

Universidade Federal do Maranhão  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
**Doutorado**

CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES

**DOR NEUROPÁTICA EM DOENÇA FALCIFORME:  
PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DO  
RECEPTOR TRPV1**

SÃO LUÍS

2025

CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES

**DOR NEUROPÁTICA EM DOENÇA FALCIFORME:  
PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DO  
RECEPTOR TRPV1**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

**Coorientador:** Prof. Dr. Thiago Alves Rodrigues

SÃO LUÍS

2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Rodrigues, Camila Freitas de Andrade.

DOR NEUROPÁTICA EM DOENÇA FALCIFORME: PREVALÊNCIA E  
ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DO RECEPTOR TRPV1 / Camila  
Freitas de Andrade Rodrigues. - 2025.

117 f.

Coorientador(a) 1: Thiago Alves Rodrigues.

Orientador(a): João Batista Santos Garcia.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em  
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,  
São Luís, 2025.

1. Doença Falciforme. 2. Dor Neuropática. 3.  
Polimorfismo Trpv1. I. Garcia, João Batista Santos. II.  
Rodrigues, Thiago Alves. III. Título.

CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES

**DOR NEUROPÁTICA EM DOENÇA FALCIFORME:  
PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DO  
RECEPTOR TRPV1**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Aprovada em     /     /

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. João Batista Santos Garcia (Orientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Thiago Alves Rodrigues (Coorientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosane Nassar Meireles Guerra Libério  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Érica Brandão de Moraes  
Universidade Federal Fluminense

*“A paciência tudo alcança.”*  
*Santa Teresa D’Ávila*

*A Deus, que derrama bênçãos diariamente em minha  
vida.*

*Ao meu amado Thiago, por ser meu companheiro em todos os momentos.*

*A Larissa, Davi e Daniel, meus filhos, minhas prioridades.*

*A meus queridos e estimados pais e sogros.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus pelo dom da vida e por ter me permitido viver cada etapa da minha trajetória acadêmica com serenidade, da graduação à conclusão desta pós-graduação, mesmo sem ser merecedora de nada disso.

Aos meus pais, aos meus sogros, ao meu irmão e à minha madrinha, por serem presença constante em minha vida, por serem a melhor torcida que eu poderia ter.

Aos meus filhos Larissa, Davi e Daniel, que compreenderam a importância deste projeto e ficavam ao meu lado, me fazendo a melhor companhia e me perguntando quando acabaria.

Ao meu maior incentivador, meu amado esposo Thiago, por estar à frente de toda a execução deste projeto, por ser incansável, não só nesses quatro anos, mas também por me dizer, todos os dias, que eu seria capaz de concluí-lo e que projetos maiores virão. Te amo!

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Batista, que, além de ter sido preciso em seus apontamentos, foi paciente comigo nesta caminhada e me dá, todos os dias, exemplos de que a pesquisa é o caminho para melhorar a assistência ao paciente.

Ao Hemomar, instituição tão importante no Maranhão, um potencial celeiro de pesquisas, local onde me dedico inteiramente aos cuidados dos pacientes hematológicos.

Às assistentes sociais, Francisca, Vânia e Antônia, e à técnica do laboratório Silvilene, que ficavam ao meu lado, organizando o atendimento e a coleta de material desses pacientes.

Aos alunos Isabelle, Pedro e Lucas, que deram um gás na coleta de dados e auxiliaram nas publicações, o que permitiu tornar nosso trabalho cada vez mais importante.

Aos pacientes, especialmente aos que têm doença falciforme, que aceitaram participar da pesquisa, contribuindo para ampliar o conhecimento sobre este problema tão negligenciado: a dor crônica, especialmente a neuropática, nesta população tão vulnerável.

Ao doutor Bruno Feres de Souza, professor do curso de engenharia de computação da UFMA, que colaborou na análise estatística deste trabalho.

Ao professor Marcelo Souza de Andrade, chefe do laboratório de Biologia Molecular da UFMA, que permitiu a realização do trabalho neste referido espaço.

Ao laboratório de Biologia Molecular da UFMA, LabMol, onde foi desenvolvida a parte genética do trabalho.

Aos colegas de turma do doutorado, por dividir as angústias e trazer os memes todos os dias sobre a vida dos pós-graduandos.

Aos professores Dr<sup>a</sup>. Rosane Nassar Meireles Guerra, Dr<sup>a</sup>. Flavia Castello Branco Vidal Cabral e Dr. José Osvaldo Barbosa Neto, membros da banca examinadora do exame de qualificação, por sua relevante contribuição como revisores desta tese.

À Capes e à Universidade Federal do Maranhão pela oportunidade e apoio na realização deste doutorado.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização deste sonho.

## SUMÁRIO

|                                                                  | p.  |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS                                   |     |
| LISTA DE TABELAS                                                 |     |
| LISTA DE FIGURAS                                                 |     |
| RESUMO                                                           |     |
| ABSTRACT                                                         |     |
| 1. INTRODUÇÃO                                                    | 1   |
| 2. REFERENCIAL TEÓRICO                                           | 3   |
| 2.1 Doença Falciforme                                            | 3   |
| 2.2 A dor na doença falciforme                                   | 5   |
| 2.3 Dor neuropática                                              | 6   |
| 2.4 Receptores TRPV1 – Receptor de Potencial Vaniloide 1         | 9   |
| 2.5 Polimorfismos do TRPV1                                       | 14  |
| 3. OBJETIVOS                                                     | 18  |
| 3.1 Geral                                                        | 18  |
| 3.2 Específicos                                                  | 18  |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS                                            | 19  |
| 4.1 Amostra                                                      | 19  |
| 4.2 Critérios de Inclusão                                        | 19  |
| 4.3 Critérios de não-inclusão                                    | 19  |
| 4.4 Desenho do Estudo                                            | 20  |
| 4.5 Instrumentos para coleta de dados                            | 20  |
| 4.5.1 Formulário de Características Sociodemográficas e Clínicas | 20  |
| 4.5.2 <i>Douleur Neuropathique 4 Questions</i> – DN4             | 21  |
| 4.5.3 <i>PainDETECT Questionnaire</i> (PD-Q)                     | 21  |
| 4.6 Biologia molecular das amostras                              | 22  |
| 4.6.1 Extração do DNA                                            | 22  |
| 4.6.2 Realização de PCR convencional                             | 22  |
| 4.6.3 Eletroforese                                               | 23  |
| 4.7 Análise estatística                                          | 23  |
| 5. RESULTADOS                                                    | 25  |
| 5.1 Capítulo I – Artigo I                                        | 25  |
| 5.2 Capítulo II – Artigo II                                      | 55  |
| 5.3 Capítulo III – Artigo III                                    | 76  |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS                                          | 95  |
| REFERÊNCIAS                                                      | 96  |
| APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO          | 100 |
| APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR                      | 102 |

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>APÊNDICE C – FORMULÁRIO DE DADOS CLÍNICOS E<br/>SOCIODEMOGRÁFICOS</b> | <b>104</b> |
| <b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>                          | <b>105</b> |
| <b>ANEXO B – DN4</b>                                                     | <b>112</b> |
| <b>ANEXO C – PainDETECT</b>                                              | <b>113</b> |
| <b>ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO – ARTIGO I</b>                     | <b>115</b> |
| <b>ANEXO E – COMPROVANTE DE ACEITE – ARTIGO II</b>                       | <b>116</b> |
| <b>ANEXO F – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO – ARTIGO III</b>                   | <b>117</b> |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|                   |                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| °C                | Celsius                                                   |
| Ca <sup>+2</sup>  | íon Cálcio                                                |
| CaMKII            | Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II            |
| CEP               | Comitê de Ética em Pesquisa                               |
| DF                | Doença Falciforme                                         |
| DN                | Dor Neuropática                                           |
| DN4               | <i>Douleur Neuropathique 4</i>                            |
| DNA               | Ácido Desoxirribonucleico                                 |
| DNTP              | Desoxinucleosídeo trifosfato                              |
| H <sup>+</sup>    | íon Hidrogênio                                            |
| Hb                | Hemoglobina                                               |
| HEMOMAR           | Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão           |
| HPLC              | Cromatografia Líquida de Alta Performance                 |
| HUUFMA            | Hospital Universitário da UFMA                            |
| IASP              | <i>International Association for the Study of Pain</i>    |
| K <sup>+1</sup>   | Íon Potássio                                              |
| kDa               | kilodalton                                                |
| LANSS             | <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i> |
| Mg <sup>+2</sup>  | íon Magnésio                                              |
| MgCl <sub>2</sub> | cloreto de Magnésio                                       |
| Na <sup>+1</sup>  | íon Sódio                                                 |
| NO                | Óxido Nítrico                                             |
| NP                | <i>Neuropathique Pain</i>                                 |

|       |                                                 |
|-------|-------------------------------------------------|
| PCR   | Proteína C Reativa                              |
| PD-Q  | <i>painDETECT Questionnaire</i>                 |
| PIP2  | Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato                |
| PKA   | Proteína quinase A                              |
| PKC   | Proteína quinase C                              |
| RNA   | Ácido Ribonucleico                              |
| RNAse | Ribonuclease                                    |
| SNPs  | <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>           |
| SS    | hemoglobina SS                                  |
| TCLE  | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido      |
| TRP   | <i>Transient Receptor Potential Channels</i>    |
| TRPV1 | <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i> |
| UFMA  | Universidade Federal do Maranhão                |
| VOC   | Vaso-occlusive crisis                           |

## LISTA DE TABELAS

### Lista de Tabelas: Referencial Teórico

|                                                                                               | p. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Principais estímulos ativadores do TRPV1.                                    | 13 |
| <b>Tabela 2.</b> Polimorfismos do gene TRPV1 e características dos <i>primers</i> utilizados. | 23 |

### Lista de Tabelas: Capítulo I

|                                                                                                                                                                   | p. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Table 1.</b> Journals that published on neuropathic pain in Sickle Cell Disease during the study period: number of articles and impact factor.                 | 34 |
| <b>Table 2.</b> Detailed breakdown of the five most cited articles, including the title, authors, keywords, journal of publication, and a summary of key results. | 30 |
| <b>Table 3.</b> Articles selected for bibliometric analysis.                                                                                                      | 40 |

### Lista de Tabelas: Capítulo II

|                                                                                             | p. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Table 1.</b> Demographic data of the patients included in the study.                     | 63 |
| <b>Table 2.</b> Clinical data on Sickle Cell Disease of the patients included in the study. | 64 |
| <b>Table 3.</b> Laboratory data on the patients is included in the study.                   | 65 |

### Lista de Tabelas: Capítulo III

|                                                                                                                                             | p. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Table 1.</b> Polymorphisms of the TRPV1 gene and characteristics of the primers used for PCR amplification.                              | 82 |
| <b>Table 2.</b> Sociodemographic profile of 84 patients with Sickle Cell Disease according to the presence of neuropathic pain (DN4)        | 85 |
| <b>Table 3.</b> Clinical characteristics of 84 patients with Sickle Cell Disease according to the presence of neuropathic pain (DN4).       | 87 |
| <b>Table 4.</b> Association between TRPV1 SNPs and the presence of neuropathic pain assessed by DN4 in 84 patients with Sickle Cell Disease | 88 |

## LISTA DE FIGURAS

### Lista de Figuras: Referencial Teórico

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Localização gênica (A) e estrutura proteica (B) do TRPV1. (A) O gene TRPV1 está localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.3). (B) Estrutura esquemática do canal TRPV1, composto por seis domínios transmembrana (S1–S6). O canal é ativado por estímulos físicos e químicos, incluindo calor (>43 °C), capsaicina, variações de voltagem e pH baixo. As regiões N-terminal e C-terminal contêm domínios anquirina, sítios de fosforilação e regiões de ligação ao cálcio e ao fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP <sub>2</sub> ), que modulam a função do canal (Adaptado de XIAO et al, 2022). | 11 |
| <b>Figura 2.</b> Organização genômica do TRPV1 com posições de locais de junção de <i>splice</i> (VAN ESCH et al.,2009).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 16 |

### Lista de Figuras: Capítulo I

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | p. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1.</b> PRISMA flowchart showing the selection process for included studies.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 30 |
| <b>Figure 2.</b> Country Scientific Production (CSP) on neuropathic pain in Sickle Cell Disease (2005–2025), based on author affiliations (full-counting method). Multi-country papers are counted once per country; totals may exceed 100%. Corpus = 36 articles; data sources = Web of Science, Scopus, PubMed; software = Bibliometrix 4.1; colour scale = blue gradient (five bins).                         | 31 |
| <b>Figure 3.</b> Annual scientific output on neuropathic pain in Sickle Cell Disease (2010–2025). Data retrieved from Web of Science, Scopus, and PubMed, and processed with Bibliometrix 4.1 (February 9, 2025). Corpus = 36 articles. Data for 2025 are partial, reflecting publications available up to the date of database access.                                                                          | 32 |
| <b>Figures 4a–b.</b> Institutional collaboration networks on neuropathic pain in sickle cell disease (2005–2025): (a) co-authorship network and (b) density visualization. Data = Web of Science, Scopus, PubMed (February 9, 2025); software = VOSviewer 1.6.20 (full-counting, ≥2 documents per link). A country-level network was tested but excluded due to sparse and unstable links. Corpus = 36 articles. | 35 |
| <b>Figure 5.</b> Authors' impact measured by the H-index in the field of neuropathic pain in Sickle Cell Disease. Data = Web of Science, Scopus, PubMed (February 9, 2025); corpus = 36 articles; software = Bibliometrix 4.1.                                                                                                                                                                                   | 36 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figure 6.</b> Clusters of authors with at least three publications on neuropathic pain in Sickle Cell Disease. Data = Web of Science, Scopus, PubMed (February 9, 2025); corpus = 36 articles; software = VOSviewer 1.6.20 (full-counting).                                                           | <b>37</b> |
| <b>Figures 7a-b.</b> Co-occurrence network (a) and density visualization (b) of the most frequent terms related to neuropathic pain in Sickle Cell Disease. Data = Web of Science, Scopus, PubMed (February 9, 2025); corpus = 36 articles; software = VOSviewer 1.6.20 (full-counting, ≥3 occurrences). | <b>43</b> |

### Lista de Figuras: Capítulo II

|                                                                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                                                                                                    | <b>p.</b> |
| <b>Figure 1.</b> The most common complaints identified using the DN4 questionnaire in patients with neuropathic pain related to SCD (n=62).        | <b>66</b> |
| <b>Figure 2.</b> The most common complaints identified using the PainDETECT questionnaire in patients with neuropathic pain related to SCD (n=18). | <b>67</b> |
| <b>Figure 3.</b> Correlation between DN4 and PainDETECT questionnaires for detecting neuropathic pain in Sickle Cell Disease.                      | <b>68</b> |

### Lista de Figuras: Capítulo III

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>p.</b> |
| <b>Figure 1.</b> Distribution of DN4 scores among patients with sickle cell disease, grouped by the presence or absence of neuropathic pain. The red dashed line indicates the diagnostic cutoff point (DN4 ≥ 4). Boxes show the interquartile range, and the central line marks the median (without neuropathic pain: 1.0, IQR 1.0–3.0; with neuropathic pain: 6.0, IQR 5.0–6.5). p < 0.001, Mann–Whitney test. | <b>84</b> |

## RESUMO

Dor é o sintoma mais frequente e a principal razão de hospitalização de pacientes com doença falciforme (DF). Mesmo classicamente compreendida como aguda e nociceptiva, decorrente de crises vaso-oclusivas, evidências recentes mostram que cerca de um terço dos adultos com DF apresenta dor ao longo da vida, de caráter crônico. Além disso, características sugestivas de dor neuropática (DN) podem estar presentes nesse grupo, embora frequentemente subdiagnosticadas, o que reforça a necessidade de investigação sistemática desse tipo de dor. A compreensão da base molecular da DN foi ampliada pela clonagem e caracterização de famílias de canais iônicos, como a dos receptores de potencial transitório vaniloide 1 (TRPV1). Diferentes polimorfismos no gene TRPV1 humano foram identificados, podendo explicar maior ou menor suscetibilidade à DN nessa população. O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência de DN em pacientes com DF e a presença de polimorfismos genéticos que possam estar envolvidos nesse tipo de dor. Foram coletados dados sociodemográficos e características clínicas da doença, e aplicados os questionários DN4 e PainDETECT para triagem de DN em pacientes do HEMOMAR – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão. A pesquisa dos polimorfismos rs222749, rs222747, rs8065080 e rs224534 foi realizada por PCR convencional a partir de sangue periférico. Foram estudados 214 pacientes, dos quais 29% apresentavam DN. A idade superior a 34 anos foi considerada fator de risco para o aparecimento de DN. O subtipo HbSS foi o mais prevalente no grupo DN, porém, sem significância estatística. As crises álgicas e o uso de opioides foram mais frequentes entre aqueles com DN. Observou-se forte correlação positiva entre os dois instrumentos de triagem utilizados, com alta concordância na identificação e na quantificação da DN nesta população (coeficiente de Pearson  $r=0,87$ ). Os polimorfismos rs224534 e rs222747 não se relacionaram com a presença de DN, enquanto rs222749 e rs8065080 não foram detectados em nenhum dos indivíduos avaliados, indicando a ausência de variação alélica nesses loci na amostra estudada. Conclui-se que a dor neuropática é prevalente entre pacientes com DF e pode ser identificada por instrumentos de fácil e rápida aplicação em regime ambulatorial; entretanto, os polimorfismos do gene TRPV1 investigados não demonstraram influência na presença de DN nesta população.

**Palavras-chave:** doença falciforme; dor neuropática; polimorfismo; TRPV1.

## ABSTRACT

Pain is the most frequent symptom and the leading cause of hospitalization in patients with sickle cell disease (SCD). Although traditionally understood as acute and nociceptive, caused by vaso-occlusive crises, recent evidence indicates that about one-third of adults with SCD experience chronic pain throughout their lives. Additionally, characteristics suggestive of neuropathic pain (NP) may be present in this group, although they are often underdiagnosed, highlighting the need for systematic investigation of this type of pain. Understanding of the molecular basis of NP has expanded through the cloning and characterization of ion channel families, such as vanilloid transient receptor potential 1 (TRPV1) receptors. Different polymorphisms in the human TRPV1 gene have been identified, which may explain variations in susceptibility to NP among this population. The aim of this study was to assess the prevalence of DN in patients with DF and the presence of genetic polymorphisms that could be involved in this type of pain. Sociodemographic data and clinical characteristics of the disease were collected, and the DN4 and PainDETECT questionnaires were used to screen for DN in patients at HEMOMAR – Maranhão Hematology and Hemotherapy Center. The polymorphisms rs222749, rs222747, rs8065080, and rs224534 were analyzed using conventional PCR from peripheral blood. A total of 214 patients were studied, with 29% having DN. Age 34 years or older was considered a risk factor for developing DN. The HbSS subtype was most common in the DN group, but this difference was not statistically significant. Pain crises and opioid use were more frequent among those with DN. A strong positive correlation was observed between the two screening tools, demonstrating high agreement in detecting and measuring DN in this population (Pearson's  $r = 0.87$ ). The polymorphisms rs224534 and rs222747 were not associated with ND, while rs222749 and rs8065080 were not detected in any of the individuals tested, indicating the absence of allelic variation at these loci in the sample studied. It is concluded that neuropathic pain is common among patients with SCD and can be identified using simple, rapid tools suitable for outpatient settings; however, the TRPV1 gene polymorphisms examined did not appear to influence the presence of ND in this population.

**Keywords:** sickle cell disease; neuropathic pain; polymorphism; TRPV1.

## 1. INTRODUÇÃO

A dor é a complicação clínica mais frequente e uma das principais causas de morbidade e hospitalização em pacientes com doença falciforme (DF), afetando significativamente a sobrevida e a qualidade de vida. Historicamente, considerou-se a dor decorrente das crises vaso-oclusivas como exclusivamente aguda e nociceptiva. No entanto, evidências indicam que aproximadamente um terço dos adultos com DF experimentam episódios dolorosos quase diários, indicando que, em muitos desses indivíduos, a dor assume caráter crônico (DAMPIER et al., 2017; GLAROS; BRANDOW, 2020).

Nas últimas décadas, a compreensão da fisiopatologia da dor na DF ampliou-se expressivamente, revelando uma interação complexa entre mecanismos hematológicos, neurológicos, imunológicos e psicológicos. Dentro desse espectro multifatorial, a dor com componente neuropático vem despertando atenção crescente (DAMPIER et al., 2017; GLAROS; BRANDOW, 2020; CREGAN et al., 2022).

A dor neuropática resulta de lesões ou disfunções no sistema nervoso central ou periférico, que comprometem diretamente o processamento dos estímulos dolorosos. Em pacientes com DF, esse perfil algico difere da dor típica das crises vaso-oclusivas e é frequentemente subdiagnosticado. Sintomas como queimação, pontadas, sensação de choque elétrico, formigamento e hipoestesia ao toque são frequentemente descritos, refletindo provável neuropatia subjacente (BRANDOW; PANEPINTO, 2016; SHARMA; BRANDOW, 2020).

Evidências sugerem que a dor neuropática na DF decorre não apenas de complicações vasculares e inflamatórias, mas também de mecanismos ainda pouco explorados, como a predisposição genética. A variabilidade clínica observada nesses pacientes sugere que alguns indivíduos apresentam maior vulnerabilidade à dor neuropática, possivelmente associada a polimorfismos genéticos que modulam a excitabilidade neuronal e processos inflamatórios (JHUN et al., 2018; SHARMA; BRANDOW, 2020; SIGALLA, 2021).

Entre os múltiplos mecanismos moleculares envolvidos na gênese da dor neuropática, merecem destaque a ativação repetida e os danos aos neurônios

nociceptivos, que aumentam a sensibilidade e a densidade de vários canais iônicos de membrana, como o TRPV1 (receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1). Tal receptor desempenha um papel central na transdução inicial da dor neuropática (TAKAOKA et al., 2021). Fatores como estresse oxidativo, isquemia-reperfusão e inflamação crônica atuam como gatilhos adicionais, levando a alterações no sistema somatossensorial e contribuindo para o desenvolvimento desse tipo de dor, sobretudo em pacientes refratários às terapias analgésicas convencionais (SHARMA; BRANDOW, 2020).

Diante desse panorama, é fundamental investigar os mecanismos neuropáticos associados à dor em pacientes com DF, incluindo seus marcadores fisiopatológicos e possíveis associações com polimorfismos genéticos do receptor TRPV1. Na prática clínica, observa-se que, embora muitos pacientes respondam às medidas terapêuticas convencionais, uma parcela considerável permanece com dor persistente e de difícil controle, mesmo após a otimização dos cuidados. Nesses casos, compreender as bases moleculares da dor neuropática é essencial para individualizar as condutas e evitar terapias inadequadas.

Considerando a alta prevalência de DF no Estado do Maranhão (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2022) e reconhecendo que a identificação desse tipo específico de dor é fundamental para um manejo mais preciso e humanizado, este estudo avaliou a ocorrência de dor neuropática em pacientes com DF e sua possível correlação com polimorfismos genéticos associados ao receptor TRPV1.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Doença Falciforme

A doença falciforme (DF) é uma condição genética que afeta a produção de hemoglobina normal (Hb), produzindo um tipo alterado – a hemoglobina S - resultante de defeitos em sua estrutura (HbS). Indivíduos com DF herdam uma mutação materna e outra paterna. As mutações herdadas podem estar em estado homozigótico (SS), genótipo que pode ser denominado “anemia falciforme”, ou heterozigótico composto, ou seja, a doença é causada pela herança de hemoglobina S (HbS) em combinação com outro defeito (estrutural ou de síntese) na Hb, como Hb SC, S beta-talassemia (SBetaTAL) e outras (KAVANAGH; FASIPE; WUN, 2022).

Registros indicam que a doença se originou na África, provavelmente na região da zona equatorial, entre os países de Camarões, Congo, Guiné, Uganda e Quênia, locais onde a prevalência do traço falciforme, ou seja, um alelo falcêmico e outro normal, pode chegar a 20% da população local; estendeu-se para a Península Arábica e regiões da Índia, cuja prevalência da hemoglobina S atinge até 10% da população; sul da Itália, com prevalência entre 2% e 5% da população; e foi trazida às Américas pela imigração forçada de cerca de 3 a 4 milhões de africanos, vindos como escravos (GONÇALVES et al., 2003; KAVANAGH; FASIPE; WUN, 2022).

A prevalência mundial da DF é da ordem de 20 a 25 milhões de pessoas espalhadas por todo o mundo, sendo que nos Estados Unidos há aproximadamente 120 mil pacientes convivendo com a doença, e no Brasil entre 60 e 100 mil casos (MIRANDA; MATALOBOS, 2021; THOMSON et al., 2023; KAYLE et al., 2024).

A presença da hemoglobina S torna as hemácias rígidas. Com isso, elas assumem a forma de uma foice ou de uma meia-lua quando liberam oxigênio ou quando são expostas a baixas concentrações de oxigênio. Essa alteração na forma dos glóbulos vermelhos dificulta sua passagem pelos vasos sanguíneos, especialmente os de menor calibre, resultando em obstrução do fluxo sanguíneo

(isquemia) e redução do fornecimento de oxigênio aos tecidos, o que pode causar dor – as chamadas crises vaso-oclusivas (BALLAS, 2005; FIELD et al., 2019).

Na ausência de fluxo sanguíneo normal, os tecidos são expostos a condições isquêmicas, com baixo teor de oxigênio e pH reduzido, que podem ser revertidas quando a oclusão diminui. A instalação de processos vaso-oclusivos ocorre por aumento da adesão de células sanguíneas ao endotélio vascular e por vasoconstrição. O contato direto das hemácias SS e a presença de hemólise intravascular levam à ativação das células endoteliais que revestem o vaso. Além disso, a degradação das hemácias tem efeito de depleção de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador (FIELD et al., 2019; SIGALLA, 2021).

A crise vaso-oclusiva (VOC) é uma característica clínica marcante da DF. Costuma iniciar repentinamente, causando dor intensa que pode durar de horas a vários dias e desaparecer abruptamente. Sua frequência é variável, pois alguns indivíduos podem experimentar mais de seis crises ao ano, enquanto outros nem as apresentam. As VOCs afetam ossos, articulações e tecidos moles, com apresentação variada, incluindo dactilite (especialmente nos primeiros 18 meses de vida) e necrose avascular. A dor intensa e profunda nas extremidades geralmente é causada por infarto da medula óssea. Certos padrões são previsíveis, uma vez que a dor tende a envolver ossos com maior atividade medular. À medida que a criança cresce, a dor geralmente ocorre em ossos longos das extremidades – locais que retêm a maior atividade medular durante a infância. Já na adolescência, a atividade medular diminui, e a dor costuma envolver os corpos vertebrais, especialmente a região lombar (FIELD et al., 2019; SIGALLA, 2021).

As VOCs são a principal causa de hospitalizações de pacientes com DF e estão associadas ao aumento da mortalidade e a danos aos órgãos. No entanto, devido às barreiras de acesso aos cuidados, uma grande proporção (51-79%) dos pacientes apresenta tais crises em casa. Além disso, essas crises estão associadas ao desenvolvimento de outras complicações, incluindo síndrome torácica aguda, priapismo e sequestro esplênico (SIGALLA, 2021; TAKAOKA, 2021).

Para minimizar as complicações da DF, um tratamento usual inclui a hidroxiureia, um fármaco oral que diminui a expressão de moléculas de adesão e aumenta a produção de hemoglobina fetal, reduzindo, assim, as crises de dor e a necessidade de transfusões nesses pacientes, sendo um medicamento importante para uso contínuo na população falciforme (BRANDOW; LIEM, 2022).

## **2.2 A dor na doença falciforme**

Conforme já exposto, a dor é um sintoma frequente e a principal causa de hospitalização de pacientes com DF. O conceito mais recente de dor, revisado em 2020 pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain* - IASP), indica que se trata de uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante a uma lesão tecidual real ou potencial (IASP, 2020). Há evidências de que quase um terço dos adultos com DF experimentam dor em 95% dos dias de suas vidas, apesar de procurarem tratamento hospitalar em menos de 5% desses dias, o que demonstra que a dor na DF envolve componentes agudos e crônicos (GLAROS; BRANDOW, 2020).

Tradicionalmente, a dor neste grupo de pacientes era considerada apenas aguda, de caráter inflamatório e nociceptivo, decorrente das crises de vaso-oclusão. A dor nociceptiva relaciona-se à ativação de receptores sensoriais específicos, os nociceptores, especializados na detecção de estímulos lesivos em estruturas viscerais e somáticas, conduzidos por fibras nervosas de tipos C e A-δ. No caso da DF, a hipóxia, especialmente a observada distalmente às zonas de vaso-oclusão nas crises de falcização, funciona como o gatilho para a cascata dolorosa (WILKIE et al., 2010).

Alguns indivíduos com DF, porém, podem apresentar quadros de dor prolongada, com um perfil diferente das crises álgicas agudas. A ocorrência de dores crônicas, contínuas e recorrentes indica que outros mecanismos, além dos tradicionalmente apontados como causadores do evento dor, podem estar envolvidos na gênese e na perpetuação do processo álgico nesses pacientes (TAKAOKA et al., 2021).

Ao contrário da dor aguda, a fisiopatologia da dor crônica no contexto da DF é menos compreendida. Embora a dor associada às crises falcêmicas seja predominantemente nociceptiva, já foi relatada disfunção do sistema nervoso autônomo em pacientes que experimentam crises dolorosas frequentes, em comparação com aqueles que apresentam menos episódios. (SHARMA; BRANDOW, 2020; TAKAOKA et al., 2021).

Na última década, o modelo fisiopatológico da dor em DF tornou-se significativamente mais complexo e agora inclui mecanismos hematológicos, neurológicos, imunológicos e psicológicos. Ênfase tem sido dada a uma categoria pouco estudada e clinicamente subtratada nesse grupo: a dor neuropática (DAMPIER et al., 2017; SHARMA; BRANDOW, 2020; GLAROS; BRANDOW, 2020; SANTOS et al., 2021).

### **2.3 Dor neuropática**

A dor neuropática é definida como iniciada ou causada por uma lesão e/ou disfunção do sistema nervoso central ou periférico, afetando o sistema somatossensorial. Pode manifestar-se como alodinia (dor a estímulos inócuos) e/ou hipersensibilidade, com dor exagerada a estímulos dolorosos. Pacientes com DF podem relatar formigamento, queimação, pontada, “sensação de tiro” e hipoestesia ao toque e à pressão, fenômenos tipicamente associados às neuropatias (BRANDOW; PANEPINTO, 2016; SHARMA; BRANDOW, 2020).

A ocorrência de DN está associada aos potenciais de ação gerados ectopicamente, à perda dos mecanismos inibitórios da dor, ao desenvolvimento de novos circuitos sinápticos, à facilitação da transmissão de impulsos sinápticos e às interações neuroimunes que levam à sensibilização do sistema nervoso (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021).

