-related behaviors and neurochemical alterations in mice expressing sickle hemoglobin: modulation by cannabinoids. *Blood.* 2010 Jul 22;116(3):456-65.
20. Lee HJ, Yeomans DC. Opioid induced hyperalgesia in anesthetic settings. *Korean J Anesthesiol.* 2014 Nov;67(5):299-304.
21. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol.* 2013 Oct;13(5):292-307.

22. Mifflin KA, Kerr BJ. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anaesth*. 2014 Feb;61(2):112-22.
23. Modell B, Darlison M.. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun; 86(6): 480–487.
24. Molokie RE, Wilkie DJ, Wittert H, Suarez ML, Yao Y, Zhao Z, et al. Mechanism-driven phase I translational study of trifluoperazine in adults with sickle cell disease. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 15;723:419-24.
25. Niscola P, Sorrentino F, Scaramucci L, de Fabritiis P, Cianciulli P. Pain syndromes in sickle cell disease: an update. *Pain Med*. 2009 Apr;10(3):470-80.
26. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, et al.. High dose vitamin d therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot Study. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(2):211-5.
27. Osunkwo I. Complete resolution of sickle cell chronic pain with high dose vitamin d therapy: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Oct;33(7):549-51.
28. Panepinto JA, Bonner M. Health-related quality of life in sickle cell disease: past, present, and future. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Aug;59(2):377-85.
29. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain*. 2004 Jul;110(1-2):461-9.
30. Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease-pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2006 Nov-Dec;36(10):346-76.
31. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31.
32. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med*. 2004 Nov;62(10):364-74.

33. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Oct 1;3(10):a011783.
34. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008 Jan 15;148(2):94-101.
35. Smith WR, Scherer M. Sickle-cell pain: advances in epidemiology and etiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:409-15.
36. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *ScientificWorldJournal.* 2008 Dec 25;8:1295-324.
37. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 6;5:CD007771.
38. Swanson ME, Grosse SD, Kulkarni R. Disability among individuals with sickle cell disease: literature review from a public health perspective. *Am J Prev Med.* 2011 Dec;41(6 Suppl 4):S390-7.
39. Taylor LE, Stotts NA, Humphreys J, Treadwell MJ, Miaskowski C. A review of the literature on the multiple dimensions of chronic pain in adults with sickle cell disease. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Sep;40(3):416-35.
40. Uprety D, Baber A, Foy M. Ketamine infusion for sickle cell pain crisis refractory to opioids: a case report and review of literature. *Ann Hematol.* 2014 May;93(5):769-71.
41. Wilkie DJ, Molokie R, Boyd-Seal D, Suarez ML, Kim YO, Zong S, et al. Patient-reported outcomes: descriptors of nociceptive and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2010 Jan;102(1):18-27.