Ademais, a sensibilização periférica caracteriza-se por alterações na expressão e na função dos canais iônicos, resultando no aumento da excitabilidade dos nociceptores, devido ao aumento da produção de mediadores inflamatórios liberados após a lesão nervosa, que sensibilizam as terminações

nervosas sensoriais e alteram a expressão genética. A sensibilização central envolve alterações na medula espinhal e no cérebro, nas quais o aumento da excitabilidade e da plasticidade sináptica contribuem para a persistência da dor (PACIFICO; MENICHELLA, 2024; FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021).

As interações neuroimunes também são importantes na gênese e manutenção da dor neuropática. As células imunológicas, como micróglia e macrófagos, liberam citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores que exacerbam a dor. No entanto, tem-se sugerido que determinados subtipos e mediadores específicos de células imunológicas podem desempenhar um papel duplo no sistema imunológico, tanto na promoção quanto na resolução da dor neuropática (PACIFICO; MENICHELLA, 2024).

A identificação de indivíduos portadores de DN requer uma avaliação minuciosa, com o objetivo de verificar os mecanismos subjacentes à gênese desse tipo específico de dor. Como ocorre na avaliação de todo e qualquer sintoma dos pacientes, busca-se, na história e no exame físico, dados para enquadrá-lo em um diagnóstico sindrômico, pré-requisito fundamental na abordagem e na orientação na tomada de decisões quanto à terapia a ser instituída.

Assim, o diagnóstico clínico da DN baseia-se na história, cujos aspectos qualitativos são caracterizados por descritores de dor, como queimação, calor, choques elétricos, tiros, picadas, alfinetadas e agulhas, dormência e formigamento. No exame físico, indivíduos podem apresentar sinais como alodinia ou hiperalgesia, que refletem disfunção das fibras sensoriais. Também há aqueles com sintomas sensoriais negativos, como hipoalgesia. Vale ressaltar que esses fenômenos não são patognomônicos e podem ser observados em outros tipos de dor (RAJA et al., 2020).

Diversos instrumentos podem ser utilizados na avaliação da dor e são compostos por questionários e índices que buscam analisar várias dimensões. Uma boa ferramenta de avaliação da dor é aquela que é fácil de usar, rápida de preencher e que a equipe clínica e o paciente entendem prontamente. As

pontuações devem ser quantificadas para facilitar a avaliação e permitir a análise de tendências. Além dessas avaliações, outras metodologias de investigação incluem testes sensoriais quantitativos, técnicas de neuroimagem, biópsias de pele e estudos de condução nervosa. Tudo isso fornece base para o diagnóstico de DN (DARBARI; BRANDOW, 2017; SCHLERETH, 2020).

A IASP recomenda o uso de questionários de triagem para o diagnóstico de dor neuropática, que podem ser preenchidos pelo paciente ou pelo clínico em combinação com um exame clínico cuidadoso. Questionários que incorporam descritores de dor neuropática podem ser utilizados para caracterizar um fenótipo de dor individual e estimar sua prevalência na população (RAJA et al., 2020).

Vários instrumentos validados estão disponíveis para a avaliação e o rastreamento da dor neuropática, como o *Douleur Neuropathique* (DN-4) e o *PainDETECT Questionnaire* (PD-Q). O instrumento DN-4 é composto por quatro questões, que consistem em descritores sensoriais e sinais relacionados ao exame físico sensitivo do paciente à beira do leito. Das quatro questões, duas são baseadas na entrevista do paciente e as outras duas em um exame clínico padronizado. As duas primeiras questões apresentam um total de sete itens, correspondentes às características sensoriais que podem ser extraídas dos pacientes com dor em uma rápida entrevista. As duas últimas questões apresentam um total de três itens, por meio dos quais serão detectados, ao exame físico, a hipoestesia ao toque, a hipoestesia à picada e a alodinia. Cada item pontua 1 se a resposta for positiva e 0 se negativa, resultando em um valor mínimo de 0 e máximo de 10. O ponto de corte é 4; valores iguais ou superiores a 4 sugerem dor neuropática. Pesquisas utilizando o DN4 para diagnóstico e triagem de dores neuropáticas de várias etiologias demonstraram sensibilidade superior a 80% e especificidade superior a 90%, sendo validado para o português (ATTAL et al., 2011; SPALLONE et al., 2012; PADUA et al., 2013).

Outra ferramenta com valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade elevadas é o *PainDETECT Questionnaire* (PD-Q). Apesar de ter sido desenvolvido para detectar dor neuropática em pacientes com lombalgia, já

foi validado em pacientes com outras causas de DN. É simples, útil e autoaplicável, já validado para o português, permitindo a detecção de componentes de dor neuropática em portadores de dor crônica, com sensibilidade e especificidade em torno de 80%. É composto por perguntas relacionadas à intensidade, ao curso e à irradiação da dor, além da presença e da gravidade percebidas em sete sintomas de dor neuropática, classificados numa escala de Likert de seis pontos. A pontuação total varia de 0 a 38, com base nas respostas do paciente. Quando a pontuação total for superior a 18, indica que um componente de dor neuropática é provável, enquanto pontuação total inferior a 13 indica que o mecanismo neuropático é improvável. Valores entre 13 e 18 indicam indefinição quanto ao diagnóstico (FREYNHAGEN et al., 2006; RIO et al., 2021).

Até o momento, não há instrumentos específicos para identificar a DN em portadores de DF, o que gera desafios diagnósticos. Porém, quando aplicados questionários de triagem, como os já citados, estima-se que a DN ocorra entre 25% e 40% dos indivíduos com DF (BRANDOW; PANEPINTO, 2016; EZENWA et al., 2016; DARBARI; BRANDOW, 2017).

## **2.4 Receptores TRPV1 – Receptor de Potencial Vaniloide 1**

A compreensão da fisiopatologia da dor neuropática na DF tem avançado nas últimas décadas, especialmente quanto aos mecanismos de excitabilidade neuronal e de sensibilização periférica (BRANDOW; FARLEY; PANEPINTO, 2014; TAKAOKA, 2021; PACIFICO; MENICHELLA, 2024). Diversos mediadores inflamatórios e canais iônicos têm sido implicados nesse processo, entre eles os da família *Transient Receptor Potential* (TRP). Dentre esses canais, o TRPV1 tem recebido destaque por sua capacidade de integrar múltiplos estímulos, como calor, acidose, estresse oxidativo e inflamação, todos estreitamente relacionados à DF. Essa convergência de fatores posiciona-o como um sensor molecular central da dor e justifica sua escolha como foco deste estudo (GAO et al., 2024).

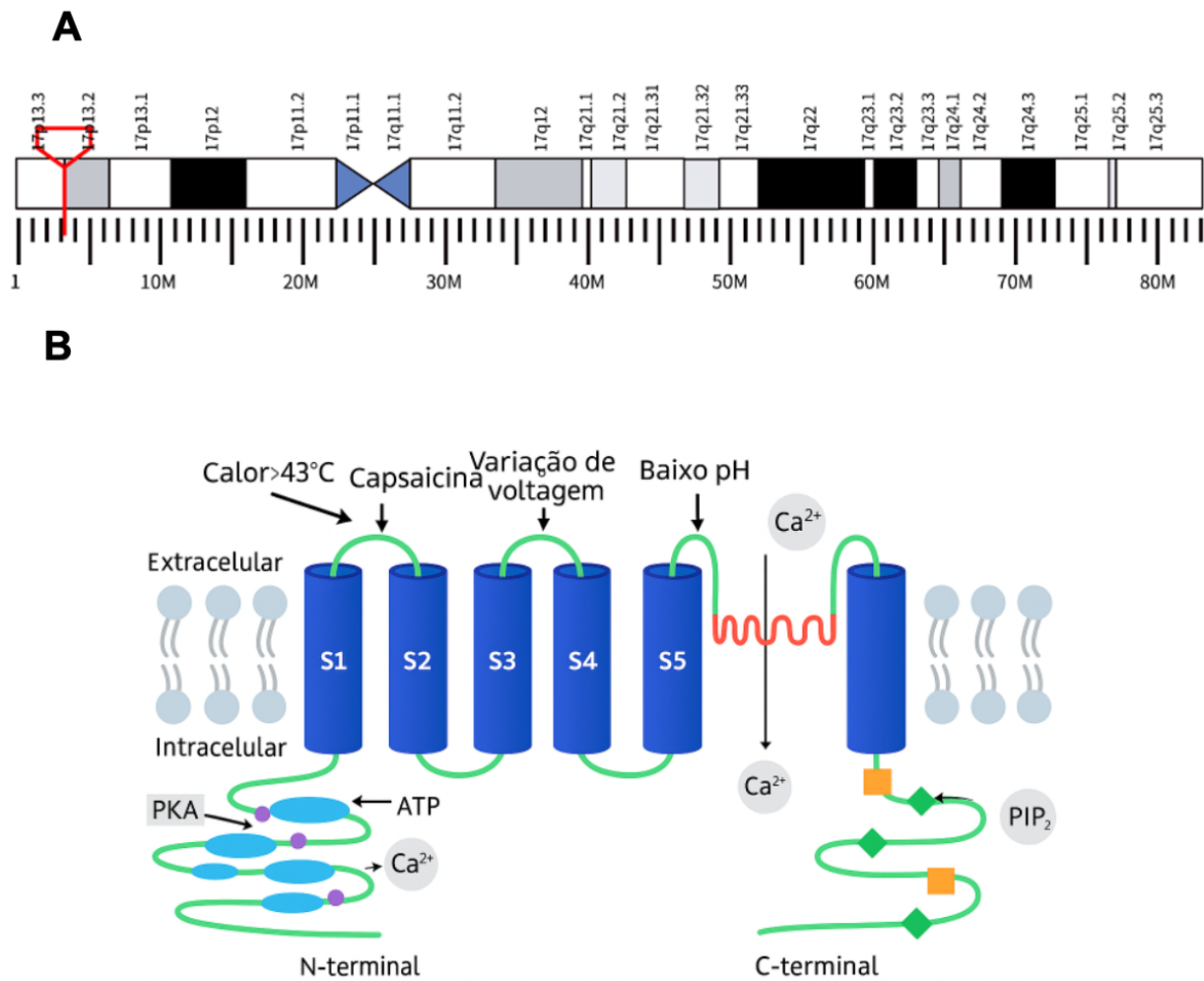
A partir desse entendimento, os mecanismos moleculares da dor neuropática foram elucidados por meio da clonagem e da caracterização dessa

família de canais iônicos (*Transient Receptor Potential Channels* – TRP). Esses canais estão expressos em vários tecidos e tipos celulares e atuam como moléculas de sinalização versáteis. Em humanos, há cerca de 28 canais de cátions não seletivos, agrupados em sete subfamílias, entre as quais se destaca a família TRPV (vaniloide). Tal subfamília possui seis membros (TRPV1–6), incluindo o TRPV1, que apresenta uma ampla gama de mecanismos de ativação, dependência de voltagem, seletividade e características farmacológicas distintas de outros canais iônicos (TAMINAGA, 2007).

Os canais TRPV1 foram descritos em 1997 em estudos com células do tecido nervoso, podendo ser ativados por estímulos químicos ou físicos. Eles são amplamente expressos no sistema nervoso e estão envolvidos em múltiplas condições dolorosas crônicas. O TRPV1 é um receptor não seletivo, ou seja, que apresenta preferência por cátions divalentes e monovalentes. Contudo, a seletividade iônica depende da via de ativação e segue a ordem decrescente de afinidade ( $\text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{K}^+ > \text{Na}^+$ ) (CATERINA et al., 1997; TAMINAGA, 2007).

A Real Academia Sueca de Ciências atribuiu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2021 a David Julius e Ardem Patapoutian pela descrição dos receptores TRPV1 como receptores relacionados à temperatura e ao tato. Usando capsaicina, um agente pungente natural que induz dor na pele semelhante à do calor, David Julius identificou o canal iônico TRPV1 como um nociceptor ativado pelo calor nas terminações nervosas periféricas (CATERINA, 1997; NOBEL PRIZE COMMITTEE, 2021).

A estrutura da proteína TRPV1 foi revelada por criomicroscopia eletrônica, e sua massa molecular é estimada em 95 kDa. Cada subunidade de TRPV1 possui seis hélices transmembrana (S1 a S6), domínios intracelulares N-terminal e C-terminal, e um poro seletivo entre S5 e S6. Esses segmentos transmembranas de cada unidade formam o poro central do canal, por onde os íons atravessam a membrana plasmática quando o canal está ativado (LIAO et al., 2013; XIAO et al., 2022) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Localização gênica (A) e estrutura proteica (B) do TRPV1. (A) O gene TRPV1 está localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.3). (B) Estrutura esquemática do canal TRPV1, composto por seis domínios transmembrana (S1–S6). O canal é ativado por estímulos físicos e químicos, incluindo calor (>43 °C), capsaicina, variações de voltagem e pH baixo. As regiões N-terminal e C-terminal contêm domínios anquirina, sítios de fosforilação e regiões de ligação ao cálcio e ao fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP<sub>2</sub>), que modulam a função do canal (Adaptado de XIAO et al, 2022).

Quatro são os domínios funcionais do TRPV1, a saber: **(Figura 1)**.

- Domínio transmembranar (S1-S6) que compreende as seis hélices com diferentes funções: S1-S4: formam o domínio sensor de voltagem e ligantes, e S5-S6: formam o *pore loop*, que regula a passagem de íons. A ativação do TRPV1 leva à entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , despolarizando a célula e iniciando a transmissão do sinal de dor.

- Domínio Poro e Porta de Ativação: o poro seletivo, localizado entre S5 e S6, regula a passagem de íons e a abertura/fechamento do canal. Quando ativado pelo calor ou pela capsaicina, o poro se expande, permitindo o fluxo de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Na}^+$ . Essa ativação é modulada pela temperatura acima de 43 °C, pela capsaicina, que se liga à porção hidrofóbica, e por prótons ( $\text{H}^+$ ), cuja acidificação do pH < 6 sensibiliza o TRPV1, tornando-o mais suscetível à abertura.

- Domínio N-terminal (intracelular), contendo funções regulatórias de modulação proteica, de plasticidade do canal, de regulação da abertura do canal e de sensibilidade a estímulos externos. A fosforilação do TRPV1 pelo piruvato pode torná-lo mais sensível, contribuindo para estados de hiperalgesia.

- Domínio C-terminal (intracelular): controla a dessensibilização do canal após ativação sustentada. Portanto, é essencial para a adaptação do canal a estímulos repetitivos (LIAO et al., 2013; XIAO et al., 2022).

O receptor TRPV1 pode ser ativado por diversos estímulos, conforme ilustrado na **Tabela 1** (ZHANG et al., 2023).

**Tabela 1.** Principais estímulos ativadores do TRPV1.

| <b>ESTÍMULO</b>                                          | <b>MECANISMO DE ATIVAÇÃO</b>                                                                           |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Temperatura (&gt;43°C)</b>                            | Aumento da energia cinética leva a mudanças conformacionais na hélice transmembranar, abrindo o canal. |
| <b>Capsaicina</b>                                        | Liga-se a um bolso hidrofóbico entre S3 e S4, estabilizando a conformação aberta do canal.             |
| <b>Baixo pH (H<sup>+</sup>)</b>                          | Protonação de resíduos específicos sensibiliza o canal, facilitando sua ativação.                      |
| <b>Lipídios como fosfatidilinositol bifosfato (PIP2)</b> | Regulam a abertura do poro, modulando a resposta do canal.                                             |
| <b>Modulação por proteínas quinases (PKA, PKC)</b>       | Fosforilação pode aumentar a excitabilidade do canal.                                                  |

Embora inicialmente descrito em neurônios sensoriais como mediador da nocicepção térmica, evidências demonstram que o TRPV1 está amplamente distribuído em tecidos neuronais e não neuronais, incluindo células imunes, epitélio e músculo liso. Essa ampla distribuição explica sua participação não apenas na dor, mas também em processos inflamatórios e metabólicos. Múltiplas vias intracelulares, como as mediadas por PKA, PKC, CaMKII e calmodulina, modulam sua ativação e dessensibilização, reforçando seu papel central na interface entre inflamação e excitabilidade neuronal (XIAO et al., 2022).

O TRPV1 desempenha um papel duplo na dor neuropática periférica, atuando como um "interruptor de dor" por meio de sua sensibilização e dessensibilização. A hiperalgesia, comumente resultante de lesão ou inflamação tecidual, envolve a sensibilização dos canais TRPV1, que modulam a transmissão sensorial dos nociceptores aferentes primários (fibras C e A-δ) para os neurônios do corno posterior da medula espinhal. A sensibilização do TRPV1 nos neurônios do gânglio da raiz dorsal contribui para o desenvolvimento da neuropatia, enquanto a inibição desses canais pode reduzir a hipersensibilidade

mecânica induzida por estímulos nocivos. Este receptor também está envolvido na modulação da dor por meio de vias que envolvem espécies reativas de oxigênio e a produção de citocinas (ZHANG et al., 2023; GAO et al., 2024).

A função do TRPV1 na percepção da dor o torna um alvo promissor para o manejo da dor. A eficácia de agonistas e antagonistas desses receptores tem sido explorada devido ao seu potencial para aliviar diversos tipos de sintomas relacionados à dor. A capsaicina, um agonista do TRPV1, pode induzir analgesia por meio da dessensibilização desse receptor, enquanto antagonistas do TRPV1 e siRNA (pequenas moléculas de RNA que reduzem a tradução de RNA mensageiros específicos) mostram-se promissores em estudos pré-clínicos. A modulação canabinoide do TRPV1 fornece outro caminho para aliviar a dor neuropática (GAO et al., 2024).

No entanto, até agora, muitas dessas opções estão associadas a efeitos adversos, como pungência, indução de respostas nervosas involuntárias (como tosse, bradicardia, hipotensão) e distúrbios térmicos (como hipertermia). Embora esses efeitos possam constituir impedimentos à aplicação de agonistas e antagonistas do TRPV1, esforços têm identificado com sucesso moléculas altamente eficazes direcionadas ao TRPV1, que estão atualmente sendo testadas em ensaios como potenciais tratamentos analgésicos (ROSENBAUM; MORALES-LÁZARO; ISLAS, 2022).

## **2.5 Polimorfismos do TRPV1**

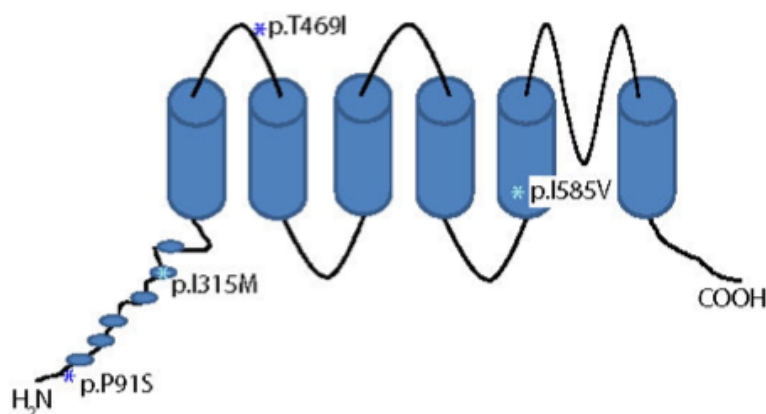
Muitos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), com ou sem substituições de aminoácidos associadas, foram identificados no gene TRPV1 humano (localizado no cromossomo 17p13) e alguns deles foram relatados como associados a diferenças nas propriedades moleculares relacionadas à doença. Tais descobertas sugerem que os SNPs no gene TRPV1 humano podem ser a causa subjacente das diferenças observadas na sensibilidade à dor ardente e à capsaicina em adultos saudáveis (VAN ESCH et al., 2009; JHUN et al., 2018).

A análise *HapMap* (mapa de haplótipos do genoma humano) revela que existem SNPs não sinônimos (que alteram a sequência de aminoácidos da proteína e podem fazer com que ela perca ou diminua sua função) que apresentam uma taxa de heterozigosidade superior a 10%.

Pelo menos quatro SNPs afetam domínios estruturais do TRPV1, alterando a sensibilidade à capsaicina e ao calor: **(Figura 2)**.

- **p.P91S (rs222749)** consiste na substituição do aminoácido prolina por serina na posição 91 e afeta a porção intracelular N-terminal do TRPV1.
- **p.I585V (rs8065080)** resulta na substituição do aminoácido isoleucina por valina na posição 585 da proteína da hélice 5, que atravessa a membrana, e afeta este domínio transmembrana.
- **p.I315M (rs222747)** refere-se à substituição do aminoácido isoleucina por metionina na posição 315 da proteína; prevê-se que desempenhe um papel na mediação de interações proteína-proteína.
- **p.T469I (rs224534)** refere-se à substituição do aminoácido treonina por isoleucina na posição 469, localizada na alça extracelular entre as hélices 1 e 2, que atravessam a membrana **(Figura 2)**.

Além das mudanças estruturais, pelo menos dois SNPs (**p.P91S** e **p.I315M**) modificam as propriedades funcionais do canal e induzem o aumento da expressão da proteína TRPV1 devido ao aumento do número de cópias (VAN ESCH et al., 2009).



**Figura 2.** Organização estrutural da proteína TRPV1 com os atingidos pelos polimorfismos (VAN ESCH et al.,2009).

Vários SNPs de TRPV1 foram associados a diferentes fenótipos de dor em relatórios clínicos recentes. Por exemplo, o polimorfismo TRPV1 1911A>G (rs8065080) foi associado à menor hipoestesia ao calor induzida pela capsaicina e à sensibilidade à dor ao calor, sugerindo uma função alterada do canal e ressaltando a influência funcional deste polimorfismo na percepção de dor; já o TRPV1 315G>C (rs222747) foi identificado em maior frequência em mulheres com diagnóstico de DN, sugerindo um potencial efeito específico relacionado ao gênero. (ARMERO et al., 2012; FORSTENPOINTNER et al., 2017; JHUN et al., 2018;).

A base genética da heterogeneidade da dor em pacientes com DF é pouco compreendida, e as investigações disponíveis sobre a influência da variância alélica dos canais TRP nesse contexto ainda são limitadas (ARMERO et al., 2012; JHUN et al., 2018). Embora existam pesquisas sobre a relação entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e a dor relacionada à DF, a qualidade e a força desses estudos não foram sintetizadas para descrever as principais lacunas científicas nem para orientar futuras pesquisas de precisão em saúde para a dor relacionada à DF. Como a dor é um fenômeno subjetivo altamente complexo e variável, compreender o estado da ciência em relação a SNPs, fenótipos e subfenótipos específicos mostra-se essencial para orientar futuras pesquisas sobre biomarcadores de precisão e aplicações clínicas.

Dada a variação fenotípica da dor em pacientes com DF e considerando que estudos indicam que tal fenômeno pode estar relacionado a alterações genéticas muitas vezes não detectadas e que poderiam modificar a suscetibilidade ao sofrimento de dor neuropática, e como forma de melhor compreender o perfil de dor apresentado pelos falcêmicos em nosso Estado, o presente estudo visou diagnosticar pacientes com DN em DF, descrevendo as características da dor por meio de instrumentos especializados e identificando a prevalência de polimorfismos no TRPV1.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Descrever a prevalência de dor neuropática em pacientes diagnosticados com doença falciforme e a possível correlação com a presença de polimorfismos genéticos do TRPV1.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Aplicar dois questionários utilizados no diagnóstico clínico de DN – DN4 e PainDETECT e correlacioná-los;
- Verificar associações entre características clínicas da DF e a presença de dor neuropática.
- Identificar polimorfismos genéticos do gene TRPV1 e correlacionar com a dor neuropática em pacientes com doença falciforme.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Amostra**

Pacientes com diagnóstico de doença falciforme que fazem acompanhamento regular no ambulatório de referência estadual para hemoglobinopatias (HEMOMAR), localizado em São Luís, Maranhão, na região Nordeste do Brasil. Os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa à medida que compareciam às consultas de rotina, o que resultou em uma amostra não probabilística.

As coletas de dados foram realizadas entre abril de 2022 e abril de 2024. O presente estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP – HUUFMA (CAAE 51633821.1.0000.5086) (ANEXO A).

### **4.2 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos participantes com idade igual ou superior a 14 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico de doença falciforme confirmado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), que apresentavam condições físicas, mentais e intelectuais para comunicar-se e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – APÊNDICE A) ou, no caso de menores, o Termo de Assentimento do Menor (APÊNDICE B), assinado pelo participante e pelo responsável legal, formalizando concordância em participar da pesquisa.

### **4.3 Critérios de não-inclusão**

Não foram incluídos na pesquisa pacientes em programação de transfusão sanguínea crônica – definida como a transfusão periódica do paciente em intervalos programados regularmente, a cada 2 a 6 semanas; aqueles em crises de dor aguda no momento da entrevista, evitando-se, com isso, superestimar os valores; aqueles com distúrbios psiquiátricos, déficits auditivos ou de fala, e gestantes.

#### **4.4 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo transversal, no qual os pacientes eram entrevistados para a coleta de dados clínicos e sociodemográficos por meio de um formulário específico (APÊNDICE C). Foram aplicados os questionários *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4) (ANEXO B) e *PainDETECT* (ANEXO C) para identificação e caracterização da dor neuropática, de acordo com os pontos de corte estabelecidos nos estudos de validação (FREYNHAGEN et al., 2006; ATTAL et al., 2011). Após a realização de um projeto piloto com aplicação de questionários para certificar a ocorrência de dor neuropática entre os pacientes, optou-se por coletar amostras de sangue dos participantes para avaliação de possíveis polimorfismos.

#### **4.5 Instrumentos para coleta de dados**

##### **4.5.1 Formulário de Características Sociodemográficas e Clínicas**

Os pacientes foram entrevistados para o preenchimento de um formulário sociodemográfico contendo: idade, gênero, cor da pele, nível de escolaridade, estado civil, cidade de residência, religião, ocupação, renda e informações para caracterização da doença, como idade ao diagnóstico, classificação da doença, complicações crônicas (acidente vascular encefálico, úlceras de perna por mais de 3 meses, priapismo, miocardiopatia, osteomielite/necrose asséptica de cabeça de fêmur, dor crônica, nefropatia, hipertensão pulmonar, colelitíase, retinopatia e síndrome torácica aguda), ocorrência de crises álgicas, uso de opioides, número de transfusões e internações nos últimos 12 meses, além de informações acerca do uso de hidroxiureia.

Dados de testes laboratoriais solicitados em consulta de rotina no HEMOMAR (concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos, plaquetas e HPLC) foram registrados no ato do preenchimento do formulário.

#### **4.5.2 Douleur Neuropathique 4 Questions – DN4**

O *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4) é um instrumento cujo objetivo é rastrear a dor neuropática (DN). Pode ser usado tanto por especialistas quanto por não especialistas. É composto por sete itens referentes a sintomas e outros três relacionados ao exame físico. Cada item pontua 1 se a resposta for positiva e zero se negativa, levando a um valor mínimo de zero e ao máximo de 10. O ponto de corte é 4; valores iguais ou maiores que 4 sugerem DN. O DN4 foi traduzido e validado em português, com o objetivo de incluir um instrumento confiável no cenário clínico, priorizando o diagnóstico preciso e facilitando a distinção entre DN e nociceptiva (ATTAL et al., 2011; SPALLONE et al., 2012; PADUA et al., 2013).

#### **4.5.3 PainDETECT Questionnaire (PD-Q)**

O *PainDETECT Questionnaire* (PD-Q) é um questionário inicialmente criado na Alemanha para avaliar pacientes com dor lombar e, atualmente, é amplamente utilizado para a identificação de quadros de DN. O PD-Q é dividido em quatro seções principais. A primeira contém três itens na escala de Likert de 11 pontos, com extremidades (zero = sem dor; 10 = dor máxima), acompanhados de uma gradação analógica de cores que representa a intensidade da dor. Esses itens avaliam a intensidade da dor no momento, bem como a média e a máxima de dor nas últimas quatro semanas. Na segunda seção, os pacientes são solicitados a marcar um dos quatro gráficos que melhor descrevem seus padrões de dor. As pontuações são determinadas da seguinte forma: dor persistente com pequenas flutuações (zero ponto); dor persistente com picos de dor (-1 ponto); ataques de dor sem dor entre eles (1 ponto); e ataques de dor com dor entre eles (1 ponto). A terceira seção inclui um mapa sensitivo representado por um homúnculo, juntamente com perguntas que solicitam que o paciente marque a zona de dor, relacionando-a à presença de irradiação, além de indicar a direção da dor irradiada com uma seta. A resposta positiva é marcada com dois pontos. Na última seção, há sete itens que perguntam sobre a intensidade da sensação marcada no homúnculo. Esses itens são marcados em uma escala de Likert de

6 pontos, com valores correspondentes aos seguintes termos: 0 = nenhuma; 1 = insignificante; 2 = pouco; 3 = moderadamente; 4 = forte; 5 = muito forte. Esses itens abordam as seguintes sensações: ardor, formigamento, alodinia, ataques de dor, dor evocada por temperatura, dormência e dor evocada por pressão. Essa última seção atribui uma pontuação de 0 a 35 pontos (FREYNHAGEN et al., 2006).

## **4.6 Biologia molecular das amostras**

As amostras de sangue coletadas foram levadas ao Laboratório de Biologia Molecular – UFMA para extração de DNA, realização de reações em cadeia da polimerase (PCR) convencionais e eletroforese em gel para posterior análise e avaliação dos polimorfismos.

### **4.6.1 Extração do DNA**

A extração de DNA foi realizada com o uso de um kit comercial (Kit MiniSpin Plus-Biopur®), seguindo o protocolo do fabricante. A concentração, a pureza do DNA e sua quantificação foram determinadas por fluorimetria. Para cada reação, utilizaram-se 50–100 ng de DNA genômico.

### **4.6.2 Realização de PCR convencional**

A reação em cadeia da polimerase (PCR) dos polimorfismos rs222749, rs222747 e rs8065080 foi preparada em volume final de 25 µL, com a utilização de um conjunto para PCR MasterMix® (Ludwig Biotecnologia) contendo Tris-KCl, pH 8,4; 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub>; 0,2 mM de DNTP Mix e 2,5 U de Taq DNA polimerase; 12,5 µL de Pré-Mix; 6,5 µL de água ultrapura; 2,5 µL de *primers* para cada polimorfismo (ThermoFisher Invitrogen, 10 pmol/µL); e 1,0-2,0 µL de DNA.

Para rs224534, utilizou-se Conjunto para PCR MasterMix® (Ludwig Biotecnologia) contendo Tris-KCl, pH 8,4; 2,0 mM de MgCl<sub>2</sub>; 0,2 mM de DNTP Mix e 2,5 U de Taq DNA polimerase; 12,5 µL de Pré-Mix; 6,5 µL de água

ultrapura; 2,5 µL dos *primers* para cada polimorfismo (Thermo Fisher Invitrogen, 10 pmol mL<sup>-1</sup>); 1,0-2,0 µL de DNA.

As condições de termociclagem foram realizadas no equipamento Termociclador Biocycler MJ96G. O programa de amplificação consistiu em: 95 °C por três minutos, seguido de 35 ciclos de 95 °C por 30 segundos, 72 °C por um minuto e extensão final a 72 °C por cinco minutos.

As sequências de *primers* utilizadas para cada SNP foram as descritas abaixo.

**Tabela 2.** Polimorfismos do gene TRPV1 e características dos *primers* utilizados.

| SNP       | Alelo | Temperatura de anelamento | Primer     | Sequência                   |
|-----------|-------|---------------------------|------------|-----------------------------|
| rs222749  | T:C   | 57 °C                     | TRPV1Ex2F  | 5'-CGGCGTGGTGGCTGCTGCA-3'   |
|           |       |                           | TRPV1Ex2R  | 5'-TAGCCCAGAAGCCAGACCAC-3'  |
| rs222747  | C:G   | 60 °C                     | TRPV1Ex6F  | 5'-AGTTTGGAGGCCGGTGGTTC-3'  |
|           |       |                           | TRPV1Ex6R  | 5'-TCCTCTCCCATGCCATCAGC-3'  |
| rs224534  | A:G   | 55 °C                     | TRPV1Ex9F  | 5'-GGCAGGGACTATGGCTTCA-3'   |
|           |       |                           | TRPV1Ex9R  | 5'-CTCATCTTCACCTCTGCGTC-3'  |
| rs8065080 | C:T   | 57 °C                     | TRPV1Ex12F | 5'-GCCCTTCCCTCAGCTCCTCC-3'  |
|           |       |                           | TRPV1Ex12R | 5'-CAGCTCCTGGCAGAGTCTTCA-3' |

#### 4.6.3 Eletroforese

Os produtos amplificados foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 1,5%, corados com GelRed® e visualizados sob luz ultravioleta. Foram incluídos controles positivos, negativos e com molde em todas as reações.

#### 4.7. Análise estatística

As variáveis categóricas foram analisadas segundo testes Qui-quadrado e Exato de Fisher, conforme apropriado. Para variáveis contínuas, foi utilizado o

teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Utilizou-se regressão logística binomial para estimar o *odds ratio* (OR) ajustado de cada variável independente em relação ao desfecho dicotômico. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ), e intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados em todas as análises. Os valores de IC95% foram considerados estatisticamente significativos quando não incluíam a unidade (OR=1). Nas tabelas, são apresentadas as medianas (com primeiro e terceiro quartis) e o tamanho da amostra (número e %), com os respectivos valores de p dos testes aplicados.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Capítulo I – Artigo I

Artigo submetido à revista *Anemia* (Wiley) (Comprovante – ANEXO D).

***Mapping the Scientific Landscape of Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease: A Two-Decade Bibliometric Perspective on an Underexplored Challenge***

Camila Freitas de Andrade Rodrigues, Lucas Gabriel Feitosa da Exaltação,  
Thiago Alves Rodrigues, João Batista Santos Garcia

#### ◆Authors and Affiliations

##### **Camila Freitas de Andrade Rodrigues**

PhD Candidate in Health Sciences- Federal University of Maranhão (UFMA),  
São Luís, MA, Brazil

Email: camila.freitas1101@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9777-8318

##### **Lucas Gabriel Feitosa da Exaltação**

Medical Student - Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

Email: lucas.exaltacao@discente.ufma.br

ORCID: 0009-0007-8340-5538

##### **Thiago Alves Rodrigues**

Professor, School of Medicine - Federal University of Maranhão (UFMA), São  
Luís, MA, Brazil

Email: thiagoalves2005@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3086-6844

##### **João Batista Santos Garcia**

Professor, School of Medicine - Federal University of Maranhão (UFMA), São  
Luís, MA, Brazil

Email: jbgarcia@uol.com.br

ORCID: 0000-0002-3597-6471

#### ◆Corresponding Author:

##### ***Thiago Alves Rodrigues***

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Avenida dos Portugueses, 1966, Campus do Bacanga, UFMA

Sao Luís – MA – Brazil. Zipcode 65080-805

E-mail: thiagoalves2005@gmail.com

## **Mapping the Scientific Landscape of Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease: A Two-Decade Bibliometric Perspective on an Underexplored Challenge**

### **ABSTRACT**

**Background:** Neuropathic pain is often underdiagnosed and undertreated in individuals with Sickle Cell Disease (SCD), particularly in regions where the disease is prevalent. Despite its significant impact on quality of life and the healthcare system, the extent to which this issue has been explored in scientific literature remains unclear. This study aimed to conduct the first bibliometric analysis focused on neuropathic pain in SCD, identifying global research trends, key contributors, and critical knowledge gaps.

**Methods:** We searched Web of Science, Scopus, and PubMed for publications from the past 20 years. Article selection adhered to PRISMA guidelines. Bibliometric analysis was conducted using Bibliometrix and VOSviewer softwares.

**Results:** Thirty-six studies met the inclusion criteria, revealing a limited body of research on this topic. Publications originated from seven countries, with the United States being the most productive. Research output showed a modest increase from 2019 to 2021. The most common keywords included "children," "management," and "questionnaire," highlighting a clinical and pediatric-oriented trend. Notably, 'children' was not a search descriptor but an emerging keyword from the bibliometric analysis. Institutional and geographic concentration was evident, with the University of Illinois - Chicago leading in productivity.

**Conclusions:** This study highlights a significant gap between the clinical importance of neuropathic pain in SCD and the limited scientific interest it has received worldwide. The few publications emphasize the urgent need for coordinated, multicenter efforts – especially in high-prevalence areas – to advance research, enhance clinical outcomes, and address disparities in care.

**Key words:** Sickle Cell Disease; Pain; Neuropathic Pain; Pain Management; Bibliometrics; Chronic Pain.

## INTRODUCTION

Pain continues to be the most commonly reported symptom among individuals with Sickle Cell Disease (SCD), and it remains the leading cause of hospital admissions in this population [1]. Traditionally, pain in SCD has primarily been viewed as acute and nociceptive, originating from vaso-occlusive episodes. However, accumulating evidence shows that pain can develop into a chronic condition and may include neuropathic components, which are often underdiagnosed and inadequately treated [1,2]. These different types of pain are associated with marked declines in functional capacity and quality of life, particularly in groups with limited access to comprehensive pain management, defined as coordinated, multidisciplinary, multimodal care (pharmacologic and non-pharmacologic) that addresses biological, psychological, and functional domains rather than analgesia alone [3,4].

Over the past decade, understanding of pain mechanisms in SCD has expanded beyond the hematological model to include neurological, immunological, and psychosocial aspects [1,5,6]. Neuropathic pain (NP), in particular, is increasingly recognized as a distinct clinical condition in individuals with SCD; however, it has not yet been fully incorporated into clinical guidelines and public health discussions. This definition aligns with the ICD-11 and the International Association for the Study of Pain (IASP) classification, which defines neuropathic pain as pain caused by a lesion or disease of the somatosensory system [7]. Descriptors such as burning and tingling are reported in several studies, and quantitative sensory testing demonstrates somatosensory dysfunction in patients with SCD [8,9,10].

Historically, neuropathic mechanisms in SCD were not widely recognized, and pain was mainly seen as a nociceptive issue. This view, supported by early expert analyses [11], shaped both research and clinical practice, often overlooking neuropathic features. More recent investigations have offered alternative perspectives, redefining pain in SCD to include neuropathic components as an integral part of its clinical spectrum [10].

Prevalence studies indicate that NP may impact between 17.9% and 40% of patients with SCD [8,12]; however, these estimates vary considerably due to differences in study designs, diagnostic criteria, and geographic contexts. Notably, much of the available evidence comes from high-income countries, despite the fact that the majority of individuals living with SCD are found in low- and middle-income settings. This highlights a potential mismatch between the global burden of SCD and the geographic distribution of scientific efforts to address its chronic pain manifestations.

Despite recent advancements, the field of NP in SCD remains emerging, as recognition of neuropathic mechanisms in this context has only recently gained traction. Mapping how this topic has been addressed in the scientific literature is therefore essential for identifying research gaps, promoting equitable knowledge sharing, and guiding clinical and policy strategies aimed at improving patient care, especially in underserved regions.

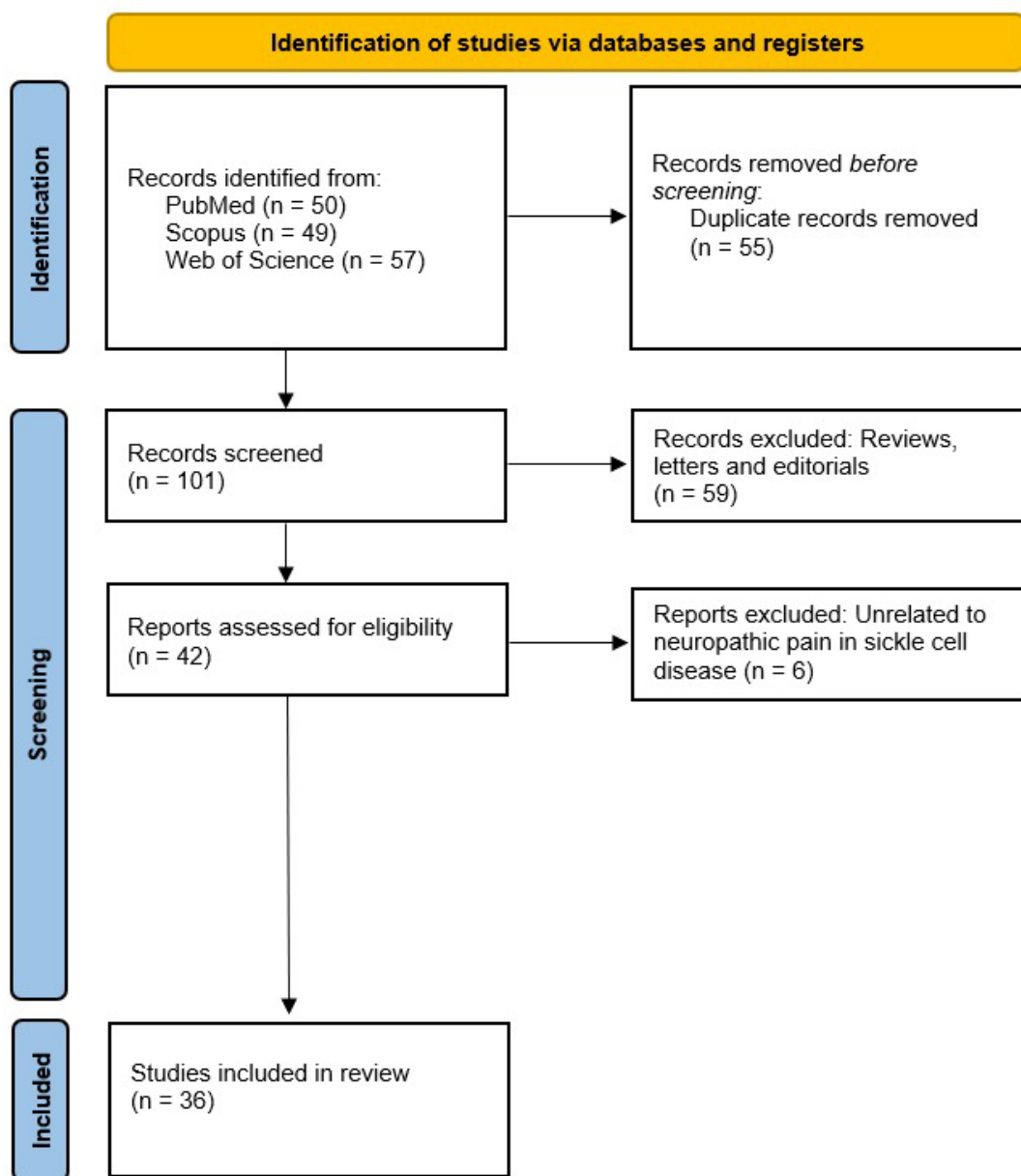
In light of these considerations, this study was designed to map and analyze scientific production related to neuropathic pain in SCD over the past 20 years. Using a bibliometric approach, we examined publication trends, contributions

from various countries, leading authors and institutions, and thematic patterns in the literature. To our knowledge, this is the first study to systematically assess this body of evidence, providing insights into a clinically significant yet underexplored aspect of SCD with global health implications.

## **MATERIALS AND METHODS**

A comprehensive bibliometric search was conducted across the Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), and PubMed (NCBI/NIH) databases, all accessed on February 9, 2025. The search query was ('sickle cell disease' [Title/Abstract] AND 'neuropathic pain' [Title/Abstract]) NOT 'acute pain' [Title/Abstract], covering publications from 2005 to 2025. Retrieved records were exported with full metadata (including author affiliations, keywords, and citations), merged, and deduplicated using RStudio. Titles and abstracts were screened according to predefined eligibility criteria, excluding reviews, editorials, and letters, as they do not contain original data. After screening, 36 primary studies were retained and used as the denominator for all analyses. Bibliometric analyses were performed with the Bibliometrix R package (version 4.1, R 4.4.2) [13] and VOSviewer (version 1.6.20) [14]. Keyword co-occurrence maps were generated using the full-counting scheme with a minimum threshold of three term occurrences; institutional collaboration networks were constructed with a minimum of two documents per link (full-counting). A country-country network was considered but excluded due to sparse and unstable links; analyses therefore focused on the institutional level. Normalization was performed using the default association-strength method. Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) was used to organize and visualize data. The overall

workflow adhered to the PRISMA 2020 statement [15], and the methodological approach is illustrated in **Figure 1**, which depicts the screening and selection process in accordance with this widely accepted framework.



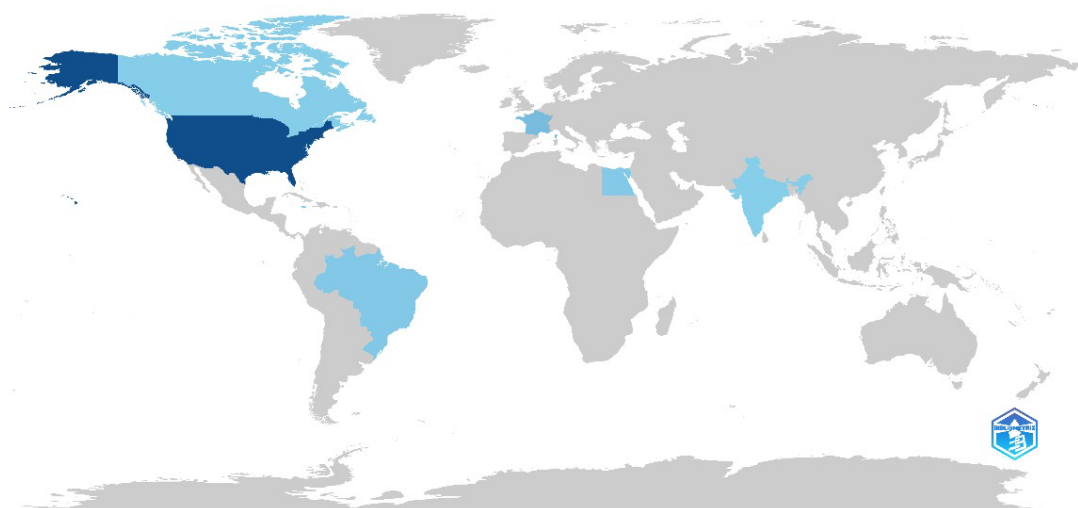
**Figure 1.** PRISMA flowchart showing the selection process for included studies.

## RESULTS

### 1. Active Countries

**Figure 2** shows the scientific output on neuropathic pain in SCD by country. The data indicate that seven countries are prominent in this research area: the United States leads with 78.4% of publications, followed by France (10.7%), Brazil (3.6%), Egypt (2.9%), Jamaica (2.2%), Canada (1.5%), and India (0.7%).

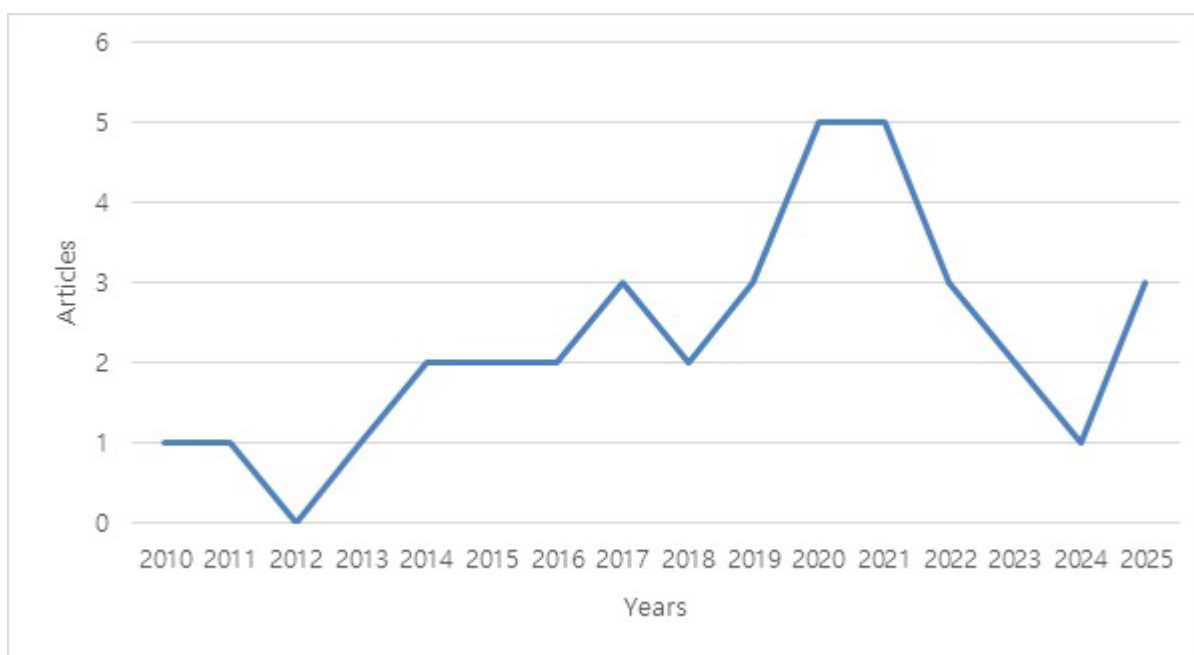
Country Scientific Production



**Figure 2.** Country Scientific Production (CSP) on neuropathic pain in Sickle Cell Disease (2005–2025), based on author affiliations (full-counting method). Multi-country papers are counted once per country; totals may exceed 100%. Corpus = 36 articles; data sources = Web of Science, Scopus, PubMed; software = Bibliometrix 4.1; colour scale = blue gradient (five bins).

## 2. Annual Scientific Production

The annual scientific output in the field of neuropathic pain related to SCD (**Figure 3**) during the studied period shows that 2020 and 2021 had the highest contributions, each accounting for 13.8% of publications. These years were followed by 2019, 2017, 2022, and 2025, each contributing 8.33%. Additionally, 2014, 2015, 2016, 2018, and 2023 each contributed 5.55%, while 2010, 2011, 2013, and 2024 each accounted for 2.77% of the total publications. These years represent the most significant periods of scientific contribution to this topic.



**Figure 3.** Annual scientific output on neuropathic pain in Sickle Cell Disease (2010–2025). Data retrieved from Web of Science, Scopus, and PubMed, and processed with Bibliometrix 4.1 (February 9, 2025). Corpus = 36 articles. Data for 2025 are partial, reflecting publications available up to the date of database access.

### 3. Active Journals

**Table 1** displays the scientific publications on neuropathic pain in Sickle Cell Disease. Twenty-seven journals contributed to this area, but only one published at least four papers on the topic. It is noteworthy that the majority of the journals published only one paper during the entire study period.

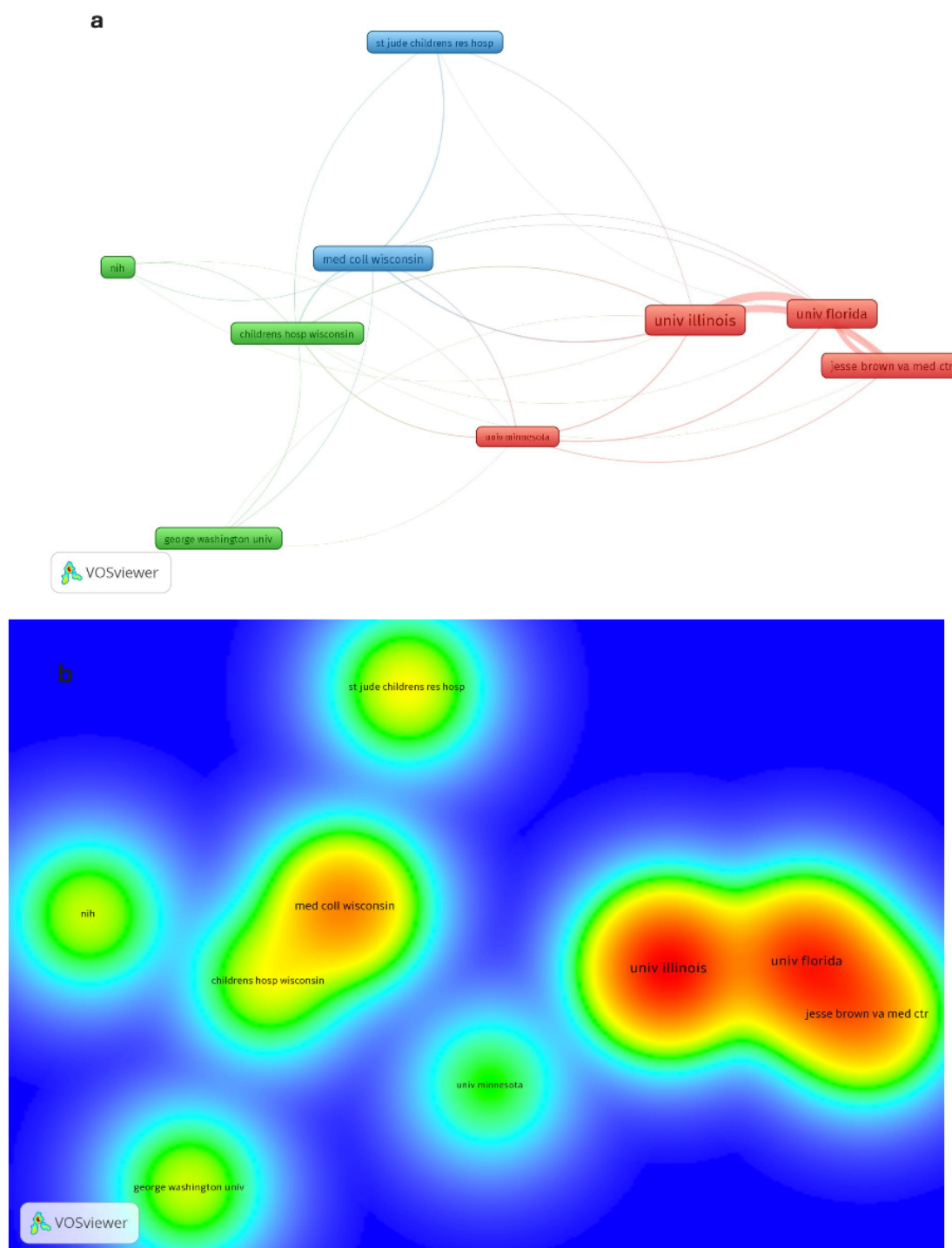
### 4. Main affiliations

The University of Illinois Chicago is the leading institution in the field of neuropathic pain related to SCD, with nine publications. Close behind are the Jesse Brown Veterans Affairs Medical Center (seven publications), the University of Florida (six publications), and the Medical College of Wisconsin (five publications). Other contributors include St. Jude Children's Research Hospital (three publications) and the Children's Hospital of Wisconsin (two publications). **Figures 4a** and **4b** display the collaboration networks and density visualization among the top institutions in this field, considering only those with at least two publications.

In the collaboration network, the University of Illinois Chicago demonstrates strong bilateral ties, especially with the Jesse Brown Veterans Affairs Medical Center and the University of Florida. The Medical College of Wisconsin has the broadest range of partnerships, while the Jesse Brown Veterans Affairs Medical Center exhibits the highest collaboration intensity.

**Table 1.** Journals that published on neuropathic pain in Sickle Cell Disease during the study period: number of articles and impact factor.

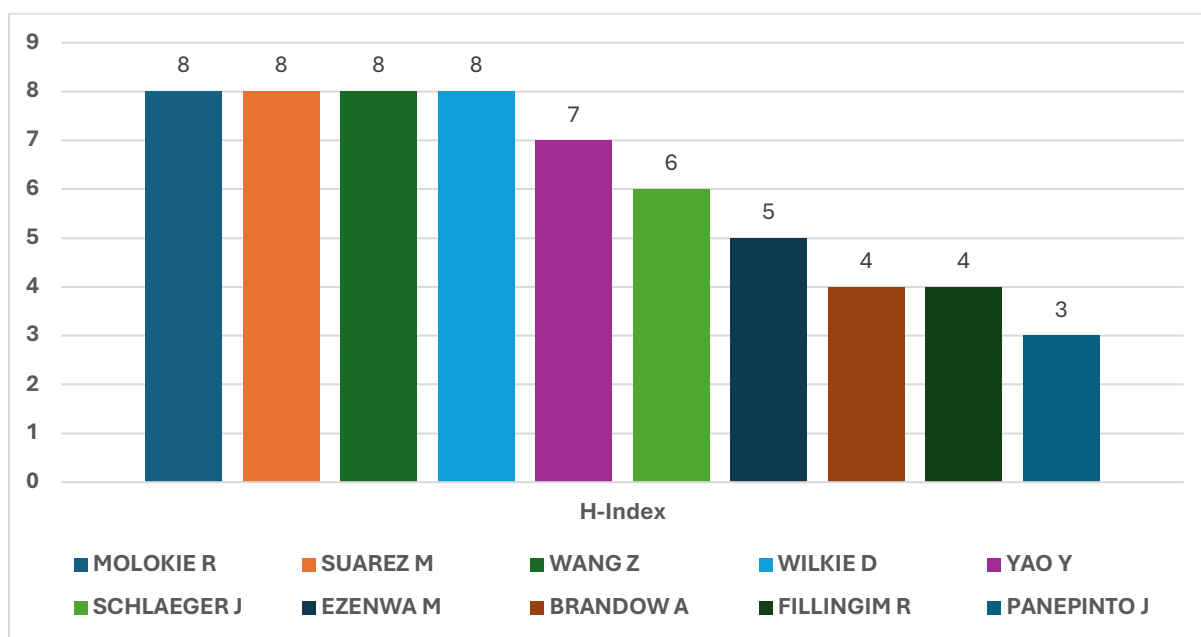
| JOURNALS                                           | ARTICLES | IMPACT FACTOR (2023) |
|----------------------------------------------------|----------|----------------------|
| Pediatric Blood & Cancer                           | 4        | 2.4                  |
| Pain Practice                                      | 3        | 2.5                  |
| Journal Of Pediatric Hematology/Oncology           | 3        | 0.9                  |
| European Journal of Haematology                    | 2        | 2.3                  |
| Pain Management Nursing                            | 2        | 1.6                  |
| Annals Of Hematology                               | 1        | 3.0                  |
| Archives De Pédiatrie                              | 1        | 1.3                  |
| Blood Advances                                     | 1        | 7.6                  |
| British Journal Of Haematology                     | 1        | 5.1                  |
| Children                                           | 1        | 2.0                  |
| Creative Nursing                                   | 1        | 0.6                  |
| Disability And Health Journal                      | 1        | 3.7                  |
| European Journal Of Pharmacology                   | 1        | 4.2                  |
| Hematology Transfusion And Cell Therapy            | 1        | 1.8                  |
| Indian Journal Of Hematology And Blood Transfusion | 1        | 0.6                  |
| Journal of Physiotherapy Research                  | 1        | 1.5                  |
| Journal Of The National Medical Association        | 1        | 2.5                  |
| Medical Hypotheses                                 | 1        | 2.1                  |
| Nursing Research                                   | 1        | 2.2                  |
| Orphanet Journal Of Rare Diseases                  | 1        | 3.4                  |
| Pain                                               | 1        | 5.9                  |
| Pediatric Research                                 | 1        | 3.1                  |
| The Clinical Journal Of Pain                       | 1        | 2.8                  |
| The Journal Of Pain                                | 1        | 2.0                  |
| Transfusion And Apheresis Science                  | 1        | 1.4                  |
| West Indian Medical Journal                        | 1        | 0.1                  |
| Western Journal of Nursing Research                | 1        | 1.7                  |



**Figures 4a–b.** Institutional collaboration networks on neuropathic pain in sickle cell disease (2005–2025): (a) co-authorship network and (b) density visualization. Data = Web of Science, Scopus, PubMed (February 9, 2025); software = VOSviewer 1.6.20 (full-counting,  $\geq 2$  documents per link). A country-level network was tested but excluded due to sparse and unstable links. Corpus = 36 articles.

## 5. Main Authors

The most influential authors in the field of neuropathic pain in Sickle Cell Disease were identified by calculating their H-index. This index is determined by the number of published articles that have received at least a minimum number of citations. For example, an author with an H-index of 3 has published three articles, each cited at least three times [16]. Based on this analysis, the ten most impactful authors are shown in **Figure 5**, with Molokie R., Wilkie D., Suarez M., and Wang Z. identified as those with the highest H-index.



**Figure 5.** Authors' impact measured by the H-index in the field of neuropathic pain in Sickle Cell Disease. Data = Web of Science, Scopus, PubMed (February 9, 2025); corpus = 36 articles; software = Bibliometrix 4.1.

Segments of authors with at least three published articles in this field were analyzed to explore collaborative networks. The analysis revealed several clusters of researchers, represented by different colors, with lines illustrating intra- and inter-group collaborations. A central multidisciplinary cluster showed strong interconnections across psychology, nursing, and medical research. In contrast, a pediatric-focused cluster led by Brandow, Panepinto and colleagues appeared relatively isolated from the main group, highlighting the fragmentation between pediatric and adult research on neuropathic pain in sickle cell disease (Figure 6).



**Figure 6.** Clusters of authors with at least three publications on neuropathic pain in Sickle Cell Disease. Data = Web of Science, Scopus, PubMed (February 9, 2025); corpus = 36 articles; software = VOSviewer 1.6.20 (full-counting).

## 6. Analysis of Citations

The five most-cited articles on pain in SCD are listed in **Table 2**. This table shows the citation counts for each article, along with a normalization of these counts to allow for comparisons between older and newer publications. This adjustment helps reduce the bias caused by publication age on citation numbers.

A normalized citation count above 1 indicates that an article has received more citations than the average publication in the field during the analyzed period, while a value below 1 suggests a lower citation impact or a focus on a more specialized topic [17].

Additionally, **Table 2** offers a detailed breakdown of these articles, including their titles, authors, keywords, journal of publication, and a summary of key findings.

**Table 3** displays all articles included in this bibliometric analysis.

**Table 2.** Detailed breakdown of the five most cited articles, including the title, authors, keywords, journal of publication, and a summary of key results.

| Article                                                                                                                                                                        | Authors                         | Keywords                                                                                        | Journals                                           | Abstract                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Total number of Citation | Normalized number of Citation |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| <i>Patient-Reported Outcomes: Descriptors of Nociceptive and Neuropathic Pain and Barriers to Effective Pain Management in Adult Outpatients with Sickle Cell Disease [10]</i> | Diana J. Wilkie et al. (2010)   | Sickle cell pain, Pain measurement, Patient-related barriers, Neuropathic and nociceptive pain. | <i>Journal of the National Medical Association</i> | The study reveals that adult patients with sickle cell disease have intense, continuous pain in multiple locations, with both nociceptive and neuropathic components, face psychological barriers that make pain management difficult, and use few effective adjuvant medications for neuropathic pain, focusing on analgesia practically with opioids. | 145                      | 1.46                          |
| <i>Neuropathic Pain in Patients with Sickle Cell Disease [18]</i>                                                                                                              | Amanda M. Brandow et al. (2014) | Sickle cell disease, Neuropathic pain.                                                          | <i>Pediatric Blood &amp; Cancer</i>                | 37% of patients with sickle cell disease have neuropathic pain, which is more common in women and older patients. In comparison, the use of specific medication for neuropathic pain is extremely low (5%), highlighting the need for better screening and appropriate treatment.                                                                       | 79                       | 1.40                          |
| <i>Safety and Utility of Quantitative Sensory Testing among Adults with Sickle Cell Disease: Indicators of Neuropathic Pain? [19]</i>                                          | Miriam O. Ezenwa et al. (2016)  | Sickle cell, Pain, Quantitative sensory testing, Neuropathic pain, PAINReportIt.                | <i>Pain Practice</i>                               | 96% of adults with sickle cell disease showed signs of central or peripheral sensitization, 40% achieved scores indicative of neuropathic pain, and the Quantitative Sensory Test (QST) was safe and effective for assessing neuropathic pain in this population, suggesting the need for specific approaches to pain management.                       | 61                       | 1.94                          |
| <i>Sensory and Thermal Quantitative Testing in Children with Sickle Cell Disease [20]</i>                                                                                      | Eufemia Jacob et al. (2015)     | Children, Sickle cell disease, Quantitative sensory testing (QST), Neuropathic pain.            | <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i>    | 27% of children with sickle cell disease had abnormal pain processing, with thermal hypoesthesia and allodynia, suggesting possible neuropathic involvement due to nerve damage or dysfunction secondary to vaso-occlusion.                                                                                                                             | 49                       | 1.38                          |
| <i>Mechanism-driven phase I translational study of trifluoperazine in adults with sickle cell disease [21]</i>                                                                 | Robert Molokie et al. (2014)    | Neuropathic pain, Phase 1 study, Safety, Sickle cell disease, Trifluoperazine                   | <i>European Journal of Pharmacology</i>            | Six doses of trifluoperazine were tested, and eight participants reported a 50% reduction in chronic pain. Doses below 10 mg were well tolerated, and trifluoperazine showed promising analgesic potential.                                                                                                                                             | 35                       | 0.60                          |

**Table 3.** Articles selected for bibliometric analysis.

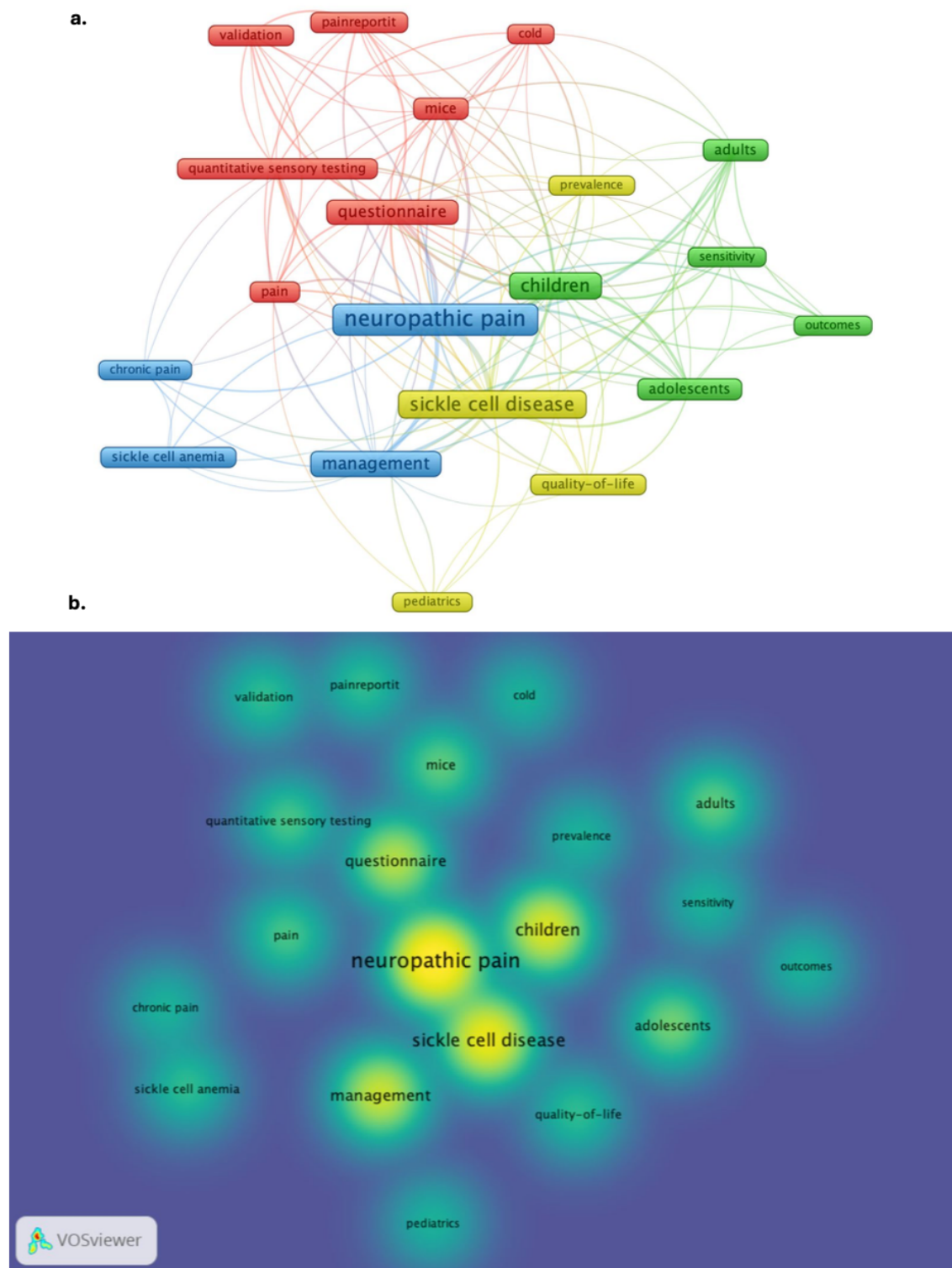
| TITLE                                                                                                                                                                               | AUTHORS                                                                             | JOURNALS                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Patient-Reported Outcomes: Descriptors Of Nociceptive And Neuropathic Pain And Barriers To Effective Pain Management In Adult Outpatients With Sickle Cell Disease [10]             | Wilkie D; Molokie R; Boyd-Seal D; Suarez M; Kim Y; Zong S, et al.                   | Journal Of The National Medical Association |
| Presence Of Neuropathic Pain As An Underlying Mechanism For Pain Associated With Cold Weather In Patients With Sickle Cell Disease [22]                                             | Molokie R; Wang Z; Wilkie D                                                         | Medical Hypotheses                          |
| Analgesic Efficacy Of Topical Lidocaine For Vaso-Occlusive Crisis In Children With Sickle Cell Disease [23]                                                                         | Rasolofo J; Poncelet M; Rousseau V; Marec-Berard P                                  | Archives De Pediatrie                       |
| Mechanism-Driven Phase I Translational Study Of Trifluoperazine In Adults With Sickle Cell Disease [21]                                                                             | Molokie R; Wilkie D; Wittert H; Suarez M; Yao Y; Zhao Z, et al.                     | European Journal Of Pharmacology            |
| Neuropathic Pain In Patients With Sickle Cell Disease [18]                                                                                                                          | Brandow A; Farley R; Panepinto J                                                    | Pediatric Blood & Cancer                    |
| Sensory And Thermal Quantitative Testing In Children With Sickle Cell Disease [20]                                                                                                  | Jacob E; Chan V; Hodge C; Zeltzer L; Zurakowski D; Sethna N                         | Journal Of Pediatric Hematology/Oncology    |
| The Use Of Neuropathic Pain Drugs In Children With Sickle Cell Disease Is Associated With Older Age, Female Sex, And Longer Length Of Hospital Stay [24]                            | Brandow A; Farley R; Dasgupta M; Hoffmann R; Panepinto J                            | Journal Of Pediatric Hematology/Oncology    |
| Clinical Interpretation Of Quantitative Sensory Testing As A Measure Of Pain Sensitivity In Patients With Sickle Cell Disease [9]                                                   | Brandow AM; Panepinto J                                                             | Journal Of Pediatric Hematology/Oncology    |
| Safety And Utility Of Quantitative Sensory Testing Among Adults With Sickle Cell Disease: Indicators Of Neuropathic Pain? [19]                                                      | Ezenwa M; Molokie R; Wang Z; Yao Y; Suarez M; Pullum C, et al.                      | Pain Practice                               |
| Characterization Of Neuropathic Pain In Sickle Cell Disease [25]                                                                                                                    | Nalbandian M; Kyotakoze H; Kaminsky H; Keleny D; Baghdasaryan P; Mcdonald A, et al. | West Indian Medical Journal                 |
| Management Of Sickle Cell Pain Using Pregabalin: A Pilot Study [2]                                                                                                                  | Schlaeger J; Molokie R; Yao Y; Suarez M; Golembiewski J; Wilkie D, et al.           | Pain Management Nursing                     |
| Neuropathic Pain In Patients With Sickle Cell Disease: A Cross-Sectional Study Assessing Teens And Young Adults [26]                                                                | Antunes F; Propheta V; Vasconcelos H; Cipolotti R                                   | Annals Of Hematology                        |
| Efficacy And Tolerance Of Lidocaine 5% Patches In Neuropathic Pain And Pain Related To Vaso-Occlusive Sickle Cell Crises In Children: A Prospective Multicenter Clinical Study [27] | Rousseau V; Morelle M; A rriurberge C; Darnis S; Chabaud S; Launay V, et. al.       | Pain Practice                               |
| Patient Characteristics Affect The Response To Ketamine And Opioids During The Treatment Of Vaso-Occlusive Episode-Related Pain In Sickle Cell Disease [28]                         | Nobrega R; Sheehy K; Lippold C; Rice A; Finkel J; Quezado Z                         | Pediatric Research                          |
| Relationship Of Pain Quality Descriptors And Quantitative Sensory Testing Sickle Cell Disease [29]                                                                                  | Dyal B; Ezenwa M; Yoon S; Fillingim R; Yao Y; Schlaeger J, et al.                   | Nursing Research                            |
| Gabapentin Alleviates Chronic Spontaneous Pain And Acute Hypoxia-Related Pain In A Mouse Model Of Sickle Cell Disease [30]                                                          | Sadler K; Langer S; Menzel A; Moehring F; Erb A; Brandow A, et al.                  | British Journal Of Haematology              |
| Screening For Neuropathic Pain In Patients With Sickle Cell Disease: Is A Single Assessment Scale Sufficient? [31]                                                                  | Antunes FD, Silva Junior CL, Cerqueira KS, do Livramento Faro M, Cipolotti R.       | Orphanet Journal Of Rare Diseases           |
| A Qst-Based Pain Phenotype In Adults With Sickle Cell Disease: Sensitivity And Specificity Of Quality Descriptors [32]                                                              | Dyal B; Ezenwa M; Yoon S; Fillingim R; Yao Y; Schlaeger J, et al.                   | Pain Practice                               |

|                                                                                                                                                |                                                                                     |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Neuropathic Pain Is Associated With Poor Health-Related Quality Of Life In Adolescents With Sickle Cell Disease: A Preliminary Report [33]     | Román ME; Highland J; Retherford D; Pan AY; Panepinto JA; Brandow AM.               | Pediatric Blood & Cancer                           |
| Neuropathic Pain Screening: Construct Validity In Patients With Sickle Cell Disease [34]                                                       | Powell-Roach K; Yao Y; Ezenwa M; Schlaeger J; Suarez M; Molokie R, et al.           | Western Journal Of Nursing Research                |
| Sensitivities To Thermal And Mechanical Stimuli: Adults With Sickle Cell Disease Compared To Healthy, Pain-Free African American Controls [35] | Molokie R; Wang Z; Yao Y; Powell-Roach K; Schlaeger J; Suarez M, et al.             | The Journal Of Pain                                |
| The Use Of Music By Adolescents And Young Adults With Sickle Cell Disease [36]                                                                 | Solodiuk J; Jantz B; Fuller M; Osterling D; Foxman H; Grafft N, et al.              | Creative Nursing                                   |
| Health-Related Quality Of Life And Neuropathic Pain In Sickle Cell Disease In Jamaica [37]                                                     | Bartlett R; Ramsay Z; Ali A; Grant J; Rankine-Mullings A; Gordon-Strachan G, et al. | Disability And Health Journal                      |
| Impact Of Neuropathic Pain On Quality Of Life In Adults With Sickle Cell Disease: Observational Study [38]                                     | Santos LFOD; Guimarães MW; Baptista AF; Sá KN.                                      | Hematology Transfusion And Cell Therapy            |
| Sickle Cell Disease And Pain: Is It All Vaso-Occlusive Crises? [39]                                                                            | Ramsay Z; Bartlett R; Ali A; Grant J; Gordon-Strachan G; Asnani M                   | The Clinical Journal Of Pain                       |
| Neuropathic Pain In Children With Sickle Cell Disease: The Hidden Side Of The Vaso-Occlusive Crisis [40]                                       | Sigalla J; Duparc Alegria N; Le Roux E; Toumazi A; Thiollier A; Holvoet L, et al..  | Children (Basel)                                   |
| Pain In Children And Adolescents With Falciform Disease: Observational Study [41]                                                              | Machado RAF; Lima AGB, Almeida HS; Carvalho ASS,; Sá KN.                            | Journal of Physiotherapy Research                  |
| Non-Crisis Related Pain Occurs In Adult Patients With Sickle Cell Disease Despite Chronic Red Blood Cell Exchange Transfusion Therapy [42]     | Curtis S; Balbuena-Merle R; Roberts J; Hendrickson J; Starrels J; Devine L, et al.  | Transfusion And Apheresis Science                  |
| Prevalence Of Neuropathic Pain In Adolescents With Sickle Cell Disease: A Single-Center Experience [12]                                        | Cregan M; Puri L; Kang G; Anghelescu D                                              | Pediatric Blood & Cancer                           |
| Targeting Trpv1 Activity Via High-Dose Capsaicin In Patients With Sickle Cell Disease [43]                                                     | Glaros A; Callaghan M; Smith WR; Zaidi AU                                           | European Journal of Haematology                    |
| Peripheral Transient Receptor Potential Vanilloid Type 4 Hypersensitivity Contributes To Chronic Sickle Cell Disease Pain [44]                 | Ehlers V; Sadler K; Stucky C                                                        | Pain                                               |
| Preliminary Construct Validity Of Patient-Reported Outcomes To Assess Chronic Pain In Adults With Sickle Cell Disease [45]                     | Mucalo L; Field J; Highland J; Khan H; Hankins J; Singh A, et al.                   | Blood Advances                                     |
| Patient And Clinician Beliefs About Potential Barriers To Treatment Of Neuropathic Pain For Adolescents With Sickle Cell Disease [46]          | Rees M; Spraker-Perlman H; Moore R; Lavoie P; Schiff L; Allen J, et al.             | European Journal of Haematology                    |
| Association Of Comt Rs4680 Genotype With Chronic Neuropathic Pain Experience In Patients With Sickle Cell Disease [47]                         | Islam A; Kiros G; Ajiboye R; Powell-Roach K; Ezenwa M; Reams R, et al.              | Pain Management Nursing                            |
| Screening And Impact Of Neuropathic Pain In Young Individuals With Sickle Cell Disease [48]                                                    | Adly A; Mohammed M; Aboata A; Wassif G; Nassef M; Makkeyah S                        | Pediatric Blood & Cancer                           |
| Magnitude Of Involvement Of Peripheral Nervous System In Sickle Cell Anemia Patients In Vaso-Occlusive Crisis [49]                             | Taksande B; Dhake V; Dhake V; Reddy P                                               | Indian Journal Of Hematology And Blood Transfusion |

## 7. Most Frequent Topics

A total of 191 unique keywords were identified in the analysis of papers on neuropathic pain in sickle cell disease. The five most common terms were “neuropathic pain” (26 occurrences), “sickle cell disease” (22 occurrences), “children” (15 occurrences), “management” (13 occurrences) and “questionnaire” (11 occurrences). Using a minimum selection criterion of at least three occurrences per article, **20 terms were visualized (Figure 7a).**

The analysis identified four main thematic clusters. One cluster focused on key clinical concepts related to neuropathic pain and its treatment. A second cluster focused on methodological approaches, including questionnaire validation, quantitative sensory testing, and experimental models. A third cluster emphasized population-specific issues, especially research involving children, adolescents, and adults, along with clinical outcomes like prevalence and sensitivity. The final cluster addressed the psychosocial aspect, connecting sickle cell disease, pediatrics, and quality of life. Together, these clusters demonstrate how methodological advances and population-based perspectives intersect, while also showing a relative separation between pediatric and adult research (**Figures 7a and 7b**).



**Figures 7a-b.** Co-occurrence network (a) and density visualization (b) of the most frequent terms related to neuropathic pain in Sickle Cell Disease. Data = Web of Science, Scopus, PubMed (February 9, 2025); corpus = 36 articles; software = VOSviewer 1.6.20 (full-counting,  $\geq 3$  occurrences).

## DISCUSSION

This bibliometric analysis revealed a limited number of indexed publications on neuropathic pain in Sickle Cell Disease (SCD) over the past two decades. Despite the increasing acknowledgment of chronic pain syndromes in SCD, the lack of studies focusing specifically on the neuropathic component of pain highlights a persistent knowledge gap [1,8,18]. This underrepresentation is not merely academic – it has significant implications for clinical care and public health, particularly in high-prevalence, resource-limited settings.

The United States has emerged as the leading contributor to this field, both in institutional leadership and research output. This reflects its historical role in sickle cell disease (SCD) research and the significant burden the disease places within the country [50,51]. However, the notable geographical concentration of publications, with few contributions from African nations and Latin America – regions with high SCD prevalence – highlights major global disparities in research production. The absence of international collaboration networks, especially between high- and low-income countries, may hinder the development of tailored strategies for managing this issue [50,51].

The temporal distribution of publications revealed a moderate increase beginning in the 2010s, with a modest peak occurring between 2019 and 2021. While this trend may be linked to a heightened interest in SCD-related inflammation and thrombosis during the COVID-19 pandemic [52], the overall volume of research remains disproportionately low in relation to the clinical

burden of the condition. This disconnect signifies that neuropathic pain in SCD has yet to gain adequate visibility as a research priority in global health.

The use of the H-index to identify leading authors and impactful publications demonstrates the fragmented nature of the field. Although some author clusters demonstrate strong internal collaboration, connections between groups remain sparse, particularly across international borders [16,53]. The concentration of citations among only a few articles may indicate both the emerging nature of the topic and the necessity for broader dissemination of knowledge.

Keyword analysis emphasized pediatric populations, with terms like “children” and “questionnaire” being prominent. It is important to clarify that “children” was not part of our search strategy but rather an emergent keyword from author indexing, reflecting how the literature itself has been categorized. This emphasis suggests a research trend focused on early pain assessment and the long-term effects of pain exposure in young patients [54]. Although clinical studies suggest neuropathic pain becomes more frequent with age, children with SCD experience vaso-occlusive crises from very early on, which may lead to central sensitization and neuropathic symptoms even in pediatric groups [20]. In this context, the prominence of “Children” in our bibliometric map should be seen as both a sign of research interest and a plausible clinical phenomenon. However, the relative lack of adult-centered studies (as shown by the lower ranking of the term “Adults”) is concerning. There is an urgent need for more research on the long-term course of neuropathic pain in adolescents transitioning to adult care, a group that often faces loss of follow-up and limited access to specialized pain services [54].

The term “management” was also prominent, reflecting the ongoing search for effective therapeutic approaches. Multimodal pain management strategies, including adjuvant medications such as anticonvulsants and antidepressants, have been proposed to address the complex neurobiological pathways involved in this condition [2,55,56]. However, a lack of consensus on treatment protocols persists, particularly in low-resource settings where access to these medications may be limited.

To our knowledge, this is the first bibliometric study exploring the global scientific landscape of this issue. Alongside outlining publication patterns, institutional contributions, and citation metrics, the study emphasizes significant thematic and geographic gaps. While not a primary objective, we also identified the most cited articles in the field, which enhances visibility for key findings that might otherwise remain underutilized.

Some limitations should be acknowledged. First, the relatively small number of publications may restrict the generalizability of the observed patterns, and the exclusion of regional indexing platforms such as SciELO and LILACS could have contributed to the underrepresentation of studies from Latin America and other low- and middle-income regions. As with any bibliometric analysis, there is also the possibility that some relevant publications were not retrieved despite our comprehensive strategy, leading to potential omissions. It is also noteworthy that certain clinically relevant themes, such as the role of hydroxyurea in pain management and post-stroke neuropathic pain, were not highlighted in our bibliometric mapping. Finally, variations in terminology and evolving definitions of neuropathic pain over the past two decades – including updates by the

International Association for the Study of Pain (IASP) – may have influenced indexing practices [7]. Articles that employed descriptors derived from quantitative sensory testing (QST) or alternative terms, without explicitly using “neuropathic pain,” may not have been captured by our search. These considerations underscore the need for future studies to explore underrepresented themes and integrate evolving concepts. Bridging the gap between clinical priorities and bibliometric trends is essential to advance a more comprehensive understanding of this condition.

As demonstrated in this bibliometric analysis – the first to specifically examine the global scientific output on neuropathic pain related to Sickle Cell Disease – the current research landscape is characterized by a low volume of publications and limited international collaboration. Although the number of studies has increased modestly over the past two decades, a clear mismatch remains between the clinical significance of this issue and the scientific attention it has received. While numerous journals have contributed to disseminating research on this topic, the geographic and institutional concentration of publications underscores the need for greater participation, particularly from countries with a high disease burden. Expanding the global research agenda on neuropathic pain in SCD is vital not only to address unresolved clinical challenges but also to promote equity in scientific production and knowledge sharing. Expanding this field will not only refine clinical strategies but also foster equity in research and ultimately improve outcomes for patients with SCD worldwide.

## REFERENCES

1. Glaros A, Brandow AM. Neuropathic pain in sickle cell disease: measurement and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):553-561. doi:10.1182/hematology.2020000142.
2. Schlaeger JM, Molokie RE, Yao Y, et al. Management of Sickle Cell Pain Using Pregabalin: A Pilot Study. *Pain Manag Nurs*. 2017;18(6):391-400. doi:10.1016/j.pmn.2017.07.003.
3. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Brodt ED, Diulio-Nakamura A, Mauer K, Fu R, Yu Y, Wasson N, Kantner S, Stabler-Morris S. Integrated and Comprehensive Pain Management Programs: Effectiveness and Harms [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Oct. Report No.: 22-EHC002. PMID: 34807552.
4. U.S. Department of Health and Human Services. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force: Final Report. Washington, DC: HHS. <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pmtf-final-report-2019-05-23.pdf>.
5. Dampier C, Palermo TM, Darbari DS, Hassell K, Smith W, Zempsky W. AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Sickle Cell Disease Pain. *J Pain*. 2017;18(5):490-498. doi:10.1016/j.jpain.2016.12.016.
6. Field JJ, Ballas SK, Campbell CM, et al. AAAPT Diagnostic Criteria for Acute Sickle Cell Disease Pain. *J Pain*. 2019;20(7):746-759. doi:10.1016/j.jpain.2018.12.003.
7. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59. doi:10.1097/j.pain.0000000000001365.
8. Sharma D, Brandow AM. Neuropathic pain in individuals with sickle cell disease. *Neurosci Lett*. 2020;714:134445. doi:10.1016/j.neulet.2019.134445.
9. Brandow AM, Panepinto JA. Clinical Interpretation of Quantitative Sensory Testing as a Measure of Pain Sensitivity in Patients With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(4):288-293. doi:10.1097/MPH.0000000000000532.

10. Wilkie DJ, Molokie R, Boyd-Seal D, et al. Patient-reported outcomes: descriptors of nociceptive and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2010;102(1):18-27. doi:10.1016/s0027-9684(15)30471-5.
11. Ballas SK. Pain management of sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(5):785-v. doi:10.1016/j.hoc.2005.07.008.
12. Cregan M, Puri L, Kang G, Anghelescu D. Prevalence of neuropathic pain in adolescents with sickle cell disease: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(4):e29583. doi:10.1002/pbc.29583.
13. Aria M, Cuccurullo C. bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetrics.* 2017;11(4):959–975. doi:10.1016/j.joi.2017.08.007.
14. Van Eck NJ, Waltman L. *VOSviewer Manual, Version 1.6.x.* Centre for Science and Technology Studies, Leiden University; 2023. Available from: <https://www.vosviewer.com>.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
16. Burrell QL. Hirsch's h-index: A stochastic model. *J Informetr.* 2007;1(1):16–25. doi:10.1016/j.joi.2006.07.001.
17. Waltman L. A review of the literature on citation impact indicators. *J Informetr.* 2016;10(2):365–91. doi:10.1016/j.joi.2016.02.007.
18. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):512-517. doi:10.1002/pbc.24838.
19. Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, et al. Safety and Utility of Quantitative Sensory Testing among Adults with Sickle Cell Disease: Indicators of Neuropathic Pain?. *Pain Pract.* 2016;16(3):282-293. doi:10.1111/papr.12279.
20. 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.* 2015;37(3):185-189. doi:10.1097/MPH.0000000000000214.

21. Molokie RE, Wilkie DJ, Wittert H, et al. Mechanism-driven phase I translational study of trifluoperazine in adults with sickle cell disease. *Eur J Pharmacol.* 2014;723:419-424. doi:10.1016/j.ejphar.2013.10.062.
22. Molokie RE, Wang ZJ, Wilkie DJ. Presence of neuropathic pain as an underlying mechanism for pain associated with cold weather in patients with sickle cell disease. *Med Hypotheses.* 2011;77(4):491-493. doi:10.1016/j.mehy.2011.06.018.
23. Rasolofo J, Poncelet M, Rousseau V, Marec-Berard P. Efficacité des emplâtres de lidocaïne 5 % sur les douleurs des crises vaso-occlusives chez l'enfant drépanocytaire [Analgesic efficacy of topical lidocaine for vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease]. *Arch Pediatr.* 2013;20(7):762-767. doi:10.1016/j.arcped.2013.04.013.
24. Brandow AM, Farley RA, Dasgupta M, Hoffmann RG, Panepinto JA. The use of neuropathic pain drugs in children with sickle cell disease is associated with older age, female sex, and longer length of hospital stay. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(1):10-15. doi:10.1097/MPH.0000000000000265.
25. Nalbandian M, Kyotakoze H, Kaminsky H, Keleny D, Baghdasaryan P, McDonald A, et al. Characterization of Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease. *West Indian Med J* 2017; 66 (4): 503. doi:10.7727/wimj.2017.164.
26. Antunes FD, Propheta VGS, Vasconcelos HA, Cipolotti R. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults. *Ann Hematol.* 2017;96(7):1121-1125. doi:10.1007/s00277-017-2984-z.
27. Rousseau V, Morelle M, Arriuberge C, et al. Efficacy and Tolerance of Lidocaine 5% Patches in Neuropathic Pain and Pain Related to Vaso-occlusive Sickle Cell Crises in Children: A Prospective Multicenter Clinical Study. *Pain Pract.* 2018;18(6):788-797. doi:10.1111/papr.12674.
28. Nobrega R, Sheehy KA, Lippold C, Rice AL, Finkel JC, Quezado ZMN. Patient characteristics affect the response to ketamine and opioids during the treatment of vaso-occlusive episode-related pain in sickle cell disease. *Pediatr Res.* 2018;83(2):445-454. doi:10.1038/pr.2017.197.

29. Dyal BW, Ezenwa MO, Yoon SL, et al. Relationship of Pain Quality Descriptors and Quantitative Sensory Testing: Sickle Cell Disease. *Nurs Res.* 2019;68(5):365-373. doi:10.1097/NNR.0000000000000375.
30. Sadler KE, Langer SN, Menzel AD, et al. Gabapentin alleviates chronic spontaneous pain and acute hypoxia-related pain in a mouse model of sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2019;187(2):246-260. doi:10.1111/bjh.16067.
31. Antunes FD, Silva Junior CL, Cerqueira KS, do Livramento Faro M, Cipolotti R. Screening for neuropathic pain in patients with sickle cell disease: is a single assessment scale sufficient?. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):108. doi:10.1186/s13023-019-1082-9.
32. Dyal BW, Ezenwa MO, Yoon SL, et al. A QST-based Pain Phenotype in Adults With Sickle Cell Disease: Sensitivity and Specificity of Quality Descriptors. *Pain Pract.* 2020;20(2):168-178. doi:10.1111/papr.12841.
33. Román ME, Highland J, Retherford D, Pan AY, Panepinto JA, Brandow AM. Neuropathic pain is associated with poor health-related quality of life in adolescents with sickle cell disease: A preliminary report. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12):e28698. doi:10.1002/pbc.28698.
34. Powell-Roach K, Yao Y, Ezenwa MO, et al. Neuropathic Pain Screening: Construct Validity in Patients With Sickle Cell Disease. *West J Nurs Res.* 2020;42(2):125-130. doi:10.1177/0193945919836446.
35. Molokie RE, Wang ZJ, Yao Y, et al. Sensitivities to Thermal and Mechanical Stimuli: Adults With Sickle Cell Disease Compared to Healthy, Pain-Free African American Controls. *J Pain.* 2020;21(9-10):957-967. doi:10.1016/j.jpain.2019.11.002.
36. Solodiuk JC, Jantz B, Fuller M, et al. The Use of Music by Adolescents and Young Adults With Sickle Cell Disease. *Creat Nurs.* 2020;26(3):189-196. doi:10.1891/CRNR-D-19-00069.
37. Bartlett R, Ramsay Z, Ali A, et al. Health-related quality of life and neuropathic pain in sickle cell disease in Jamaica. *Disabil Health J.* 2021;14(4):101107. doi:10.1016/j.dhjo.2021.101107.
38. Santos LFOD, Guimarães MW, Baptista AF, Sá KN. Impact of neuropathic pain on quality of life in adults with sickle cell disease: observational

- study. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(3):263-267. doi:10.1016/j.htct.2020.03.010.
39. Ramsay Z, Bartlett R, Ali A, Grant J, Gordon-Strachan G, Asnani M. Sickle Cell Disease and Pain: Is it all Vaso-occlusive Crises?. *Clin J Pain.* 2021;37(8):583-590. doi:10.1097/AJP.0000000000000949.
  40. Sigalla J, Duparc Alegria N, Le Roux E, et al. Neuropathic Pain in Children with Sickle Cell Disease: The Hidden Side of the Vaso-Occlusive Crisis. *Children (Basel).* 2021;8(2):84. doi:10.3390/children8020084.
  41. Machado RAF, Lima AGB, Almeida HS, Carvalho ASS, Sá KN. Pain In Children And Adolescents With Falciform Disease: Observational Study. *J. Physiother. Res.* 2021;11(2): 384-392. doi:10.17267/2238-2704rpf.v11i2.3771.
  42. Curtis SA, Raisa BM, Roberts JD, et al. Non-crisis related pain occurs in adult patients with sickle cell disease despite chronic red blood cell exchange transfusion therapy. *Transfus Apher Sci.* 2022;61(2):103304. doi:10.1016/j.transci.2021.103304.
  43. Glaros AK, Callaghan MU, Smith WR, Zaidi AU. Targeting TRPV1 activity via high-dose capsaicin in patients with sickle cell disease. *EJHaem.* 2022;3(3):653-659. Published 2022 Jul 19. doi:10.1002/jha2.528.
  44. Ehlers VL, Sadler KE, Stucky CL. Peripheral transient receptor potential vanilloid type 4 hypersensitivity contributes to chronic sickle cell disease pain. *Pain.* 2023;164(8):1874-1886. doi:10.1097/j.pain.0000000000002889.
  45. Mucalo L, Field JJ, Highland J, et al. Preliminary construct validity of patient-reported outcomes to assess chronic pain in adults with sickle cell disease. *Blood Adv.* 2023;7(14):3658-3665. doi:10.1182/bloodadvances.2023009707.
  46. Rees M, Spraker-Perlman H, Moore R, et al. Patient and clinician beliefs about potential barriers to treatment of neuropathic pain for adolescents with sickle cell disease. *EJHaem.* 2023;5(1):11-20. Published 2023 Dec 1. doi:10.1002/jha2.829.
  47. Islam AR, Kiros GE, Ajiboye RO, et al. Association of COMT rs4680 Genotype With Chronic Neuropathic Pain Experience in Patients With

- Sickle Cell Disease. *Pain Manag Nurs.* 2025;26(3):e287-e292. doi:10.1016/j.pmn.2024.11.010.
48. Adly A, Mohammed M, Aboata A, Wassif G, Nassef M, Makkeyah S. Screening and Impact of Neuropathic Pain in Young Individuals With Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2025;72(3):e31493. doi:10.1002/pbc.31493.
  49. Taksande, B., Dhake, V., Dhake, V. *et al.* Magnitude of Involvement of Peripheral Nervous System in Sickle Cell Anemia Patients in Vaso-Occlusive Crisis. *Indian J Hematol Blood Transfus* (2025). doi: 10.1007/s12288-025-01976-2.
  50. Ruiz MA. Sickle cell disease. Aims and results in the treatment of a health public disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):203–4. doi:10.1590/S1516-84842007000300001.
  51. Kanter J, Meier ER, Hankins JS, Paulukonis ST, Snyder AB. Improving Outcomes for Patients With Sickle Cell Disease in the United States: Making the Case for More Resources, Surveillance, and Longitudinal Data. *JAMA Health Forum.* 2021 Oct 1;2(10):e213467. doi: 10.1001/jamahealthforum.2021.3467.
  52. Chiang KC, Gupta A, Sundd P, Krishnamurti L. Thrombo-Inflammation in COVID-19 and Sickle Cell Disease: Two Faces of the Same Coin. *Biomedicines.* 2023 Jan 25;11(2):338. doi: 10.3390/biomedicines11020338.
  53. Lima RA, Velho LMLS, Faria LIL. Bibliometrics and "evaluation" of scientific activity: a study of the h-index. *Perspect Ciênc Inf.* 2012;17(3):3–17. doi:10.1590/S1413-99362012000300002.
  54. Abadesso C, Pacheco S, Machado MC, Finley GA. Pain in Children and Adolescents With Sickle Cell Disease: Multidimensional Assessment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020 Nov;42(8):455-462. doi: 10.1097/MPH.0000000000001941.
  55. Wang ZJ, Wilkie DJ, Molokie R. Neurobiological mechanisms of pain in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:403-8. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.403.

56. Rasche T, Emmert D, Seidel H, Sellin J, Conrad R, Mücke M. Schmerztherapie bei Sichelzellkrankheit [Pain management in sickle cell disease]. Schmerz. 2020 Jun;34(3):285-296. German. doi: 10.1007/s00482-020-00465-x.

## 5.2 Capítulo II – Artigo II

**Artigo aceito para publicação na revista *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* (Elsevier) em 21 de outubro de 2025. (Comprovante – ANEXO E).**

***“Beyond the Crisis: Tracking Chronic Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease Using DN4 and PainDETECT Questionnaires”***

*Camila Freitas de Andrade Rodrigues, Thiago Alves Rodrigues,  
Pedro Igor de Sousa Rios, Isabelle Nunes Costa,  
Bruno Feres de Souza, João Batista Santos Garcia*

### ◆ **Authors and Affiliations**

***Camila Freitas de Andrade Rodrigues***

PhD Candidate in Health Sciences- Federal University of Maranhão (UFMA),  
São Luís, MA, Brazil

Email: [camila.freitas1101@gmail.com](mailto:camila.freitas1101@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9777-8318

***Thiago Alves Rodrigues***

Department of Medicine II - Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís,  
MA, Brazil

Email: [thiagoalves2005@gmail.com](mailto:thiagoalves2005@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3086-6844

***Pedro Igor de Sousa Rios***

Medical Student - Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

Email: [pedrorios866@gmail.com](mailto:pedrorios866@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-9360-6874

***Isabelle Nunes Costa***

Medical Student - Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

Email: [isabelle.nc@discente.ufma.br](mailto:isabelle.nc@discente.ufma.br)

ORCID: 0000-0003-0592-5478

***Bruno Feres de Souza***

Department of Computer Engineering - Federal University of Maranhão  
(UFMA), São Luís, MA, Brazil

Email: [bruno.feres@ufma.br](mailto:bruno.feres@ufma.br)

ORCID: 0000-0003-1997-4983

***João Batista Santos Garcia***

Department of Medicine II - Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís,  
MA, Brazil

Email: [jbgarcia@uol.com.br](mailto:jbgarcia@uol.com.br)

ORCID: 0000-0002-3597-6471

### ◆ **Corresponding Author:**

***Camila Freitas de Andrade Rodrigues***

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Avenida dos Portugueses, 1966, Campus do Bacanga, UFMA

São Luís – MA – Brazil. Zipcode 65080-805

E-mail: [camila.freitas1101@gmail.com](mailto:camila.freitas1101@gmail.com)

**“Beyond the Crisis: Tracking Chronic Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease Using DN4 and PainDETECT Questionnaires”**

**ABSTRACT**

**Background:** Neuropathic pain (NP) represents a complex and often underdetected component of the pain spectrum in Sickle Cell Disease (SCD), particularly among individuals with chronic or treatment-resistant symptoms. Despite its clinical relevance, NP is not routinely screened for in hematology practice, where pain is frequently attributed solely to vaso-occlusive mechanisms.

**Method:** We conducted a cross-sectional study with 214 individuals diagnosed with SCD at a hematology referral center in northeastern Brazil. Two validated instruments – *Douleur Neuropathique 4* (DN4) and PainDETECT – were utilized to screen for NP. Clinical and demographic data were collected, and the correlation between the instruments was assessed using Pearson’s coefficient.

**Results:** The DN4 tool identified NP in 29% of participants. PainDETECT indicated 8.4%, which increased to 22% when including uncertain-range scores. The correlation between the two tools was strong ( $r = 0.87$ ). NP was more prevalent among older individuals, those who reported recurrent painful episodes in the past year ( $p < 0.001$ ), and those with recent opioid use ( $p = 0.042$ ). Sensory descriptors such as tingling, numbness, and electric shock sensations were commonly reported.

**Conclusion:** The combined use of DN4 and PainDETECT – both quick and simple to administer – proved to be a complementary strategy for identifying NP, with each instrument capturing distinct features. Incorporating this approach into hematology care may facilitate the detection of pain profiles beyond vaso-occlusion and support more individualized treatment decisions.

**Keywords:** Sickle cell disease; Neuropathic pain; Chronic pain; PainDETECT; DN4.

## 1. INTRODUCTION

Pain is one of the most common manifestations of Sickle Cell Disease (SCD) and often serves as the primary reason for hospitalizations within this population. The traditional explanation links these painful crises to vaso-occlusive episodes, primarily involving inflammatory and nociceptive mechanisms. However, recent studies underscore the complexity of this phenomenon, suggesting that some patients may experience pain with neuropathic characteristics [1,2].

In a simplified manner, nociceptive pain is understood to arise from the activation of peripheral receptors by damaging stimuli, as seen in cases of tissue hypoxia. In contrast, neuropathic pain is associated with lesions or dysfunctions of the somatosensory nervous system, exhibiting symptoms such as paresthesia, burning pain, or the sensation of electric shock. These represent two distinct entities, both in terms of pathophysiology and therapeutic approach, although this distinction is still inadequately incorporated into the clinical practice of many professionals [3].

In many patients with sickle cell disease, pain is not limited to acute vaso-occlusive episodes. It may also include symptoms such as allodynia, persistent limb discomfort, tingling, burning, or pain triggered by light touch – complaints that are typically associated with a neuropathic component. These cases challenge the traditional perspective on sickle cell pain and suggest that neuroimmune mechanisms may also play a role, rather than pain being solely attributed to vascular occlusion. Evidence has demonstrated that the activation of glial cells – especially microglia and astrocytes – can lead to the release of pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6. These mediators enhance neuronal excitability and promote abnormal pain signaling, contributing to central sensitization and the persistence of pain even in the absence of acute tissue injury [3,4].

Although neuropathic mechanisms have been described in SCD, this type of pain often remains unrecognized in clinical practice. It is estimated that between 25% and 40% of individuals with SCD suffer from neuropathic pain, many of them without proper identification or treatment [4].

Tools like the DN4 and PainDETECT Questionnaire are commonly used to assess neuropathic pain across various populations. Both are simple and quick to administer, but they differ in structure and focus. The DN4 combines symptom descriptors with physical examination findings, while the PainDETECT is entirely self-administered and emphasizes sensory descriptors and pain patterns [5,6]. Few studies have compared these instruments in patients with SCD, making it challenging to standardize diagnoses and identify more effective therapeutic approaches.

Although pain is a primary concern for patients with SCD in clinical contexts, the potential for neuropathic mechanisms is often overlooked in many settings, particularly outside pain specialties. This oversight is not necessarily due to a lack of knowledge but may reflect the prioritization of other clinical manifestations that are also prevalent in hematology practice. Increased awareness of the different pain mechanisms in this patient group could directly impact therapeutic management and improve quality of life. In light of this, this study aimed to evaluate the prevalence of neuropathic pain in SCD patients by utilizing the DN4 and PainDETECT questionnaires. Additionally, the study sought to identify clinical characteristics related to the presence of neuropathic pain and to compare the diagnostic findings provided by each instrument.

## **2. MATERIAL AND METHODS**

### **Study design and site**

This is a cross-sectional study conducted with patients diagnosed with Sickle Cell Disease (SCD) who are regularly followed at the Hematology and Hemotherapy Center of Maranhão (HEMOMAR), a state reference institution for hemoglobinopathies located in São Luís, Maranhão, Brazil. Data were collected between December 2022 and December 2024.

### **Sample and inclusion and non-inclusion criteria**

The sample was composed for convenience, including patients who attended routine appointments during the study period. Individuals aged 14 and older, of both genders, with a confirmed diagnosis of SCD through hemoglobin electrophoresis (via high-performance liquid chromatography) were included. Participants needed to be in adequate clinical, cognitive, and emotional condition to answer the interview and must have formally consented to participate. For participants under 18, an assent form was obtained in addition to informed consent from their legal guardians. Individuals experiencing a pain crisis at the time of the interview, pregnant women, patients with severe psychiatric disorders, or those with hearing or speech deficits were excluded.

### **Data collection procedures**

After signing the consent and assent forms, participants completed a structured questionnaire that collected sociodemographic data, including age, gender, skin color, education, city of origin, occupation, and family income, as well as clinical data such as age at diagnosis, hemoglobin genotype, number of hospitalizations, transfusions in the past 12 months, occurrence of pain crises in the past 12 months, and use of opioids. Routine laboratory data were obtained from the medical records, which included hemoglobin levels, leukocyte count, platelet count, and hemoglobin electrophoresis.

### **Instruments used**

In this study, two validated instruments were used to screen for neuropathic pain: the *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4) and the PainDETECT Questionnaire. The DN4 consists of ten items: seven related to self-reported sensory symptoms and three derived from physical examination. These items assess sensations such as burning, painful cold, electric shocks, tingling, pinpricks, numbness, and itching, as well as the presence of mild touch hypoesthesia, pinprick hypoesthesia, and allodynia. Each item is scored using a

binary system (0 or 1), resulting in a total score that ranges from 0 to 10. A score of 4 or higher is considered indicative of probable neuropathic pain. The Portuguese version of the DN4 has been validated, and its brevity and diagnostic accuracy make it suitable for use in outpatient hematology settings [5,7,8].

The PainDETECT Questionnaire (PD-Q) is a self-administered tool originally developed for patients with chronic low back pain but has also been validated for other neuropathic pain conditions. It consists of four main sections. The first section contains three items that assess current, average, and maximum pain intensity over the past four weeks, using a numerical scale from 0 to 10. The second section presents four temporal patterns of pain, while the third examines the presence and direction of pain irradiation illustrated on a body diagram. The fourth section includes seven sensory descriptors (burning, tingling, allodynia, pain attacks, temperature-evoked pain, numbness, and pressure pain), evaluated on a Likert scale from 0 (none) to 5 (very strong). The final score ranges from 0 to 38: scores of 19 or higher indicate probable neuropathic pain; scores of 12 or lower suggest that this mechanism is unlikely; and scores between 13 and 18 represent a zone of diagnostic uncertainty. The questionnaire also includes a body diagram, where patients indicate the location and radiation of pain, and a panel of line graphs representing different temporal pain patterns (e.g., persistent, fluctuating, intermittent) to help the patient select the pattern that best characterizes their experience. Although these visual components are not included in the scoring algorithm, they provide useful clinical information. The Portuguese version of the PD-Q was adapted and validated, demonstrating good diagnostic accuracy. Similar to the DN4, its ease of use and applicability in outpatient non-acute contexts make it a valuable instrument for routine pain screening in patients with SCD [6,9].

All assessments were conducted in an outpatient setting, and only patients in stable clinical condition were included. Individuals experiencing vaso-occlusive crises at the time of evaluation were excluded, as acute pain episodes could distort symptom reporting and introduce bias in responses to both the DN4 and PainDETECT questionnaires. This approach ensured that participants' answers reflected their typical pain experience rather than transient exacerbations, and

minimized the risk of cognitive or emotional interference associated with acute stress.

### **Statistical analysis**

Categorical variables were analyzed using Fisher's exact test based on their suitability. For continuous variables, the Mann-Whitney test was applied. Binary logistic regression was performed to estimate adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). The significance level was set at 5% ( $p < 0.05$ ). The analyses were carried out using appropriate statistical software.

### **Ethical aspects**

The Research Ethics Committee at the University Hospital of the Federal University of Maranhão (HUUFMA) approved the study under opinion CAAE 51633821.1.0000.5086, in accordance with the ethical guidelines outlined in Resolution 466/2012 by the National Health Council.

## **3. RESULTS**

This study evaluated 214 patients with SCD who were regularly monitored at the Hematology and Hemotherapy Center of Maranhão and completed questionnaires to identify neuropathic pain.

Among the participants, there was a predominance of females: 125 (58%) compared to 89 males (42%). The average age was 26.2 years, with 28% aged between 14 and 18. Regarding self-identified race, 24% identified as Black, while 76% identified as non-Black. Approximately 14% had an income of less than one minimum wage; 78% earned between one and two salaries; and 8% earned between three and five. About 49% reported receiving illness aid. In terms of education, 24% had low education levels (illiterate to incomplete primary education), 61% had intermediate education (completed primary to secondary education), and 15% had completed or incomplete higher education. Although

the study took place in the capital, approximately 69% of the participants lived in the interior of the state of Maranhão.

The neuropathic pain questionnaires revealed the following findings: DN4 was positive for 62 patients (29%), with an average score of 5.64. PainDETECT was positive for 18 patients (8.4%), with an average score of 21.8 points. When considering individuals with intermediate PainDETECT scores (between 13 and 18 points, the diagnostic uncertainty zone), a total of 48 patients (22%) exhibited possible neuropathic pain, with an average score of 18 points.

For analytical purposes, participants were classified according to the DN4 (score  $\geq 4$ ), which was used as the reference instrument for group comparisons presented in Tables 1 and 2. The PainDETECT questionnaire served as a complementary and comparative tool, also applied to analyze its correlation and agreement with the DN4.

Regarding genotype, 76% were SS, 14% were SC, and 10% were S $\beta^0$ . Neonatal diagnosis through the heel prick test occurred in 40% of cases; 15% were diagnosed by age five, 23% between the ages of 6 and 15, and 22% only after age 15.

Approximately 77% of patients reported experiencing two or more episodes of pain in the past 12 months. This proportion was higher among those with NP (68% compared to 30%), indicating statistical significance ( $p < 0.001$ ). Opioid use was more common among individuals with NP (55%;  $p = 0.042$ ). The frequency of hospitalizations and transfusions in the last year was also elevated in this group, although it did not reach statistical significance.

**Table 1.** Demographic data of the patients included in the study.

| VARIABLE               | n   | % of total | No neuropathic pain*<br>N=152 | With neuropathic pain*<br>N=62 | OR** | 95% CI***  | p**** |
|------------------------|-----|------------|-------------------------------|--------------------------------|------|------------|-------|
| <b>Age group</b>       |     |            |                               |                                |      |            |       |
| Between 14 and 18 y.o. | 60  | 28%        | 50 (33%)                      | 10 (16%)                       | —    | —          | —     |
| Between 19 and 34 y.o. | 99  | 46%        | 69 (45%)                      | 30 (48%)                       | 1,61 | 0,66; 4,11 | 0,3   |
| Over 34 y.o.           | 55  | 26%        | 33 (22%)                      | 22 (35%)                       | 2,91 | 1,15; 7,74 | 0,027 |
| <b>Gender</b>          |     |            |                               |                                |      |            |       |
| Female                 | 125 | 58%        | 87 (57%)                      | 38 (61%)                       | —    | —          | —     |
| Male                   | 89  | 42%        | 65 (43%)                      | 24 (39%)                       | 1,12 | 0,57; 2,19 | 0,7   |
| <b>Race/Color</b>      |     |            |                               |                                |      |            |       |
| Non-black              | 162 | 76%        | 121 (80%)                     | 41 (66%)                       | —    | —          | —     |
| Black                  | 52  | 24%        | 31 (20%)                      | 21 (34%)                       | 1,85 | 0,92; 3,71 | 0,083 |
| <b>Education</b>       |     |            |                               |                                |      |            |       |
| Low                    | 52  | 24%        | 38 (25%)                      | 14 (23%)                       | —    | —          | —     |
| Average                | 131 | 61%        | 93 (61%)                      | 38 (61%)                       | 1,36 | 0,61; 3,18 | 0,5   |
| High                   | 31  | 15%        | 21 (14%)                      | 10 (16%)                       | 2,27 | 0,74; 7,08 | 0,2   |
| <b>City</b>            |     |            |                               |                                |      |            |       |
| São Luís (Capital)     | 67  | 31%        | 42 (28%)                      | 25 (40%)                       | —    | —          | —     |
| Other                  | 147 | 69%        | 110 (72%)                     | 37 (60%)                       | 0,63 | 0,32; 1,23 | 0,2   |
| <b>Occupation</b>      |     |            |                               |                                |      |            |       |
| Household/unpaid       | 62  | 29%        | 44 (29%)                      | 18 (30%)                       | —    | —          | —     |
| Paid work              | 38  | 18%        | 24 (16%)                      | 14 (22%)                       | 1,06 | 0,39; 2,86 | >0,9  |
| Illness aid            | 105 | 49%        | 76 (50%)                      | 29 (47%)                       | 0,68 | 0,31; 1,48 | 0,3   |
| Retirement             | 9   | 4%         | 8 (5%)                        | 1 (1%)                         | 0,15 | 0,01; 1,07 | 0,10  |
| <b>Family income</b>   |     |            |                               |                                |      |            |       |
| <1 minimum-wage        | 29  | 14%        | 17 (11%)                      | 12 (20%)                       | -    | -          | -     |
| 1-2 minimum-wages      | 166 | 78%        | 120 (79%)                     | 46 (74%)                       | 0,56 | 0,23; 1,39 | 0,2   |
| 3-5 minimum-wages      | 19  | 8%         | 15 (9.9%)                     | 4 (6%)                         | 0,23 | 0,05; 0,99 | 0,058 |

\*according to DN4; \*\*OR - odds ratio adjusted by binomial logistic regression; \*\*\*IC 95% - 95% confidence interval; \*\*\*\*p<0.05 - statistical significance

**Table 2.** Clinical data on Sickle Cell Disease of the patients included in the study.

| VARIABLE                             | n   | % of total | No neuropathic pain*<br>N=152 | With neuropathic pain*<br>N=62 | OR** | 95% CI***  | p****  |
|--------------------------------------|-----|------------|-------------------------------|--------------------------------|------|------------|--------|
| <b>Age at diagnosis</b>              |     |            |                               |                                |      |            |        |
| <1 year of age                       | 85  | 40%        | 65 (43%)                      | 20 (32%)                       | —    | —          | —      |
| 1 - 5 years of age                   | 33  | 15%        | 26 (17%)                      | 7 (11%)                        | 0,72 | 0,24; 1,96 | 0,5    |
| 6 - 15 years of age                  | 49  | 23%        | 35 (23%)                      | 14 (23%)                       | 0,98 | 0,40; 2,35 | >0,9   |
| >15 years of age                     | 47  | 22%        | 26 (17%)                      | 21 (34%)                       | 1,79 | 0,70; 4,58 | 0,2    |
| <b>Subtype</b>                       |     |            |                               |                                |      |            |        |
| SC                                   | 30  | 14%        | 17 (11%)                      | 13 (21%)                       | 1,00 | 1,00; 1,00 | >0,9   |
| S $\beta^0$                          | 22  | 10%        | 15 (10%)                      | 7 (11%)                        | 0,55 | 0,15; 1,89 | 0,3    |
| SS                                   | 162 | 76%        | 120 (79%)                     | 42 (68%)                       | 0,51 | 0,22; 1,19 | 0,11   |
| <b>Pain crises in 12 months</b>      |     |            |                               |                                |      |            |        |
| None                                 | 50  | 23%        | 45 (30%)                      | 5 (8%)                         | —    | —          | —      |
| <3 episodes                          | 76  | 35%        | 61 (40%)                      | 15 (24%)                       | 2,27 | 0,79; 7,61 | 0,15   |
| $\geq 3$ episodes                    | 88  | 42%        | 46 (30%)                      | 42 (68%)                       | 8,12 | 3,07; 25,9 | <0,001 |
| <b>Opioid use in 12 months</b>       |     |            |                               |                                |      |            |        |
| Yes                                  | 99  | 46%        | 65 (43%)                      | 34 (55%)                       | —    | —          | —      |
| No                                   | 115 | 54%        | 85 (56%)                      | 30 (48%)                       | 0,51 | 0,27; 0,97 | 0,042  |
| <b>Hospitalizations in 12 months</b> |     |            |                               |                                |      |            |        |
| <3                                   | 189 | 88%        | 137 (90%)                     | 52 (84%)                       | —    | —          | —      |
| $\geq 3$                             | 25  | 12%        | 15 (10%)                      | 10 (16%)                       | 1,65 | 0,66; 4,03 | 0,3    |
| <b>Transfusions in 12 months</b>     |     |            |                               |                                |      |            |        |
| <10 units                            | 56  | 26%        | 36 (24%)                      | 20 (32%)                       | —    | —          | —      |
| $\geq 10$ units                      | 13  | 6%         | 6 (4%)                        | 7 (11%)                        | 2,47 | 0,67; 9,49 | 0,2    |
| None                                 | 145 | 68%        | 110 (72%)                     | 35 (56%)                       | 0,55 | 0,27; 1,14 | 0,10   |

\*according to DN4; \*\*OR - odds ratio adjusted by binomial logistic regression; \*\*\*IC 95% - 95% confidence interval; \*\*\*\*p<0.05 - statistical significance

Laboratory data, including hemoglobin concentration, total leukocyte and platelet counts, and HbS percentage, showed no differences between the groups, as shown in Table 3.

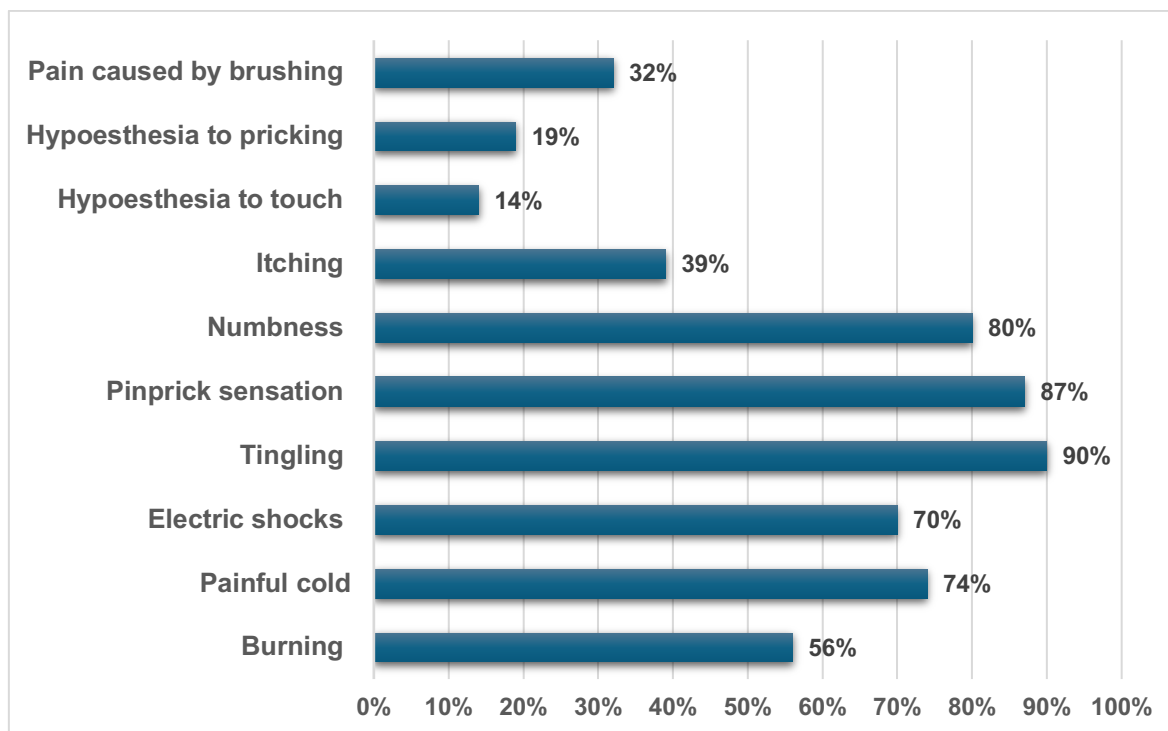
**Table 3.** Laboratory data on the patients is included in the study.

| <b>VARIABLE</b>                               | <b>Value</b> | <b>No neuropathic pain*<br/>N=152</b> | <b>With neuropathic pain*<br/>N=62</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------|
| <b>Hemoglobin</b><br>(g/dL)                   | 9,1          | 9,00<br>(7,80; 10,25)                 | 9,20<br>(8,00; 10,20)                  | 0,5      |
| <b>Leukocytes</b><br>(count/mm <sup>3</sup> ) | 8.072,50     | 7.980<br>(5.780; 10.980)              | 8.165<br>(5.800; 10.750)               | 0,2      |
| <b>Platelets</b><br>(count/mm <sup>3</sup> )  | 327.000      | 344.000<br>(257.000; 462.000)         | 310.000<br>(212.000; 419.000)          | 0,3      |
| <b>HbS</b><br>(%)                             | 78%          | 79%<br>(70; 86)                       | 77%<br>(53; 86)                        | 0,2      |

<sup>1</sup> Median (Q1;Q3); n (%)

A total of 128 patients (60%) reported using hydroxyurea. This variable showed no statistically significant difference when comparing the groups with and without neuropathic pain ( $p = 0.4$ ).

Among patients with neuropathic pain indicated by DN4, the most common symptoms were tingling (90%), a pinprick sensation (87%), numbness (80%), painful cold (74%), electric shocks (70%), and burning (56%). Other symptoms reported included itching (39%), pain caused by brushing (32%), hypoesthesia to pricking (19%), and hypoesthesia to touch (14%) (Figure 1).

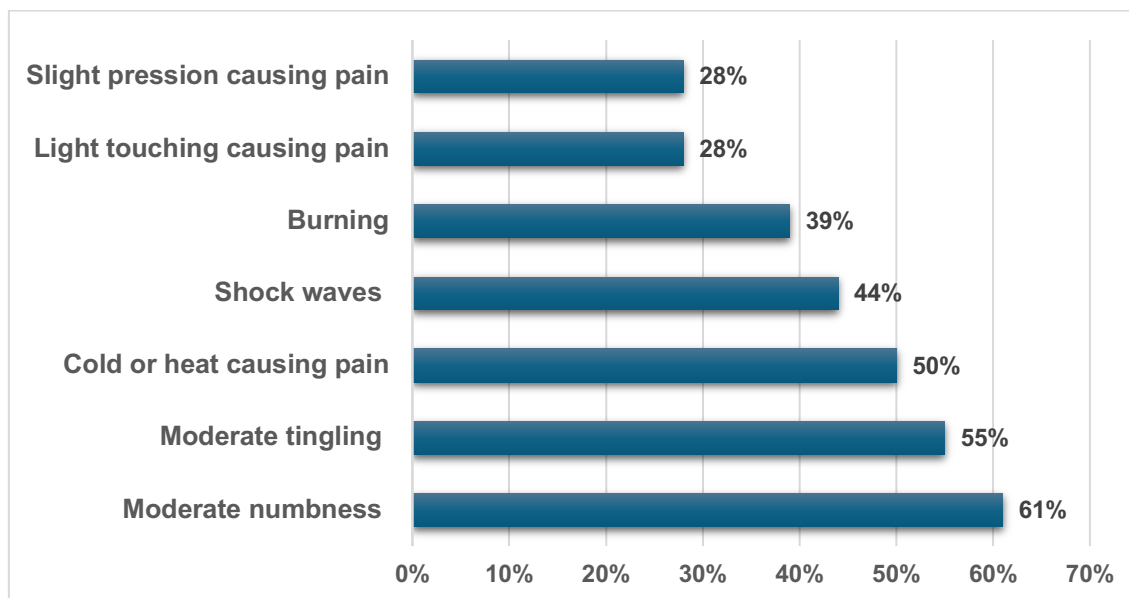


**Figure 1.** The most common complaints identified using the DN4 questionnaire in patients with neuropathic pain related to SCD (n=62).

The PainDETECT questionnaire also enabled the capture of various aspects of the pain reported by patients. Among those diagnosed with DN, this instrument indicated that the average pain at the time of the interview was 3.2 (on a scale of 0 to 10). When asked about the pain experienced over the last four weeks, the average score was 6.4, with the most intense peak reported reaching an average of 8.9.

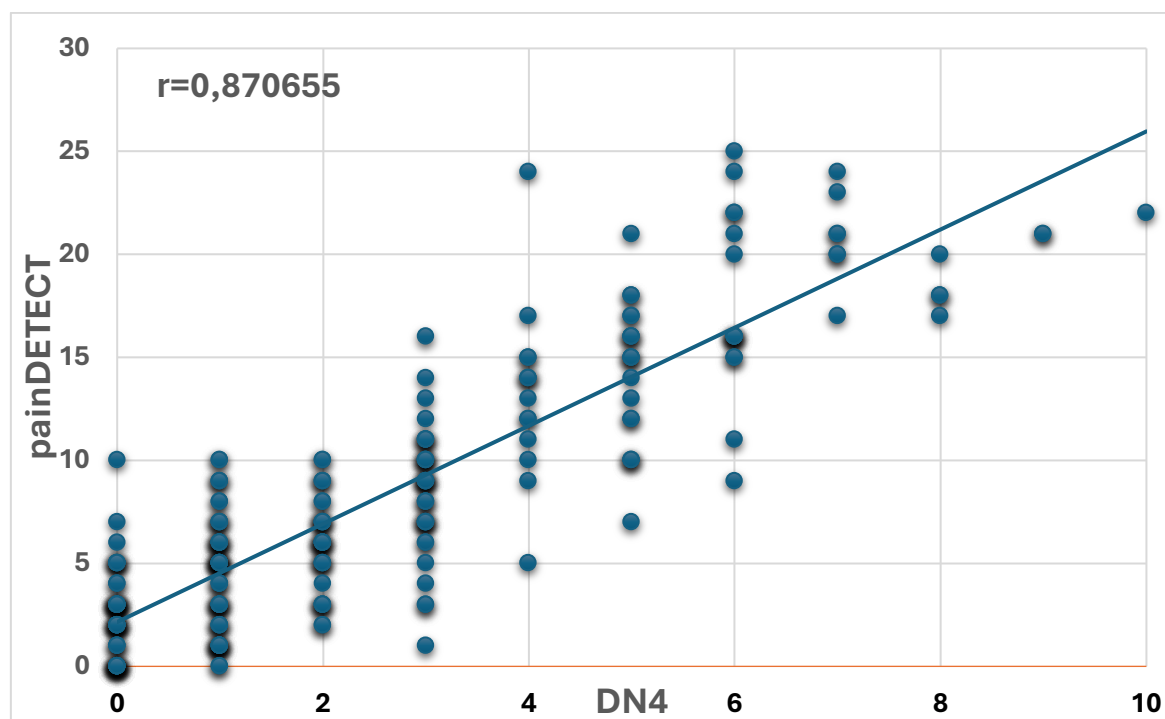
Another aspect of PainDETECT involved depicting the pain pattern using a graphic image that best represents it. It was observed that 40% of those with neuropathic pain described frequent pain crises occurring at intervals, while 33% reported pain crises without complaints during those times. Additionally, 27% noted constant pain accompanied by crises, while none described constant pain with slight variations. Furthermore, a significant 94% of patients with neuropathic pain characterized their pain as radiating. Among the most notable sensations were moderate numbness in 61%, moderate tingling in 55%, and temperature

(cold or heat) causing occasional pain in 50%. Shock waves were also reported by 44% of patients, adding to the variety of pain experiences (Figure 2).



**Figure 2.** The most common complaints identified using the PainDETECT questionnaire in patients with neuropathic pain related to SCD (n=18).

When correlating the scores obtained from the DN4 and PainDETECT instruments using Pearson's coefficient, the result was  $r = 0.870655$ . This indicates a strong positive correlation, confirming the high agreement in identifying and quantifying neuropathic pain in this population. This finding provides reassurance regarding the reliability of these instruments, despite the differences in prevalence observed when each tool is applied independently (Figure 3).



**Figure 3.** Correlation between DN4 and PainDETECT questionnaires for detecting neuropathic pain in Sickle Cell Disease.

#### 4. DISCUSSION

Neuropathic pain (NP) remains underrecognized in SCD, either due to limited clinician awareness or the considerable variability in symptom presentation. This lack of recognition often creates the perception that these patients are particularly challenging to manage [1,10]. This investigation aimed to explore this dimension by applying two validated screening tools – DN4 and PainDETECT – to assess how each performs in identifying neuropathic features and where their findings converge or diverge.

Interest in diagnosing neuropathic pain in individuals with SCD has increased in recent years, with studies indicating its presence in up to 40% of patients – a rate that exceeds that observed in other neuropathic conditions, such as painful diabetic neuropathy [11,12]. In our study, the prevalence of NP was 29% according to the DN4 assessment and 8.4% with PainDETECT. Including patients with scores in the uncertain range raised this figure to 22%. These

differences reflect findings from previous studies and illustrate how diagnostic criteria and instrument characteristics can influence detection rates [1]. Notably, the prevalence of neuropathic pain observed in our sample – regardless of the instrument used – was comparable to or higher than general population estimates, which typically range from 6% to 10% [13]. This finding reinforces the need to enhance both recognition and management of neuropathic pain in individuals with sickle cell disease.

A study conducted in Bahia, Brazil, using the DN4 questionnaire, found that NP was present in 69% of 100 individuals with SCD. However, many of those patients also reported experiencing depression and anxiety, which may have influenced their reporting of symptoms [14].

In another study, patients with SCD from Brazil and France were assessed using PainDETECT via telephone. In Brazil, 55% showed a likely neuropathic component, 23% were negative, and 22% were uncertain. Similarly, in France, results indicated 51% positive, 29% negative, and 20% unclear, with all participants reporting constant pain. Opioid use was reported by 62% of Brazilian patients and 32% of French patients. These findings highlight the challenge of identifying pain subtypes and the implications of inadequate treatment [10].

Other instruments for identifying neuropathic pain can also be used in this context. For example, the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS tool) identified NP in 25% of 56 SCD patients [15], emphasizing the diversity of pain mechanisms in SCD and the need for more precise diagnostic approaches [16].

The present study identified a strong correlation between DN4 and PainDETECT ( $r = 0.87$ ), *suggesting that both instruments capture overlapping features of neuropathic pain despite differing prevalence estimates*. The DN4 emphasizes classical neuropathic descriptors, whereas PainDETECT also incorporates pain intensity and temporal patterns, potentially reflecting central sensitization. Although previous studies have utilized different instruments in individuals with sickle cell disease, few have examined their concurrent use through direct statistical comparison [17,18]. These findings contribute novel evidence by highlighting the complementary strengths of DN4 and PainDETECT

in capturing neuropathic pain characteristics in a stable outpatient population with SCD.

The DN4 assessment also includes a brief physical examination, which may enhance its diagnostic utility in clinical settings. PainDETECT features a gray area (13–18 points) that may not confirm a diagnosis but can still raise clinical suspicion. The absence of a disease-specific questionnaire for neuropathic pain in SCD presents an opportunity to utilize general screening tools. However, instruments like DN4 and PainDETECT serve as more than just general screening tools; they are easy to administer, require no more than five minutes, and can provide valuable insights to guide clinical management, including in hematology outpatient settings. Their integration by hematologists into chronic pain evaluations may significantly enhance the care of patients with complex or refractory pain presentations. Their potential as practical diagnostic tools offers hope for the future management of neuropathic pain in SCD.

In this study, older patients were more likely to experience neuropathic pain. This aligns with the broader literature on pain, which indicates that aging is associated with an increased risk of neuropathic pain. Neuroplasticity may alter pain perception over time, and repeated vaso-occlusive episodes can lead to cumulative nerve damage, chronic nociceptor activation, and increased sensitivity [2,18].

While previous studies suggest a higher prevalence of NP in women, our findings did not indicate a sex difference, which aligns with other reports [15,18]. This highlights the need for ongoing research to identify clinical predictors of NP in SCD.

Among patients identified with NP in our sample, 94% reported radiating pain. Symptoms such as tingling (90%), pins-and-needles (87%), and numbness (80%) were common, as revealed by the DN4 tool. These findings support the hypothesis that NP in SCD may result from chronic ischemia or nerve injury, as previously reported in the literature [19]. Similar symptoms were also the most frequently observed in a study of 54 younger patients [20]. These data may enhance clinical interviews when specific tools are unavailable.

Another significant finding was the strong association between NP and frequent pain crises ( $p < 0.001$ ). Patients with NP experienced more episodes in the past year, suggesting a cycle in which repeated pain could lead to central sensitization, chronicity, and poorer function [21].

We also found that 55% of patients with NP had used opioids in the previous year, a significantly higher rate compared to those without NP ( $p = 0.0042$ ). While opioids are often used to manage acute vaso-occlusive pain, they are less effective for NP and may even contribute to hyperalgesia. In these cases, alternative medications – such as gabapentinoids, tricyclic antidepressants, and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors – might be more appropriate [22,23]. However, none of the patients identified with neuropathic pain in this study were receiving any specific adjuvant treatment, including gabapentinoids, at the time of data collection. This indicates that NP had not been previously diagnosed in these individuals and was only identified through the application of DN4 and PainDETECT during the study. This finding underscores the gap in clinical recognition and the potential of systematic screening tools to enhance more appropriate and individualized pain management strategies in patients with SCD [22,23].

This study has limitations. As a cross-sectional analysis, it cannot establish causality between NP and other variables. Additionally, because the tools used vary in sensitivity, some variation in diagnostic rates is expected. Nonetheless, the strong correlation between DN4 and PainDETECT supports the reliability of our findings. Further multicenter studies and the development of specific screening tools for SCD may enhance the detection and management of NP across diverse care settings.

## **5. CONCLUSION**

This study shows that neuropathic pain is an important yet often overlooked aspect of the pain experience in individuals with sickle cell disease. Using DN4 and PainDETECT allowed us to identify various pain patterns and demonstrated agreement between the instruments. These simple and efficient tools could be valuable additions to the routine evaluation of patients – particularly

those whose pain does not respond as expected to standard treatments. Incorporating this type of screening into hematology practice may help refine therapeutic choices and improve clinical outcomes. This highlights the need to adopt diagnostic approaches that better reflect the complexity of pain in SCD.

**Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process**

During the preparation of this work, the author(s) used ChatGPT 4.0 and Grammarly to enhance language and readability. After utilizing these tools, the author(s) reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the publication's content.

## REFERENCES

- [1] Glaros A, Brandow AM. Neuropathic pain in sickle cell disease: measurement and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;1:553–561.
- [2] Sharma D, Brandow AM. Neuropathic pain in individuals with sickle cell disease. *Neurosci Lett*. 2020 Jan;1:714:134445.
- [3] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):259-301.
- [4] Brandow AM, Panepinto JA. Clinical Interpretation of Quantitative Sensory Testing as a Measure of Pain Sensitivity in Patients With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 May;38(4):288-93.
- [5] Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain*. 2011 Oct;12(10):1080-7.
- [6] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1911-20.
- [7] Padua L, Briani C, Truini A, Aprile I, Bouhassira D, Cruccu G et al. Consistence and discrepancy of neuropathic pain screening tools DN4 and ID-Pain. *Neurol Sci*. 2013 Mar;34(3):373-7.
- [8] Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010 May;11(5):484-90.
- [9] Rio JPMD, Bittencourt JV, Corrêa LA, Freynhagen R, Reis FJJD, Melo TB et al. Cross-cultural adaptation of the painDETECT questionnaire into Brazilian Portuguese. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Jan-Feb;72(1):44-48.
- [10] Durão LCA, Souza AC, Pesenti E, Campos MB, Almeida DB. Tracking and considerations on the therapeutic management of neuropathic pain in adult patients with sickle cell disease. *BrJP*. 2024;7:e20240022.

- [11] Sayed D, Deer TR, Hagedorn JM, Sayed A, D'Souza RS, Lam CM et al. A Systematic Guideline by the ASPN Workgroup on the Evidence, Education, and Treatment Algorithm for Painful Diabetic Neuropathy: SWEET. *J Pain Res*. 2024 Apr 13;17:1461-1501.
- [12] Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):512-7.
- [13] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr;155(4):654-662.
- [14] Santos LFOD, Guimarães MW, Baptista AF, Sá KN. Impact of neuropathic pain on quality of life in adults with sickle cell disease: observational study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Jul-Sep;43(3):263-267.
- [15] Antunes FD, Propheta VGS, Vasconcelos HA, Cipolotti R. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults. *Ann Hematol*. 2017;96(7):1121–1125.
- [16] Darbari DS, Brandow AM. Pain-measurement tools in sickle cell disease: where are we now? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):534-541.
- [17] Antunes FD, Silva Junior CL, Cerqueira KS, do Livramento Faro M, Cipolotti R. Screening for neuropathic pain in patients with sickle cell disease: is a single assessment scale sufficient? *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 14;14(1):108.
- [18] Cregan M, Puri L, Kang G, Anghelescu D. Prevalence of neuropathic pain in adolescents with sickle cell disease: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Apr;69(4):e29583.
- [19] Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, Yao Y, Suarez ML, Pullum C et al. Safety and Utility of Quantitative Sensory Testing among Adults with Sickle Cell Disease: Indicators of Neuropathic Pain? *Pain Pract*. 2016 Mar;16(3):282-93.
- [20] Sigalla J, Duparc Alegria N, Le Roux E, Toumazi A, Thiollier AF, Holvoet L et al. Neuropathic Pain in Children with Sickle Cell Disease: The Hidden Side of the Vaso-Occlusive Crisis. *Children (Basel)*. 2021 Jan 26;8(2):84.

- [21] Tran H, Gupta M, Gupta K. Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. *Blood*. 2017 Nov 30;130(22):2377-2385.
- [22] Orhurhu MS, Chu R, Claus L, Roberts J, Salisu B, Urits I et al. Neuropathic Pain and Sickle Cell Disease: a Review of Pharmacologic Management. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Jul 24;24(9):52.
- [23] Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv*. 2020 Jun 23;4(12):2656-2701.

### 5.3 Capítulo III – Artigo III

Artigo submetido à revista *Anemia* (Wiley) (Comprovante – ANEXO F).

***When Nerves Speak Louder Than Blood:  
Investigating TRPV1 Gene Polymorphisms in Neuropathic Pain Related to  
Sickle Cell Disease***

**Camila Freitas de Andrade Rodrigues,  
Thiago Alves Rodrigues, João Batista Santos Garcia**

#### ◆Authors and Affiliations

##### **Camila Freitas de Andrade Rodrigues**

Hematologist, HEMOMAR

PhD Candidate in Health Sciences- Federal University of Maranhão (UFMA),  
São Luís, MA, Brazil

Email: camila.freitas1101@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9777-8318

##### **Thiago Alves Rodrigues**

Professor, School of Medicine - Federal University of Maranhão (UFMA), São  
Luís, MA, Brazil

Email: thiagoalves2005@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3086-6844

##### **João Batista Santos Garcia**

Professor, School of Medicine - Federal University of Maranhão (UFMA), São  
Luís, MA, Brazil

Email: jbgarcia@uol.com.br

ORCID: 0000-0002-3597-6471

#### ◆Corresponding Author:

##### ***Thiago Alves Rodrigues***

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Avenida dos Portugueses, 1966, Campus do Bacanga, UFMA

Sao Luís – MA – Brazil. Zipcode 65080-805

E-mail: thiagoalves2005@gmail.com

## ABSTRACT

**Background:** Pain is the most common symptom and a leading cause of hospitalization in patients with sickle cell disease (SCD). Traditionally linked to vaso-occlusive crises and categorized as acute and nociceptive, this perspective does not fully reflect the complexity of pain in this population, which often includes persistent pain with neuropathic features caused by lesions or dysfunctions in the somatosensory nervous system. Ionic receptors such as Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1), involved in neuropathic pain mechanisms, play a key role in nociceptive transduction and can be affected by genetic variants. This study examined the prevalence of neuropathic pain in patients with SCD and its potential link to TRPV1 gene polymorphisms, combining clinical and genetic data to develop a more comprehensive understanding of pain in this population.

**Methods:** A cross-sectional study included 84 patients followed at a reference hematology and hemotherapy center in Northeast Brazil. Neuropathic pain was assessed using the *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4) questionnaire, and four *TRPV1* polymorphisms (rs224534, rs222747, rs8065080, and rs222749) were genotyped using standard PCR.

**Results:** Neuropathic pain was present in 36.9% of participants and was significantly associated with being over 34 years old, self-reported Black race, and having a higher number of pain episodes in the past year ( $p < 0.05$ ). Patients with three or more episodes were about nine times more likely to develop neuropathic pain. There were no differences in gender, opioid use, or hospitalizations. None of the analyzed polymorphisms showed a significant association with neuropathic pain.

**Conclusion:** Neuropathic pain is a common and often under-recognized clinical feature of SCD. Although TRPV1 polymorphisms were not associated with pain in this study, the findings highlight the importance of genetic research in understanding pain mechanisms and open the way for more precise, personalized treatments.

**Keywords:** sickle cell disease; neuropathic pain; polymorphism; TRPV1.

## 1. INTRODUCTION

Pain is the most common clinical complication and one of the leading causes of morbidity and hospitalization in patients with sickle cell disease (SCD), affecting survival and quality of life. Traditionally, the pain of vaso-occlusive crises is seen as mainly acute and nociceptive, but this perspective does not fully capture the complexity of pain in this population. A growing amount of evidence shows that many individuals with SCD experience persistent, chronic pain, whose underlying mechanisms go beyond simple vascular obstruction and involve sustained neural and inflammatory changes [1,2].

In recent decades, the understanding of pain in SCD has evolved from a purely hematological and inflammatory model to a multifactorial paradigm that includes neurological, immunological, and psychosocial factors. In this context, neuropathic pain has become an important yet still underestimated aspect of the disease's clinical spectrum. Neuropathic pain arises from injury or disease of the somatosensory nervous system and can be classified as either peripheral or central, depending on the site of injury [3,4]. Its prevalence is estimated to range from 7% to 10% in the general population and is even higher in specific groups, emphasizing its impact on public health [5,6]. In SCD, this type of pain remains largely underdiagnosed, despite its characteristic symptoms – burning, tingling, electric shocks, and numbness – that reflect direct dysfunction of peripheral and central nerve pathways [7-11].

Simple and validated tools, such as the Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4) questionnaire, widely used in clinical practice, enable rapid and objective identification during care without disrupting outpatient flow and have the potential to improve the management of chronic pain in these patients [12-14].

From a pathophysiological perspective, neuropathic pain in DF results from neuronal hyperexcitability and sensitization of nociceptors exposed to repetitive stimuli such as hypoxia, inflammation, and oxidative stress. Among the many mediators involved, the ion channel Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) stands out, as it is widely expressed in primary nociceptive endings. This receptor functions as a precise molecular pain sensor, integrating thermal, chemical, and mechanical stimuli—all closely related to the pathophysiology of

SCD. When persistently activated, TRPV1 amplifies nociceptive signals and contributes to the chronicity of pain, even after the resolution of the vaso-occlusive crisis [15–19].

The clinical heterogeneity seen among patients with SCD suggests that genetic factors might influence individual susceptibility to neuropathic pain. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the TRPV1 gene, located on chromosome 17, have been linked to the regulation of neuronal excitability, thermal sensitivity, and inflammatory response. Structural alterations in these regions can change the nociceptive activation threshold, affecting the intensity and duration of pain [17-18].

In this context, studying TRPV1 polymorphisms in patients with SCD provides a valuable opportunity to understand how acute pain develops into chronic pain and, importantly, to emphasize the neuropathic component, which has received little attention in hematological care until now. This study aimed to assess the presence of neuropathic pain in individuals with SCD and its potential link to TRPV1 genetic variants, helping to create a more comprehensive and personalized approach to pain management in this group.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### **2.1 Study design, participants, and ethical considerations**

This is an observational, cross-sectional study conducted following the guidelines of the *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). The research involved patients with sickle cell disease who were regularly monitored at the Maranhão Blood Center (HEMOMAR), a state reference center located in São Luís, Maranhão, Brazil. The sample included 84 individuals recruited consecutively between December 2022 and December 2024 during routine outpatient visits.

Participants aged 14 years or older of any gender, with a confirmed diagnosis of sickle cell disease through high-performance liquid chromatography and full cognitive and communicative ability, were included. Individuals undergoing chronic transfusions, experiencing a pain crisis at the time of

evaluation, pregnant women, or patients with psychiatric or communication disorders that would hinder the use of the instruments were excluded.

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and the guidelines of the Brazilian National Health Council (Resolution No. 466/2012). The project received approval from the Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Maranhão (HUUFMA) under opinion CAAE 51633821.1.0000.5086. All participants, or their legal guardians in the case of minors under 18 years old, signed the Free and Informed Consent Form or the Assent Form, as appropriate.

## 2.2 Neuropathic Pain Assessment (DN4)

The presence of neuropathic pain was assessed using the *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4) questionnaire, designed to differentiate neuropathic pain from other types of chronic pain. The tool includes ten items: seven related to patient-reported symptoms—burning, painful cold, electric shocks, tingling, pins and needles, numbness, and itching—and three from physical examination, evaluating hypoesthesia to touch, hypoesthesia to pricking, and allodynia. Each positive response scores 1 point, with a total possible score of 0 to 10. Scores of 4 or higher suggest probable neuropathic pain.

The DN4 was chosen because it is a brief, easy-to-use tool with strong diagnostic accuracy, already validated in multiple languages, including Portuguese. Besides its high sensitivity and specificity, it enables non-pain specialists to perform reliable screening in various clinical settings, such as hematology clinics, where neuropathic pain is often underrecognized. In this study, trained researchers administered the questionnaire in person. The scores were used to divide participants into two groups: those with neuropathic pain ( $DN4 \geq 4$ ) and those without ( $DN4 < 4$ ), serving as a basis for further comparisons [12-14].

### 2.3 Genetic analysis of the TRPV1 gene.

Genetic analysis focused on the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) receptor, a non-selective ion channel expressed in primary nociceptive endings. This receptor plays a key role in detecting thermal and chemical stimuli and actively regulates inflammatory and neuropathic pain. In various models of peripheral neuropathy, TRPV1 acts as a “pain switch,” alternating between states of sensitization and desensitization depending on the underlying pathophysiological context [16].

The activation and sensitization of this channel—mediated by tissue injury, inflammation, oxidative stress, or cytokine release—intensify nociceptive transmission from primary afferent neurons to the dorsal horn of the spinal cord. Changes in TRPV1 expression or function have been linked to hyperalgesia seen in chemotherapy-induced neuropathies and diabetes, while its inhibition decreases mechanical hypersensitivity in experimental models. Additionally, TRPV1 interacts functionally with other TRP family channels, such as TRPA1, influencing the onset and persistence of chronic pain [16,17].

Given its multifaceted role in pain pathophysiology, the TRPV1 gene was chosen as the focus of this study. Four single-nucleotide polymorphisms (SNPs)—rs224534, rs222747, rs8065080, and rs222749—previously identified as potential modulators of thermal sensitivity and inflammatory response [17], were analyzed. These SNPs were selected because they influence distinct, potentially functional structural regions of the TRPV1 channel, as determined by genetic mapping analyses (HapMap) and prior structural studies. The TRPV1 gene, located on chromosome 17, includes 16 exons and at least eight non-synonymous polymorphisms with a heterozygosity rate above 10%. Among these, the four chosen variants impact important domains of the channel: rs222749 (p.P91S), in the intracellular N-terminal region; rs222747 (p.I315M), in the ankyrin repeat domain, which is involved in oligomerization and protein-protein interactions; rs224534 (p.T469I), situated in the extracellular loop between transmembrane helices 1 and 2; and rs8065080 (p.I585V), in the fifth transmembrane helix, a region involved in capsaicin response. Besides their structural implications, SNPs p.P91S and p.I315M have been linked to increased

TRPV1 protein expression, driven by gene copy number variations, which may heighten nociceptive sensitivity in neuropathic conditions.

Whole-blood samples were collected in EDTA tubes and stored at refrigeration until processing. Genomic DNA was extracted with the MiniSpin Plus (Biopur™) kit, according to the manufacturer's instructions, and quantified by fluorimetry to verify concentration and purity. PCR reactions were prepared in a final volume of 25 µL, using the PCR MasterMix™ (Ludwig Biotechnology) set and specific primers for each SNP.

The amplified products were subjected to electrophoresis in 1.5% agarose gel and visualized under ultraviolet light. The band pattern obtained allowed for the identification of the genotypes corresponding to each polymorphism, which were then analyzed for association with the presence of neuropathic pain, according to the DN4 classification.

The allelic variants, annealing temperatures, and primer sequences used are summarized in **Table 1**.

**Table 1.** Polymorphisms of the TRPV1 gene and characteristics of the primers used for PCR amplification.

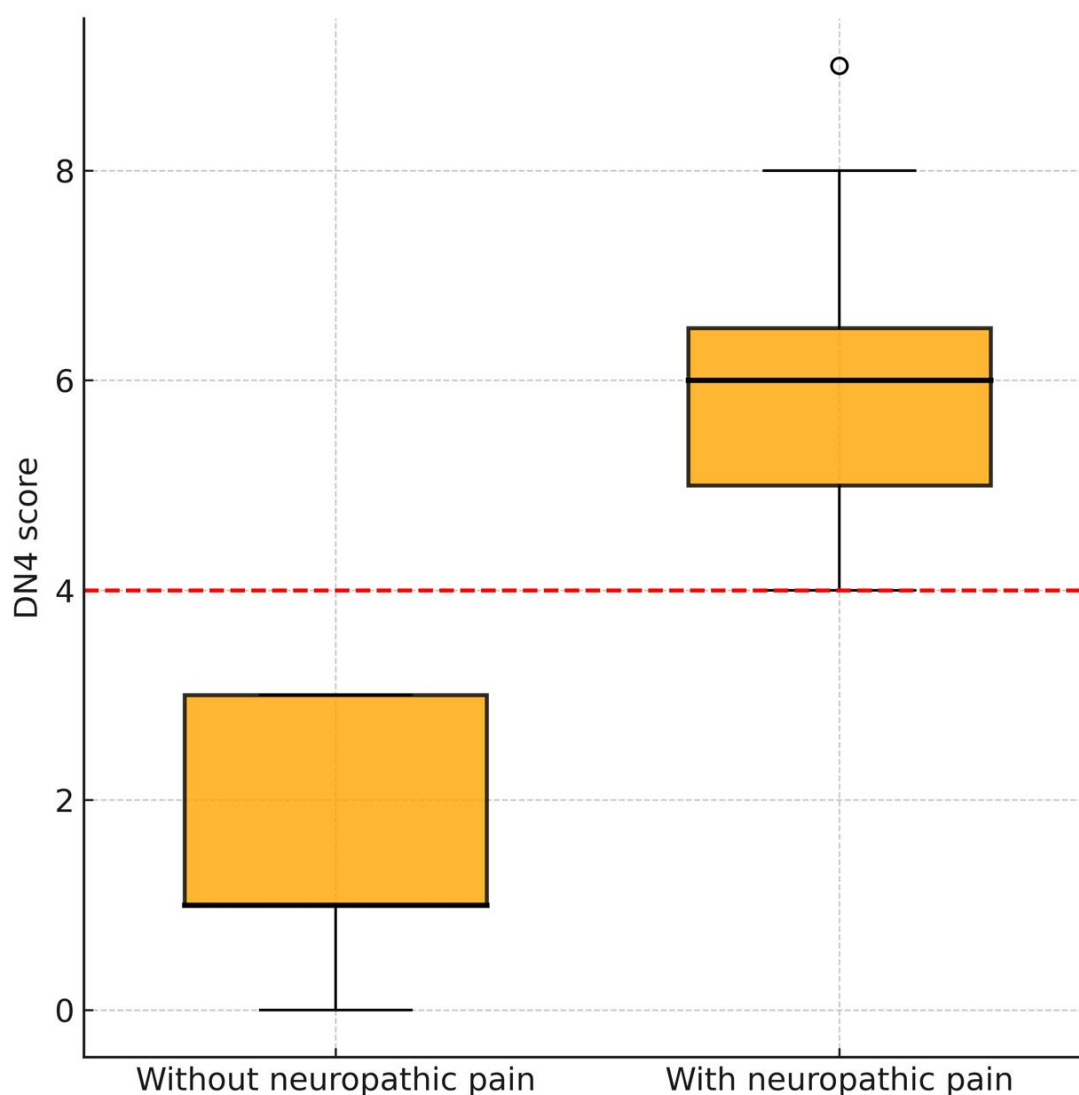
| SNP       | Alele | Annealing temperatures | Primer     | Sequence (5'-3')            |
|-----------|-------|------------------------|------------|-----------------------------|
| rs222749  | T:C   | 57 °C                  | TRPV1Ex2F  | 5'-CGGCGTGGTGGCTGCTGCA-3'   |
|           |       |                        | TRPV1Ex2R  | 5'-TAGCCCAGAAGCCAGACCAC-3'  |
| rs222747  | C:G   | 60 °C                  | TRPV1Ex6F  | 5'-AGTTTGGAGGCCGGTGGTTC-3'  |
|           |       |                        | TRPV1Ex6R  | 5'-TCCTCTCCCATGCCATCAGC-3'  |
| rs224534  | A:G   | 55 °C                  | TRPV1Ex9F  | 5'-GGCAGGGACTATGGCTTCA-3'   |
|           |       |                        | TRPV1Ex9R  | 5'-CTCATCTTCACCTCTGCGTC-3'  |
| rs8065080 | C:T   | 57 °C                  | TRPV1Ex12F | 5'-GCCCTTCCCTCAGCTCCTCC-3'  |
|           |       |                        | TRPV1Ex12R | 5'-CAGCTCCTGGCAGAGTCTTCA-3' |

## 2.4 Statistical analysis

Categorical variables are presented as absolute and relative frequencies. Comparisons between groups – those with and without neuropathic pain based on the DN4 classification – were conducted using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Fisher's test was preferred when expected frequencies were less than five, considering the sample size and category distribution. To compare continuous DN4 scores between groups, the Mann–Whitney test was used because the data were not normally distributed. To evaluate the strength of the association between the independent variables and the presence of neuropathic pain, odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. A significance level of 5% ( $p < 0.05$ ) was set, and all tests were two-tailed. The analyses involving TRPV1 gene polymorphisms followed the same approach, comparing the frequency of neuropathic pain between carriers and non-carriers of each genetic variant.

## 3. RESULTS

The sample included 84 participants, of whom 31 (36.9%) had neuropathic pain according to the DN4. The median scores were significantly higher in patients with neuropathic pain (6.0; interquartile range: 5.0–6.5) compared to those without neuropathic pain (1.0; interquartile range: 1.0–3.0;  $p < 0.001$ , Mann–Whitney test), confirming the consistency of the clinical classification used (**Figure 1**).



**Figure 1.** Distribution of DN4 scores among patients with sickle cell disease, grouped by the presence or absence of neuropathic pain. The red dashed line indicates the diagnostic cutoff point ( $DN4 \geq 4$ ). Boxes show the interquartile range, and the central line marks the median (without neuropathic pain: 1.0, IQR 1.0–3.0; with neuropathic pain: 6.0, IQR 5.0–6.5).  $p < 0.001$ , Mann–Whitney test.

The sociodemographic characteristics are presented in **Table 2**. A significant association was identified between the presence of neuropathic pain and factors such as age group, race/color, and marital status. Individuals over 34 years old exhibited a higher prevalence of neuropathic pain compared to those aged 14 to 18 years (OR = 9.0; 95% CI: 1.98 - 40.93;  $p = 0.004$ ). Neuropathic

pain was also more prevalent among participants who self-identified as black (OR = 6.16; 95% CI 2.13 - 17.82;  $p < 0.001$ ) and among those who were married or in a stable relationship (OR = 3.09; 95% CI 1.12 - 8.55;  $p = 0.037$ ). No significant relationships were observed with gender, city of residence, or family income ( $p > 0.05$ ).

**Table 2.** Sociodemographic profile of 84 patients with Sickle Cell Disease according to the presence of neuropathic pain (DN4)

| VARIABLE                | n  | % of total | No neuropathic pain*<br>N=53 | With neuropathic pain*<br>N=31 | p (global)** | OR (95% CI; p)***              |
|-------------------------|----|------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|
| <b>Age group</b>        |    |            |                              |                                | 0,01         |                                |
| Between 14 and 18 y.o.  | 21 | 25%        | 18 (34%)                     | 3 (10%)                        |              | 1,0 (reference)                |
| Between 19 and 34 y.o.  | 43 | 51%        | 27 (51%)                     | 16 (52%)                       |              | 3,56 (0,90-13,99; 0,082)       |
| Over 34 y.o.            | 20 | 24%        | 8 (15%)                      | 12 (38%)                       |              | <b>9,0 (1,98-40,93; 0,004)</b> |
| <b>Gender</b>           |    |            |                              |                                | 0,922        |                                |
| Female                  | 48 | 57%        | 31 (59%)                     | 17 (55%)                       |              | 1,0 (reference)                |
| Male                    | 36 | 43%        | 22 (41%)                     | 14 (45%)                       |              | 1,16 (0,47-2,84; 0,821)        |
| <b>Race/Color</b>       |    |            |                              |                                | 0,001        |                                |
| Non-black               | 62 | 74%        | 46 (87%)                     | 16 (52%)                       |              | 1,0 (reference)                |
| Black                   | 22 | 26%        | 7 (13%)                      | 15 (48%)                       |              | 6,16 (2,1-17,82; 0,001)        |
| <b>Marital status</b>   |    |            |                              |                                | 0,050        |                                |
| Single/Divorced/Widowed | 63 | 75%        | 44 (83%)                     | 19 (61%)                       |              | 1,0 (reference)                |
| Married/Stable union    | 21 | 25%        | 9 (17%)                      | 12 (39%)                       |              | 3,09 (1,12-8,55; 0,037)        |
| <b>City</b>             |    |            |                              |                                | 0,936        |                                |
| São Luís (Capital)      | 28 | 33%        | 17 (32%)                     | 11 (35%)                       |              | 1,0 (reference)                |
| Other cities            | 56 | 67%        | 36 (68%)                     | 20 (65%)                       |              | 0,86 (0,34-2,19; 0,813)        |
| <b>Family income</b>    |    |            |                              |                                | 0,219        |                                |
| <1 minimum wage         | 10 | 12%        | 4 (7%)                       | 6 (19%)                        |              | 1,0 (reference)                |
| 1-2 minimum wages       | 69 | 82%        | 45 (85%)                     | 24 (77%)                       |              | 0,36 (0,1–1,7; 0,261)          |
| 3-5 minimum wages       | 5  | 6%         | 4 (8%)                       | 1 (4%)                         |              | 0,17 (0,02–1,8; 0,99)          |

\*according to DN4.

\*\*p: Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate.

\*\*\*OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval; p: Fisher's 2×2 test vs. Reference.

The clinical variables are shown in **Table 3**. The number of pain crises in the previous 12 months was the only variable significantly associated with the presence of neuropathic pain ( $p < 0.001$ ). Patients with three or more crises were about nine times more likely to develop neuropathic pain compared to those without crises (OR = 9.41; 95% CI 2.41–36.79;  $p < 0.001$ ). The other variables – age at diagnosis, genotypic subtype, use of opioids, number of hospitalizations, and transfusions in the last year – did not show a statistically significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ).

Among the four polymorphisms analyzed in the TRPV1 gene, only rs224534 and rs222747 showed genotypic variation in the sample of 84 patients with sickle cell disease. These polymorphisms were chosen because they are located in regions potentially involved in modulating neuronal excitability and nociceptive transduction through the TRPV1 channel, a thermosensitive receptor linked to neuropathic pain. A similar distribution of DN4 scores was observed between groups with and without the polymorphisms, with no significant difference in the proportion of individuals diagnosed with neuropathic pain. For rs224534 and rs222747, the chi-square and Fisher's exact tests did not reveal a statistically significant association between the presence of the polymorphism and the occurrence of neuropathic pain ( $p = 0.92$ ; OR = 1.06; 95% CI 0.45–2.51 and  $p = 0.92$ ; OR = 1.09; 95% CI 0.45–2.64, respectively). The lack of a consistent trend and overlapping confidence intervals suggest these polymorphisms do not significantly influence the clinical expression of neuropathic pain in this population. The rs8065080 and rs222749 polymorphisms were not detected in any of the patients, indicating no allelic variation at these loci in the studied sample (**Table 4**).

**Table 3.** Clinical characteristics of 84 patients with Sickle Cell Disease according to the presence of neuropathic pain (DN4).

| VARIABLE                             | n  | % of total | No neuropathic pain*<br>N=53 | With neuropathic pain*<br>N=31 | p (global)** | OR (95% CI; p)***         |
|--------------------------------------|----|------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|---------------------------|
| <b>Age at diagnosis</b>              |    |            |                              |                                | 0,127        |                           |
| <1 year of age                       | 35 | 41%        | 24 (45%)                     | 11 (35%)                       |              | 1,0 (ref.)                |
| 1 - 5 years of age                   | 11 | 13%        | 9 (17%)                      | 2 (7%)                         |              | 0,48 (0,09-2,63; 0,47)    |
| 6 - 15 years of age                  | 19 | 23%        | 12 (23%)                     | 7 (23%)                        |              | 1,27 (0,39-4,12; 0,77)    |
| >15 years of age                     | 19 | 23%        | 8 (15%)                      | 11 (35%)                       |              | 3,00 (0,94-9,54; 0,08)    |
| <b>Subtype</b>                       |    |            |                              |                                | 0,255        |                           |
| SC                                   | 8  | 9%         | 3 (6%)                       | 5 (16%)                        |              | 1,0 (ref.)                |
| S $\beta^0$                          | 7  | 8%         | 4 (7%)                       | 3 (10%)                        |              | 0,45 (0,06-3,57; 0,62)    |
| SS                                   | 69 | 83%        | 46 (87%)                     | 23 (74%)                       |              | 0,30 (0,07-1,37; 0,13)    |
| <b>Pain crises in 12 months</b>      |    |            |                              |                                | <0,001       |                           |
| None                                 | 23 | 27%        | 20 (38%)                     | 3 (10%)                        |              | 1,0 (ref.)                |
| <3 episodes                          | 20 | 24%        | 16 (30%)                     | 4 (13%)                        |              | 1,67 (0,32-8,55; 0,69)    |
| $\geq 3$ episodes                    | 41 | 49%        | 17 (32%)                     | 24 (77%)                       |              | 9,41 (2,41-36,79; <0,001) |
| <b>Opioid use in 12 months</b>       |    |            |                              |                                | 0,261        |                           |
| Yes                                  | 38 | 45%        | 21 (40%)                     | 17 (55%)                       |              | 1,0 (ref.)                |
| No                                   | 46 | 55%        | 32 (60%)                     | 14 (45%)                       |              | 0,54 (0,22-1,32; 0,26)    |
| <b>Hospitalizations in 12 months</b> |    |            |                              |                                | 0,334        |                           |
| <3                                   | 73 | 87%        | 48 (90%)                     | 25 (81%)                       |              | 1,0 (ref.)                |
| $\geq 3$                             | 11 | 13%        | 5 (10%)                      | 6 (19%)                        |              | 2,30 (0,64-8,30; 0,31)    |
| <b>Transfusions in 12 months</b>     |    |            |                              |                                | 0,505        |                           |
| <10 units                            | 55 | 66%        | 36 (68%)                     | 19 (61%)                       |              | 1,0 (ref.)                |
| $\geq 10$ units                      | 22 | 26%        | 14 (26%)                     | 8 (26%)                        |              | 1,08 (0,39-3,04; 1,00)    |
| None                                 | 7  | 8%         | 3 (6%)                       | 4 (13%)                        |              | 2,53 (0,51-12,47; 0,41)   |

\*according to DN4.

\*\*p: Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate.

\*\*\*OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval; p: Fisher's 2x2 test vs. Reference.

**Table 4.** Association between TRPV1 SNPs and the presence of neuropathic pain assessed by DN4 in 84 patients with Sickle Cell Disease

| SNP              | Without polymorphism |          | With polymorphism |          | p*   | OR (95% CI)      |
|------------------|----------------------|----------|-------------------|----------|------|------------------|
|                  | DN4 < 4              | DN4 ≥4   | DN4 <4            | DN4 ≥4   |      |                  |
| rs224534 (n=84)  | 30 (59%)             | 21 (41%) | 19 (58%)          | 14 (42%) | 0,92 | 1,06 (0,45-2,51) |
| rs222747 (n=84)  | 29 (59%)             | 20 (41%) | 20 (57%)          | 15 (43%) | 0,92 | 1,09 (0,45-2,64) |
| rs8065080 (n=84) |                      |          |                   |          |      | Not detected     |
| rs222749 (n=84)  |                      |          |                   |          |      | Not detected     |

\*p: Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate.

#### 4. DISCUSSION

This study found that more than one-third of patients with sickle cell disease experienced neuropathic pain according to the DN4, indicating that this type of pain is a significant clinical issue and remains underdiagnosed in this population. The presence of neuropathic pain was linked to older age, self-identified black race, and a higher number of pain crises in the past year, implying that cumulative biological, genetic, and inflammatory factors may enhance the sensitization of nociceptive pathways. Although there was no statistically significant link between TRPV1 gene polymorphisms and neuropathic pain occurrence, the study offers important clinical and molecular insights into a less-studied pain mechanism in sickle cell patients. These findings highlight the need to recognize neuropathic pain as a key component of the pain spectrum in SCD and to view genetic research as a useful supplementary tool for understanding individual differences.

Pain remains one of the most disabling clinical symptoms of SCD, directly affecting patients' functionality and quality of life. Although acute nociceptive pain, common during vaso-occlusive crises, still dominates in clinical practice, increasing evidence shows that neuropathic mechanisms also play a significant

role in the suffering of these individuals (1,8,10). This form of chronic and refractory pain appears to be under-evaluated in hematology services, which traditionally focus on other hematological aspects of the disease.

In this study, the prevalence of neuropathic pain was 36.9%, aligning with previous research that reports rates from 25% to 55%, depending on the instrument and methodology used [10,20,21]. The use of the DN4, a brief and validated tool, proved effective for screening and identifying patients with symptoms indicative of peripheral neuropathy, without disrupting clinical routine, thus supporting its practical use in the hematological setting [12,13].

Analysis of associated factors showed that patients aged 34 years or older have a higher risk of neuropathic pain, consistent with studies linking aging and cumulative exposure to vaso-occlusive crises with peripheral and central sensitization [10,11]. This relationship may arise from neuroplastic mechanisms triggered by repetitive hypoxia and chronic inflammation, which cause structural changes in peripheral nerves and increase the excitability of nociceptive circuits.

The strong link between the number of pain crises and the presence of neuropathic pain ( $p < 0.001$ ) supports the idea of a vicious cycle where repeated pain causes neuronal hyperexcitability and a lower pain threshold, maintaining chronic pain [1,7]. This may partly explain why some patients are resistant to treatment, remaining symptomatic despite optimized conventional analgesic therapy [22]. Conversely, no significant differences were found in gender, opioid use, or hospitalization frequency, indicating that the neuropathic component develops independently of clinical variables usually linked to disease severity.

Among the four polymorphisms analyzed in the TRPV1 gene, only rs224534 (p.T469I) and rs222747 (p.I315M) showed genetic variation in the sample. Both are situated in structural regions with potential functional effects: the first in the extracellular loop between transmembrane helices 1 and 2, and the second in the ankyrin repeat domain, which is involved in protein-protein interactions and channel tetramerization (23). However, no significant link was found between these polymorphisms and neuropathic pain. The lack of statistical correlation may be due to the small sample size ( $n=84$ ), which is insufficient to detect subtle genetic influences, and the complex, multifactorial nature of neuropathic pain in SCD.

The TRPV1 receptor is a non-selective cation channel activated by heat, acidosis, and inflammatory mediators, and it plays a key role in nociceptive transduction and peripheral sensitization [16,24]. Repeated activation can enhance neuronal responses and contribute to chronic pain. Experimental studies show that genetic variations in TRPV1 can alter its thermal sensitivity or protein expression levels, affecting pain perception [16,25]. However, the absence of an association in the current study suggests that neuropathic pain in SCD likely results from interactions among multiple mechanisms—including inflammation, oxidative stress, chronic hypoxia, and possibly other genes related to neuronal excitability, such as TRPA1 and SCN9A (26).

The *rs8065080* and *rs222749* polymorphisms were not detected in the sample, indicating a low frequency of these variants in the studied population. This absence might reflect specific ethnic differences, as the allelic distribution of TRPV1 varies widely among populations, and previous studies suggest that some of these SNPs have heterozygosity below 10% in groups of African descent (27).

The current study has limitations due to its cross-sectional design and sample size, which may reduce statistical power and hinder analysis of causal relationships. Additionally, the investigation focused on four SNPs, not capturing all genetic diversity that might influence TRPV1 modulation, even among the most studied ones. Nonetheless, the clinical and genetic data from this sample provide unprecedented insights into the disease context. It underscores the potential for incorporating genotyping into clinical studies of neuropathic pain in SCD.

In summary, these results reinforce the idea that neuropathic pain is a common and often overlooked component of SCD and can be identified with simple tools like the DN4. Although the *rs224534* and *rs222747* polymorphisms of TRPV1 did not show a significant connection to neuropathic pain, the study enhances our understanding of the mechanisms behind chronic pain in SCD. It opens the door for future research using broader genetic approaches. Recognizing this type of pain is essential for improving clinical care and developing more personalized and compassionate treatment for patients with SCD.

## **5. CONCLUSION**

Neuropathic pain is a common issue among patients with sickle cell disease, with a significant prevalence in the studied population. Its diagnosis should always be part of clinical practice and can be made using simple tools like the DN4, especially when patients report symptoms typical of this type of pain. Recognizing this is essential for optimizing treatment and avoiding ineffective therapies. Although no link was found between the studied polymorphisms of the TRPV1 gene and neuropathic pain, this should not be interpreted as evidence that there is no connection between the channel and the pain. On the contrary, it may reflect the complex nature of neuropathic pain in SCD, where multiple mechanisms – genetic, inflammatory, and oxidative – work together. TRPV1 remains an important and promising target for future research, and the lack of a direct link in this sample suggests other polymorphisms or molecular pathways could be involved in this pain condition. Combining genetic studies with detailed clinical assessments may provide new insights into understanding and managing neuropathic pain in patients with SCD.

## **CONFLICT OF INTEREST**

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## **FUNDING**

No funding to declare.

## REFERENCES

1. Glaros A, Brandow AM. Neuropathic pain in sickle cell disease: measurement and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):553-561. doi: 10.1182/hematology.2020000142.
2. Schlaeger JM, Molokie RE, Yao Y, Suarez ML, Golembiewski J, Wilkie DJ, Votta-Velis G. Management of Sickle Cell Pain Using Pregabalin: A Pilot Study. *Pain Manag Nurs*. 2017 Dec;18(6):391-400. doi: 10.1016/j.pmn.2017.07.003.
3. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):807-19. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
4. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-59. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
5. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr;155(4):654-662. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
6. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380-387. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013. Epub 2007 Sep 20. PMID: 17888574.
7. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):512-7. doi: 10.1002/pbc.24838.
8. Dampier C, Palermo TM, Darbari DS, Hassell K, Smith W, Zempsky W. AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Sickle Cell Disease Pain. *J Pain*. 2017 May;18(5):490-498. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.016.
9. Field JJ, Ballas SK, Campbell CM, Crosby LE, Dampier C, Darbari DS, et al. AAAPT Diagnostic Criteria for Acute Sickle Cell Disease Pain. *J Pain*. 2019 Jul;20(7):746-759. doi: 10.1016/j.jpain.2018.12.003.
10. Cregan M, Puri L, Kang G, Anghelescu D. Prevalence of neuropathic pain in adolescents with sickle cell disease: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Apr;69(4):e29583. doi: 10.1002/pbc.29583.
11. Sharma D, Brandow AM. Neuropathic pain in individuals with sickle cell disease. *Neurosci Lett*. 2020 Jan 1;714:134445. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134445.
12. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012 May;29(5):578-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x.
13. Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study

- using the DN4 Questionnaire. *J Pain*. 2011 Oct;12(10):1080-7. doi:10.1016/j.jpain.2011.05.006.
14. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010;11(5):484-490. doi:10.1016/j.jpain.2009.09.014.
  15. Takaoka K, Cyril AC, Jinesh S, Radhakrishnan R. Mechanisms of pain in sickle cell disease. *Br J Pain*. 2021;15(2):213-220. doi:10.1177/2049463720920682.
  16. Gao N, Li M, Wang W, Liu Z, Guo Y. The dual role of TRPV1 in peripheral neuropathic pain: pain switches caused by its sensitization or desensitization. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1400118. Published 2024 Sep 9. doi:10.3389/fnmol.2024.1400118.
  17. Binder A, May D, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, et al. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One*. 2011;6(3):e17387. Published 2011 Mar 29. doi:10.1371/journal.pone.0017387.
  18. van Esch AA, Lamberts MP, te Morsche RH, van Oijen MG, Jansen JB, Drenth JP. Polymorphisms in gene encoding TRPV1-receptor involved in pain perception are unrelated to chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:97. Published 2009 Dec 24. doi:10.1186/1471-230X-9-97.
  19. Xu GY, Winston JH, Shenoy M, Yin H, Pendyala S, Pasricha PJ. Transient receptor potential vanilloid 1 mediates hyperalgesia and is up-regulated in rats with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1282-1292. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.015.
  20. Antunes FD, Propheta VGS, Vasconcelos HA, Cipolotti R. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults. *Ann Hematol*. 2017;96(7):1121-1125. doi:10.1007/s00277-017-2984-z.
  21. DURÃO, L. C. A. et al. Tracking and considerations on the therapeutic management of neuropathic pain in adult patients with sickle cell disease. *Brazilian Journal of Pain*, v. 7, e20240022, 2024.
  22. Ballas SK. Pain management of sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(5):785-v. doi:10.1016/j.hoc.2005.07.008.
  23. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389(6653):816-824. doi:10.1038/39807.
  24. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301. doi:10.1152/physrev.00045.2019.
  25. Pacifico P, Menichella DM. Molecular mechanisms of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol*. 2024;179:279-309. doi:10.1016/bs.irn.2024.10.002.
  26. Zhang M, Ma Y, Ye X, Zhang N, Pan L, Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):261. Published 2023 Jul 5. doi:10.1038/s41392-023-01464-x.

27. Jhun EH, Hu X, Sadhu N, Yao Y, Ying H, Wilkie DJ, et al. Transient receptor potential polymorphism and haplotype associate with crisis pain in sickle cell disease. *Pharmacogenomics*. 2018;19(5):401-411. doi:10.2217/pgs-2017-0198.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dor neuropática é uma realidade entre os pacientes com Doença Falciforme, com prevalência de 29% na população aqui estudada. Seu diagnóstico deve sempre ser considerado, podendo ser realizado com o uso de instrumentos facilmente aplicáveis, principalmente quando queixas específicas desse tipo de dor forem referidas pelos pacientes. Esse reconhecimento é crucial para otimizar o manejo da dor e evitar abordagens terapêuticas pouco eficazes. A influência de possíveis polimorfismos genéticos (rs222749, rs222747, rs224534, rs8065080) relacionados a receptores comumente associados a esse tipo específico de dor não foi observada na amostra estudada. O TRPV1 é um alvo promissor para o tratamento da dor neuropática, mas ainda há desafios terapêuticos a serem superados.

A pesquisa genética pode fornecer novas estratégias para um manejo mais preciso da dor. Assim, estudos com outros marcadores moleculares podem esclarecer os principais polimorfismos associados à DN em pacientes com DF.

## REFERÊNCIAS

- ANTUNES, F.D. et al. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease: a cross-sectional study assessing teens and young adults. *Ann Hematol.* 2017 Jul;96(7):1121-1125. doi: 10.1007/s00277-017-2984-z.
- ARMERO, P. et al. Análisis de polimorfismos del gen TRPV1 en pacientes españoles con dolor neuropático [Analysis of TRPV1 gene polymorphisms in Spanish patients with neuropathic pain]. *Med Clin (Barc).* 2012 Jun 2;139(1):1-4. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2011.10.028.
- ATTAL, N. et al. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain.* 2011 Oct;12(10):1080-7. doi: 10.1016/j.jpain.2011.05.006.
- BALLAS, S.K. Pain management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Oct;19(5):785-802, v. doi: 10.1016/j.hoc.2005.07.008.
- BRANDOW, A.M.; FARLEY, R.A.; PANEPINTO, J.A. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Mar;61(3):512-7. doi: 10.1002/pbc.24838.
- BRANDOW, A.M.; LIEM, R.I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol.* 2022 Mar 3;15(1):20. doi: 10.1186/s13045-022-01237-z.
- BRANDOW, A.M.; PANEPINTO, J.A. Clinical Interpretation of Quantitative Sensory Testing as a Measure of Pain Sensitivity in Patients With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 May;38(4):288-93. doi: 10.1097/MPH.0000000000000532.
- CATERINA, M.J. et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997 Oct 23;389(6653):816-24. doi: 10.1038/39807.
- CREGAN, M. et al. Prevalence of neuropathic pain in adolescents with sickle cell disease: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2022 Apr;69(4):e29583. doi: 10.1002/pbc.29583.
- DARBARI, D.S.; BRANDOW, A.M. Pain-measurement tools in sickle cell disease: where are we now? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):534-541. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.534.
- DAMPIER, C. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Sickle Cell Disease Pain. *J Pain.* 2017 May;18(5):490-498. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.016.
- EZENWA, M.O. et al. Safety and Utility of Quantitative Sensory Testing among Adults with Sickle Cell Disease: Indicators of Neuropathic Pain? *Pain Pract.* 2016 Mar;16(3):282-93. doi: 10.1111/papr.12279.

FINNERUP, N.B.; KUNER, R.; JENSEN, T.S. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.* 2021 Jan 1;101(1):259-301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019.

FIELD, J.J. et al. AAAPT Diagnostic Criteria for Acute Sickle Cell Disease Pain. *J Pain.* 2019 Jul;20(7):746-759. doi: 10.1016/j.jpain.2018.12.003.

FORSTENPOINTNER, J. et al. Short Report: TRPV1-polymorphism 1911 A>G alters capsaicin-induced sensory changes in healthy subjects. *PLoS One.* 2017 Aug 17;12(8):e0183322. doi: 10.1371/journal.pone.0183322.

FREYNHAGEN, R. et al. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: Gestação na Doença Falciforme. Rio de Janeiro, 18 ago. 2022. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/gestacao-doenca-falciforme/>. Acesso em: 05 fev. 2025.

GAO, N. et al. The dual role of TRPV1 in peripheral neuropathic pain: pain switches caused by its sensitization or desensitization. *Front Mol Neurosci.* 2024 Sep 9;17:1400118. doi: 10.3389/fnmol.2024.1400118.

GLAROS, A.; BRANDOW, A. M. Neuropathic pain in sickle cell disease: measurement and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):553-561. doi: 10.1182/hematology.2020000142.

GONÇALVES, M. S. et al.  $\beta$  S-haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(10):1283-1288.

IASP (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN). IASP announces revised definition of pain. *Pain*, 2020. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/IASP-Definition-of-Pain>. Acesso em: 10 fev. 2025.

JHUN, E.H. et al. Transient receptor potential polymorphism and haplotype associate with crisis pain in sickle cell disease. *Pharmacogenomics.* 2018 Apr;19(5):401-411. doi: 10.2217/pgs-2017-0198.

KAVANAGH, P.L.; FASIPE, T.A.; WUN, T. Sickle Cell Disease: A Review. *JAMA.* 2022 Jul 5;328(1):57-68. doi: 10.1001/jama.2022.10233.

KAYLE, M. et al. Birth prevalence of sickle cell disease and county-level social vulnerability-Sickle Cell Data Collection Program, 11 States, 2016-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024 Mar 28;73(12):248-254. doi: 10.15585/mmwr.mm7312a1.

LIAO, M. et al. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature*. 2013 Dec 5;504(7478):107-12. doi: 10.1038/nature12822.

MIRANDA, J. F.; MATALOBOS, A. R. L. Prevalência da anemia falciforme em crianças no Brasil. *Braz J Health Rev*. 2021;4(6):26903–26908. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-261>.

NOBEL PRIZE COMMITTEE (2021) Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/press-release/>. Acesso em: 8 fev. 2025.

PADUA, L. et al. Consistence and discrepancy of neuropathic pain screening tools DN4 and ID-Pain. *Neurol Sci*. 2013 Mar;34(3):373-7. doi: 10.1007/s10072-012-1011-3.

PACIFICO, P.; MENICHELLA, D.M. Molecular mechanisms of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol*. 2024;179:279-309. doi: 10.1016/bs.irn.2024.10.002.

RAJA, S.N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.

ROSENBAUM, T; MORALES-LÁZARO, S.L.; ISLAS, L.D. TRP channels: a journey towards a molecular understanding of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2022 Oct;23(10):596-610. doi: 10.1038/s41583-022-00611-7.

RIO, J.P.M. et al. Cross-cultural adaptation of the PainDETECT questionnaire into Brazilian Portuguese. *Braz J Anesthesiol*. 2021;71(4):271-276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.03.002>.

SCHLERETH, T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract*. 2020 Jun 10;2:16. doi: 10.1186/s42466-020-00063-3.

SANTOS, L.F.O. et al. Impact of neuropathic pain on quality of life in adults with sickle cell disease: observational study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Jul-Sep;43(3):263-267. doi: 10.1016/j.htct.2020.03.010.

SHARMA, D.; BRANDOW, A.M. Neuropathic pain in individuals with sickle cell disease. *Neurosci Lett*. 2020 Jan 1;714:134445. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134445.

SIGALLA, J. et al. Neuropathic Pain in Children with Sickle Cell Disease: The Hidden Side of the Vaso-Occlusive Crisis. *Children* (Basel). 2021 Jan 26;8(2):84. doi: 10.3390/children8020084.

SPALLONE, V. et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012 May;29(5):578-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x.

TAKAOKA K. et al. Mechanisms of pain in sickle cell disease. *Br J Pain*. 2021 May;15(2):213-220. doi: 10.1177/2049463720920682.

TOMINAGA, M. Nociception and TRP channels. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;(179):489-505. doi: 10.1007/978-3-540-34891-7\_29.

THOMSON, A.M. et al. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Haematology*. 2023 Ago;10(8)e585-e589. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00117-0.

VAN ESCH, A.A.J. et al. Polymorphisms in the gene encoding TRPV1-receptor involved in pain perception are unrelated to chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009 Dec 24;9:97. doi: 10.1186/1471-230X-9-97.

WILKIE D.J.; MOLOKIE R.; BOYD-SEAL D.; SUAREZ M.L.; KIM Y.O.;, 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. doi: 10.1016/s0027-9684(15)30471-5.

XIAO, T. et al. Transient Receptor Potential Vanilloid1 (TRPV1) Channel Opens Sesame of T Cell Responses and T Cell-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2022 May 11;13:870952. doi: 10.3389/fimmu.2022.870952.

ZHANG, M. et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Jul 5;8(1):261. doi: 10.1038/s41392-023-01464-x.

## **APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **Título da Pesquisa: “DOR NEUROPÁTICA EM DOENÇA FALCIFORME: PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DO RECEPTOR TRPV1”.**

**Pesquisadora:** Camila Freitas de Andrade Rodrigues – Médica Hematologista – CRM-MA 6894.

**Orientador Responsável:** Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

**Instituições Envolvidas:** Centro de Hematologia do Maranhão (HEMOMAR) e Universidade Federal do Maranhão.

#### **1. INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA**

Como médica hematologista do Ambulatório de Doenças Hematológicas do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), convido você (ou aquele por quem você for responsável) a participar desta pesquisa para a avaliação da ocorrência de dor neuropática em doença falciforme, além de polimorfismo genético em receptores relacionados a este tipo de dor (TRPV1).

Devido à alta prevalência em nosso meio, a doença falciforme pode ser vista como uma patologia crônica que pode afetar a vida do paciente em vários aspectos. Desta forma, faz-se importante o entendimento global deste assunto, especialmente das crises de dor, de modo a propiciar uma melhora no atendimento. Como existem vários mecanismos envolvidos na ocorrência desta complicação, o estudo genético pode auxiliar na maior compreensão de sua causa. Inicialmente, o pesquisador preencherá um formulário com dados sociodemográficos e com informações gerais sobre sua doença. Em seguida, você responderá a dois questionários para qualificação de seu tipo de dor (o questionário DN4 e o questionário PainDETECT). Isso demorará menos que dez minutos.

Além disso, será realizada coleta de 10 mL (dez mililitros) de sangue na mesma ocasião em que já são coletados exames laboratoriais de rotina em suas consultas no HEMOMAR. A coleta de sangue será feita por um profissional treinado, como já acontece usualmente em suas consultas. Essa alíquota de sangue será enviada ao Laboratório Biologia Molecular do PPGSAD-CCBS/UFMA para análise genética.

#### **2. RISCOS E BENEFÍCIOS**

Em nenhum momento haverá danos ou riscos à saúde do participante ao responder os questionários. Os riscos habituais relacionados a uma punção venosa para coleta de sangue não são maiores dos que já ocorrem na rotina, visto que em cada consulta, você já é submetido a este procedimento. Esta pesquisa terá como benefício o maior conhecimento sobre seu tipo de dor e sobre associação com alterações genéticas, o que poderá ajudar a melhorar o atendimento de outros pacientes com o mesmo diagnóstico.

#### **3. LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO**

Sua participação é voluntária. Se, por qualquer motivo, não desejar mais participar, você (ou quem você representa) terá direito de sair da pesquisa a qualquer momento, sem que isso provoque prejuízo ao seu tratamento. Todas as informações sobre você serão mantidas em sigilo, sendo preservadas sua identidade e privacidade.

#### **4. CUSTOS, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO**

A participação neste estudo não acarretará custos a mais para você e nem implicará em maior número de retornos ao ambulatório. Apesar disso, você não terá direito a remuneração ou indenização financeira por participar dessa pesquisa. Em caso de eventuais danos diretos ou indiretos, imediatos ou tardios causados pela referida pesquisa, você terá direito a assistência integral gratuita pelo tempo que for necessário.

## 5. ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS E RECLAMAÇÕES

Este Termo de Consentimento foi elaborado em duas vias, sendo uma via retida com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa. Cada página será rubricada pelo pesquisador e pelo participante.

A qualquer momento, você poderá pedir novos esclarecimentos, fazer críticas e reclamações sobre o questionário aplicado através dos seguintes contatos:

1. Pesquisadora: Camila Freitas de Andrade Rodrigues – telefone (98) 98282-8585.
2. Comitê de Ética e Pesquisa da Hospital Universitário – telefone (98) 2109-1250, endereço Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA, CEP 65020-070. Este Comitê é criado para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade contribuindo para o desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos, tendo caráter consultivo, deliberativo e educativo, e ainda com relevância pública.

## DECLARAÇÃO FINAL

Após ter recebido explicações detalhadas e claras sobre o estudo e ter esclarecido todas as minhas dúvidas, EU, \_\_\_\_\_, decido que aceito responder o questionário.

Recebi uma via deste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, ao qual tive oportunidade de ler e rubricar cada página. Por exposto, assino abaixo:

\_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do convidado a participar da pesquisa ou representante legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável ou membro da equipe

## **APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR**

### **Título da Pesquisa: “DOR NEUROPÁTICA EM DOENÇA FALCIFORME: PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DO RECEPTOR TRPV1”.**

**Pesquisadora:** Camila Freitas de Andrade Rodrigues – Médica Hematologista – CRM-MA 6894

**Orientador Responsável:** Prof. Dr. João Batista Santos Garcia **Instituições Envolvidas:** Centro de Hematologia do Maranhão (HEMOMAR) e Universidade Federal do Maranhão.

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “**DOR NEUROPÁTICA EM DOENÇA FALCIFORME: PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DO RECEPTOR TRPV1**”. Seus pais (ou seus responsáveis) permitiram que você participe. Queremos saber sobre o tipo de dor que você sente, suas características e estudar algumas características genéticas que podem justificar este sintoma. Os adolescentes que irão participar dessa pesquisa têm de 14 a 17 anos de idade, além de outros participantes adultos. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser: é um direito seu e não haverá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no HEMOMAR, onde você responderá a um questionário com perguntas sobre seu tipo de dor, além de conter informações sobre sua doença e resultados de exames que já fazem parte de sua consulta de rotina. Também serão coletados 10 mililitros de sangue para análise genética. A pesquisa é considerada segura e seu resultado vai nos permitir entender melhor sobre sua doença e lhe oferecer um tratamento mais direcionado a suas principais queixas.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar os adolescentes que participaram da pesquisa.

#### **1. RISCOS E BENEFÍCIOS**

Em nenhum momento haverá danos ou riscos à saúde do participante ao responder os questionários. Os riscos habituais relacionados a uma punção venosa para coleta de sangue não são maiores dos que já ocorrem na rotina, visto que em cada consulta, você já é submetido a este procedimento. Esta pesquisa terá como benefício o maior conhecimento sobre seu tipo de dor e sobre associação com alterações genéticas, o que poderá ajudar a melhorar o atendimento de outros pacientes com o mesmo diagnóstico.

#### **2. LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO**

Sua participação é voluntária. Se, por qualquer motivo, não desejar mais participar, você (ou quem você representa) terá direito de sair da pesquisa a qualquer momento, sem que isso provoque prejuízo ao seu tratamento. Todas as informações sobre você serão mantidas em sigilo, sendo preservadas sua identidade e privacidade.

#### **3. CUSTOS, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO**

A participação neste estudo não acarretará custos a mais para você e nem implicará em maior número de retornos ao ambulatório. Apesar disso, você não terá direito a remuneração ou indenização financeira por participar dessa pesquisa. Em caso de eventuais danos diretos ou indiretos, imediatos ou tardios causados pela referida pesquisa, você terá direito a assistência integral gratuita pelo tempo que for necessário.

#### 4. ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS E RECLAMAÇÕES

Este Termo de Assentimento foi elaborado em duas vias, sendo uma via retida com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa. Cada página será rubricada pelo pesquisador e pelo participante.

A qualquer momento, você poderá pedir novos esclarecimentos, fazer críticas e reclamações sobre o questionário aplicado através dos seguintes contatos:

1. Pesquisadora: Camila Freitas de Andrade Rodrigues – telefone (98) 98282-8585.

2. Comitê de Ética e Pesquisa da Hospital Universitário – telefone (98) 2109-1250, endereço Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA, CEP 65020-070. Este Comitê é criado para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade contribuindo para o desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos, tendo caráter consultivo, deliberativo e educativo, e ainda com relevância pública.

#### DECLARAÇÃO FINAL

Após ter recebido explicações detalhadas e claras sobre o estudo e ter esclarecido todas as minhas dúvidas, EU, \_\_\_\_\_, decido que aceito responder o questionário.

Recebi uma via deste TERMO DE ASSENTIMENTO, ao qual tive oportunidade de ler e rubricar cada página. Por exposto, assino abaixo:

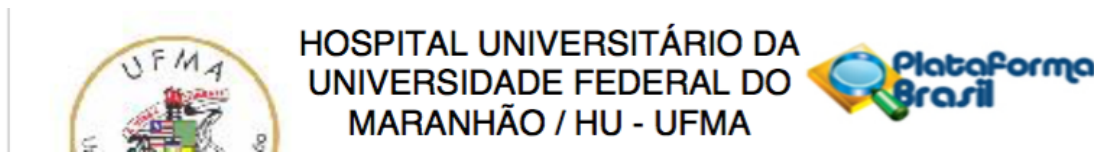
\_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do convidado a participar da pesquisa ou representante legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável ou membro da equipe

## APÊNDICE C – FORMULÁRIO DE DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS

| 1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS                   |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| DATA DE APLICAÇÃO:                           | __/__/__                                                                                                                                                                                                                             |                                                               |                                               |                                                  |
| NOME                                         |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| IDADE                                        |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| GÊNERO                                       | <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino                                                                                                                                                                 |                                                               |                                               |                                                  |
| COR DA PELE                                  | <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Outra                                                                        |                                                               |                                               |                                                  |
| ESCOLARIDADE                                 | <input type="checkbox"/> Analfabeto                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Fundamental Incompleto               | <input type="checkbox"/> Médio Incompleto     | <input type="checkbox"/> Superior Incompleto     |
|                                              | <input type="checkbox"/> Sabe ler e escrever                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> Fundamental Completo                 | <input type="checkbox"/> Médio Completo       | <input type="checkbox"/> Superior Completo       |
| ESTADO CIVIL                                 | <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Casado / União estável <input type="checkbox"/> Separado / Divorciado <input type="checkbox"/> Viúvo                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| CIDADE                                       | <input type="checkbox"/> São Luís: <input type="checkbox"/> zona urbana <input type="checkbox"/> zona rural<br><input type="checkbox"/> Outra cidade: _____ <input type="checkbox"/> zona urbana <input type="checkbox"/> zona rural |                                                               |                                               |                                                  |
| RELIGIÃO                                     | <input type="checkbox"/> Católica <input type="checkbox"/> Evangélica <input type="checkbox"/> Espírita <input type="checkbox"/> Outras                                                                                              |                                                               |                                               |                                                  |
| OCUPAÇÃO                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| RENDA FAMILIAR                               | <input type="checkbox"/> < 1 SM <input type="checkbox"/> 1 a 2 SM <input type="checkbox"/> 3 a 5 SM <input type="checkbox"/> > 5 SM<br>SM = SALÁRIO-MÍNIMO (BASE SALARIAL 2021)                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| 2. DADOS SOBRE A DOENÇA                      |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| IDADE AO DIAGNÓSTICO                         | <input type="checkbox"/> < 1 ano de idade <input type="checkbox"/> 1 a 5 anos de idade <input type="checkbox"/> 6 a 15 anos de idade <input type="checkbox"/> > 15 anos de idade                                                     |                                                               |                                               |                                                  |
| TIPO DE DOENÇA FALCIFORME                    | <input type="checkbox"/> SS <input type="checkbox"/> Sβ0 <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> Sβ+ <input type="checkbox"/> Outros                                                                                    |                                                               |                                               |                                                  |
| COMPLICAÇÕES                                 | <input type="checkbox"/> Acidente vascular encefálico                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> Miocardiopatia                       | <input type="checkbox"/> Tolerância a opioide | <input type="checkbox"/> Colelitíase             |
|                                              | <input type="checkbox"/> Úlceras de perna por mais de 3 meses                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> Osteomielite/necrose asséptica fêmur | <input type="checkbox"/> Nefropatia           | <input type="checkbox"/> Retinopatia             |
|                                              | <input type="checkbox"/> Priapismo                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Dor crônica                          | <input type="checkbox"/> Hipertensão pulmonar | <input type="checkbox"/> Síndrome torácica aguda |
| COMORBIDADES                                 | <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> Hepatite B                           | <input type="checkbox"/> HIV                  |                                                  |
|                                              | <input type="checkbox"/> Diabetes melitos                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> Hepatite C                           | <input type="checkbox"/> Outras: _____        |                                                  |
| CRISES DE DOR NOS ÚLTIMOS 12 MESES           | <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> < 3 episódios <input type="checkbox"/> ≥ 3 episódios                                                                                                                       |                                                               |                                               |                                                  |
| FEZ USO DE OPIOIDE NOS ÚLTIMOS 12 MESES      | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não                                                                                                                                                                            |                                                               |                                               |                                                  |
| No. INTERNAÇÕES NOS ÚLTIMOS 12 MESES         | <input type="checkbox"/> < 3 <input type="checkbox"/> ≥ 3                                                                                                                                                                            |                                                               |                                               |                                                  |
| TRANSFUSÕES SANGÜÍNEAS NOS ÚLTIMOS 12 MESES  | <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> < 10 bolsas <input type="checkbox"/> ≥ 10 bolsas                                                                                                                           |                                                               |                                               |                                                  |
| USUÁRIOS DE HIDROXIUREIA                     | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não                                                                                                                                                                            |                                                               |                                               |                                                  |
| 3. DADOS LABORATORIAIS                       |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| HEMOGLOBINA(g/dl)    __/__/__                |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| LEUCÓCITOS(ce./mm <sup>3</sup> )    __/__/__ |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| PLAQUETAS(ce./mm <sup>3</sup> )    __/__/__  |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                               |                                                  |
| ELETROFORESE DE HEMOGLOBINA    __/__/__      | HbS: _____    HbA: _____    HbF: _____    HbA2: _____    HbA1: _____    HbC: _____                                                                                                                                                   |                                                               |                                               |                                                  |

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DOR NEUROPÁTICA EM DOENÇA FALCIFORME: PREVALÊNCIA E ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DO RECEPTOR TRPV1

**Pesquisador:** João Batista Santos Garcia

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 51633821.1.0000.5086

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Maranhão

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.235.286

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1817632.pdf Datado de 04/02/2022).

#### Introdução:

Dor é a mais frequente queixa e razão de hospitalização entre os pacientes com Doença Falciforme (DF). Até recentemente, a dor neste grupo de pacientes era classificada apenas como aguda e nociceptiva, resultado das crises de vaso-occlusão. Há evidências de que quase um terço dos adultos com DF experimentam dor em 95% dos dias de suas vidas apesar de procurarem tratamento hospitalar em < 5% dos dias, evidenciando que a dor na DF envolva componentes agudos e crônicos (GLAROS; BRANDOW, 2020). Entretanto, está claro que em alguns destes indivíduos a dor pode se tornar crônica, com aumento de evidência de componente neuropático (SCHLAEGER et al., 2017). O modelo fisiopatológico de dor em DF cresceu significativamente em complexidade na última década e agora inclui mecanismos hematológicos, neurológicos, imunológicos e psicológicos. Ênfase tem sido dada a uma subcategoria estudada e clinicamente subtratada nesse grupo: a dor neuropática (DAMPIER et al., 2017; FIELD et al., 2019; GLAROS; BRANDOW, 2020). A dor neuropática é definida como iniciada ou causada por uma lesão e/ou disfunção de sistema nervoso central ou periférico afetando o sistema somato-sensorial, podendo

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

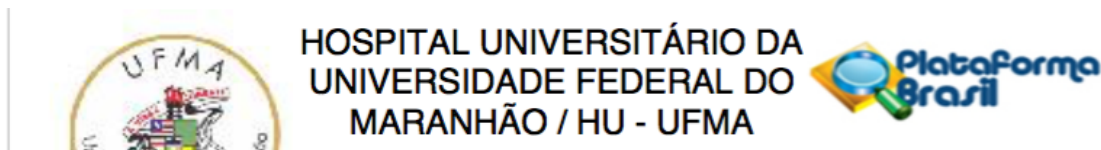
**UF:** MA

**Telefone:** (98)2109-1250

**Município:** SAO LUIS

**CEP:** 65.020-070

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.235.286

se manifestar como alodinia, dor a estímulos inócuos e/ou hipersensibilidade com dor exagerada a estímulos dolorosos. Pacientes com DF podem experimentar tais sensações, com estudos descrevendo queixas de formigamento, queimação, pontada, "sensação de tiro", hipoestesia ao toque e a pressão, fenômenos tipicamente associados a neuropatias (BRANDOW; PANEPINTO, 2016; SHARMA; BRANDOW, 2020). Portanto, na DF, um provável dano aos nervos periféricos seria causado pelo estresse inflamatório e oxidativo crônico, que se intensifica durante as crises vaso-oclusivas recorrentes (GLAROS; BRANDOW, 2020). A estimulação e os danos recorrentes dos neurônios nociceptivos resultam no aumento da sensibilidade e densidade de vários canais de membrana (por exemplo, os canais relacionados ao Transient Receptor Potential Vanilloid 1 – TRPV1), responsáveis pela transdução inicial dos sinais de dor em potenciais de ação (TAKAOKA et al., 2021). Os nociceptores alterados disparam em limiares de estimulação mais baixos e de despolarizações ectópicas ao longo de seus axônios. Tal sinalização é então transmitida aos gânglios radiculares dorsais (DRG) da medula espinhal, iniciando uma complexa rede de sensibilização central (BINDER et al., 2011; HILLERY et al., 2011; ORHURHU et al., 2020). A compreensão da base molecular da dor neuropática foi ampliada pela clonagem e caracterização da família de canais de íons com Transient Receptor Potential (TRP). Entre estes, as subfamílias TRP vaniloide-1 (TRPV1), TRP melastina-8 (TRPM8) e TRP anquirina-1 (TRPA1) desempenharam papéis importantes na transdução e sensibilização em neurônios somatossensoriais aferentes primários (TOMINAGA, 2007). O TRPV1 está envolvido na transdução de calor nocivo, tendo relação com estímulo à capsaicina, uma substância derivada da pimenta malagueta. Ela se expressa em neurônios nociceptivos de pequeno diâmetro, provavelmente em fibras C. O TRPM8 é expresso em neurônios sensoriais de diâmetro pequenos e médios, provavelmente em fibras C e A-delta. Ele é fortemente ativado por seu agonista mentol e serve como um principal canal de transdução de frio e resfriamento. Já o TRPA1, ativado por seus agonistas canela e óleo de mostarda, funciona como transdutor de estímulos frios e mecânicos (BINDER et al., 2011). O TRPV1 demonstrou estar envolvido na ativação e sensibilização dos neurônios sensoriais primários ao calor, ácido e diferentes mediadores inflamatórios endógenos, levando à hiperalgesia mecânica e dor espontânea. O TRPM8 contribui para a dor fria, hiperalgesia e alodinia, enquanto que o TRPA1 leva à ativação, sensibilização e facilitação da nocicepção de maneira similar ao TRPV1 (BINDER et al., 2011; ORHURHU et al., 2020). O gene humano TRPV1 está localizado no cromossomo 17p1 e contém 18 exons de pelo menos 32 kb (CORTRIGHT et al., 2001; TOUCHMAN et al., 2000). Vários polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) foram descritos no gene TRPV1, incluindo dois localizados nos códons 315 (Met315Ile) e 585 (Ile585Val) (HAYES et al., 2000). Os estudos

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

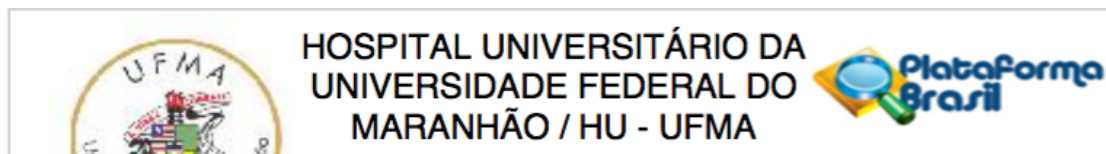
**UF:** MA

**Telefone:** (98)2109-1250

**Município:** SAO LUIS

**CEP:** 65.020-070

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.235.286

preliminares indicam que a substituição nestes códones não parece modificar nem a estrutura nem a função do receptor (XU et al., 2007). Até agora, a relação destes polimorfismos com a susceptibilidade à dor ainda não completamente esclarecida. Os polimorfismos potencialmente atuantes na susceptibilidade à dor neuropática foram pouco estudados até agora. A complexidade dos mecanismos que explicam as crises algícas na DF e a frequente refratariedade a terapias analgésicas implementadas abriram a possibilidade para discussão de outros fatores implicados na cronicidade dos eventos dolorosos. A DF ainda não é tradicionalmente incluída em diretrizes para o tratamento de dor neuropática, daí a importância de se tentar demonstrar, com características clínicas e moleculares, a ocorrência dessa subcategoria de dor nessa população. Diante deste cenário, considerando que o Estado do Maranhão possui a terceira maior população falciforme no Brasil, espera-se com esse trabalho caracterizar melhor a prevalência de dor neuropática em nosso meio, buscando sua relação molecular com TRPV1 e a influência de possíveis polimorfismos genéticos que possam estar relacionados a dores de difícil manejo.

#### Hipótese:

- Pacientes diagnosticados com doença falciforme podem apresentar componentes de dor neuropática, sendo atualmente subdiagnosticada nessa população-Polimorfismos genéticos em pacientes diagnosticados com doença falciforme podem estar relacionados a dor neuropática.

#### Critério de Inclusão:

Serão incluídos participantes: - com idade maior ou igual a 14 anos de ambos os gêneros; - com diagnóstico de Doença Falciforme realizado através de eletroforese de hemoglobina – técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - a qualquer tempo;- com condições físicas, mentais e intelectuais para comunicar-se com a pesquisadora; - e que concordaram em participar da pesquisa.

#### Critério de Exclusão:

Serão excluídos da pesquisa: - pacientes que realizaram transfusão sanguínea nos últimos 7 dias; - pacientes com crises de dor no momento da entrevista; - pacientes com distúrbios psiquiátricos, déficits auditivos ou de fala.

#### Metodologia de Análise de Dados:

Os dados foram primeiramente armazenados utilizando-se o programa Excel. Os resultados foram

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

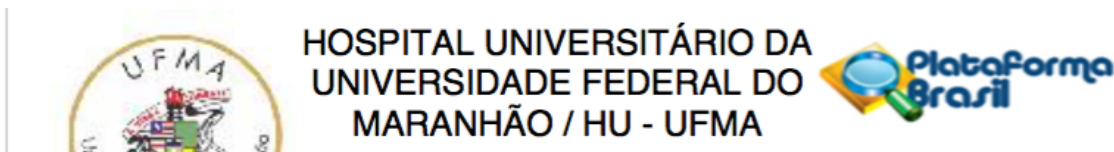
**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**CEP:** 65.020-070

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.235.286

apresentados em médias, desvio-padrão, valores máximos e valores mínimos e em tabelas de frequências. Para caracterizar o grupo do estudo, foram realizadas análises descritivas, comparações e correlações entre as variáveis. O teste de Kolmogorov-Smirnov atestou a normalidade dos dados. As amostras foram comparadas por meio do teste t de Student - para dois grupos - e para mais de dois grupos será realizada com análise de variância univariada (One-way ANOVA). Para análise estatística será usado o Programa GraphPad Prism 7®. O nível de significância estatística utilizado será de 5% ( $p < 0,05$ ).

**Desfecho Primário:** Tendo em vista a existência de indícios de dor crônica com caráter neuropático em pacientes com Doença Falciforme, espera-se que este trabalho demonstre a prevalência desta complicação subdiagnosticada e, portanto, não devidamente tratada, bem como ampliar o conhecimento de sua relação com o polimorfismo do receptor TRPV1, importante receptor relacionado com a fisiopatologia da dor crônica. A identificação de dor crônica e dor neuropática como contribuidores comuns para a experiência geral de dor nessa população alteraria a maneira como se deveria avaliar a dor de difícil controle, levando-se em consideração que o reconhecimento dessas duas entidades geralmente não é de rotina prática dos especialistas que cuidam de hemoglobinopatias. Acrescenta-se a isso a adequação no tratamento, com introdução de drogas adjuvantes que atuariam na dor neuropática, contribuindo com a realização de estudos futuros voltados ao tratamento mais individualizado e promovendo melhor qualidade de vida nessa população.

Tamanho da Amostra no Brasil: 172

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

Avaliar a prevalência de dor neuropática em pacientes diagnosticados com Doença Falciforme e a influência de polimorfismos genéticos.

##### **Objetivo Secundário:**

Diferenciar o tipo de dor de pacientes diagnosticados com doença falciforme e identificar polimorfismos genéticos do gene TRPV1 relacionados a dor neuropática em Doença Falciforme. Comparar os diferentes polimorfismos genéticos do TRPV1 e os fenótipos de dor.

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

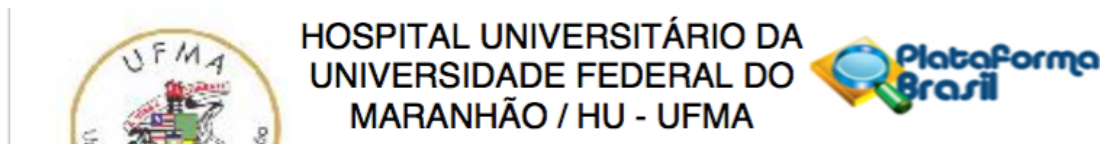
**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA **Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.235.286

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Risco:**

Ao participar desta pesquisa pode ocorrer o risco de constrangimento, desconforto emocional ou quebra de sigilo. Porém, a equipe executora da pesquisa se comprometerá a proporcionar atenção integral para amenizar esses possíveis riscos, além de que o nome dos pacientes serão mantidos em total sigilo.

##### **Benefícios:**

O benefício da pesquisa é a possibilidade de um melhor conhecimento sobre a dor em pacientes diagnosticados com doença falciforme, suas características e como se relacionam com aspectos genéticos, o que pode proporcionar informações aos pacientes e a toda equipe médica, além de melhor qualidade no atendimento desses pacientes.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo é relevante cientificamente por permitir analisar a prevalência de dor neuropática em pacientes diagnosticados com Doença Falciforme e a influência de polimorfismos genéticos no tipo de dor. A identificação de dor crônica e dor neuropática como contribuidores comuns para a experiência geral de dor nessa população alteraria a maneira como se deveria avaliar a dor de difícil controle, levando-se em consideração que o reconhecimento dessas duas entidades geralmente não é de rotina prática dos especialistas que cuidam de hemoglobinopatias. Acrescenta-se a isso a adequação no tratamento, com introdução de drogas adjuvantes que atuariam na dor neuropática, contribuindo com a realização de estudos futuros voltados ao tratamento mais individualizado e promovendo melhor qualidade de vida nessa população.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto; Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TA), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3).

#### **Recomendações:**

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

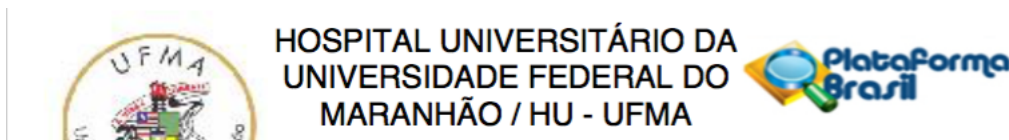
**UF:** MA

**Telefone:** (98)2109-1250

**Município:** SAO LUIS

**CEP:** 65.020-070

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.235.286

anonimizada.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP–HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                         | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1817632.pdf | 04/02/2022<br>22:10:01 |                               | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_Resposta.docx                           | 04/02/2022<br>22:09:10 | João Batista Santos<br>Garcia | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_ASSENTIMENTO_NOVO.pdf                   | 04/02/2022<br>22:09:03 | João Batista Santos<br>Garcia | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_CONSENTIMENTO_NOVO.pdf                  | 04/02/2022<br>22:08:59 | João Batista Santos<br>Garcia | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO_NP_em_DF.docx                         | 04/02/2022<br>22:08:48 | João Batista Santos<br>Garcia | Aceito   |
| Cronograma                                                | CRONOGRAMA_NOVO.docx                          | 02/12/2021<br>21:04:10 | João Batista Santos<br>Garcia | Aceito   |
| Orçamento                                                 | Orcamento.pdf                                 | 31/08/2021<br>12:56:04 | João Batista Santos<br>Garcia | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | folhaDeRosto_assinada_.pdf                    | 31/08/2021<br>12:48:35 | João Batista Santos<br>Garcia | Aceito   |
| Declaração de                                             | TERMO_AUTORIZACAO.pdf                         | 29/08/2021             | João Batista Santos           | Aceito   |

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

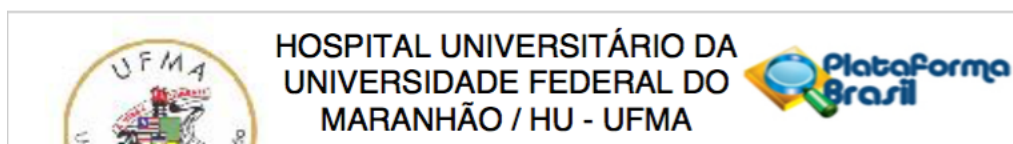
**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 5.235.286

|                              |                       |          |        |        |
|------------------------------|-----------------------|----------|--------|--------|
| Instituição e Infraestrutura | TERMO_AUTORIZACAO.pdf | 23:39:03 | Garcia | Aceito |
|------------------------------|-----------------------|----------|--------|--------|

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO LUIS, 10 de Fevereiro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Camiliane Azevedo Ferreira**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br

## ANEXO B – DN4

### Questionário para diagnóstico de dor neuropática - DN4

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

#### ENTREVISTA DO PACIENTE

**Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características**

- 1- Queimação
- 2- Sensação de frio dolorosa
- 3- Choque elétrico

| Sim                      | Não                      |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?**

- 4- Formigamento
- 5- Alfinetada e agulhada
- 6- Adormecimento
- 7- Coceira

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

#### EXAME DO PACIENTE

**Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?**

- 8. Hipoestesia ao toque
- 9. Hipoestesia a picada de agulha

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:**

- 10- Escovação

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--------------------------|--------------------------|

Escore - Para cada Item negativo 1 - Para cada item positivo

Dor neuropática: Escore total a partir de 4/10.

( ) Dor nociceptiva ( ) Dor neuropática

## ANEXO C – PainDETECT

| painDETECT <sup>®</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                 | QUESTIONÁRIO SOBRE DOR                                                                                                                                                 |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|--------------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------|--------------------------|----|--------------------------------------|--------------------------|---|-------------------------------------------------|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Data:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Paciente: Apellido:                             | Nome:                                                                                                                                                                  |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Como avalia a sua dor agora, neste momento?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> <tr> <td colspan="11"></td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                                                                                                                                                        |   | 0 | 1                                    | 2                        | 3 | 4                               | 5                        | 6  | 7                                    | 8                        | 9 | 10                                              |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                               | 2                                                                                                                                                                      | 3 | 4 | 5                                    | 6                        | 7 | 8                               | 9                        | 10 |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ausente <span style="float:right">máxima</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Qual a intensidade da dor mais forte que sentiu nas últimas 4 semanas?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> <tr> <td colspan="11"></td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                                                                                                                                                        |   | 0 | 1                                    | 2                        | 3 | 4                               | 5                        | 6  | 7                                    | 8                        | 9 | 10                                              |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                               | 2                                                                                                                                                                      | 3 | 4 | 5                                    | 6                        | 7 | 8                               | 9                        | 10 |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ausente <span style="float:right">máxima</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Em média, qual a intensidade da dor que sentiu nas últimas 4 semanas?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> <tr> <td colspan="11"></td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                                                                                                                                                        |   | 0 | 1                                    | 2                        | 3 | 4                               | 5                        | 6  | 7                                    | 8                        | 9 | 10                                              |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                               | 2                                                                                                                                                                      | 3 | 4 | 5                                    | 6                        | 7 | 8                               | 9                        | 10 |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ausente <span style="float:right">máxima</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Assinale a imagem que melhor descreve a evolução da sua dor:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Dor constante com ligeiras variações</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dor constante com crises de dor</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Crises de dor sem dor nos intervalos</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Crises frequentes de dor com dor nos intervalos</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   | Dor constante com ligeiras variações | <input type="checkbox"/> |   | Dor constante com crises de dor | <input type="checkbox"/> |    | Crises de dor sem dor nos intervalos | <input type="checkbox"/> |   | Crises frequentes de dor com dor nos intervalos | <input type="checkbox"/> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Dor constante com ligeiras variações            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Dor constante com crises de dor                 | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Crises de dor sem dor nos intervalos            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Crises frequentes de dor com dor nos intervalos | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 | Por favor indique a principal zona de dor                                                                                                                              |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 | A sua dor espalha-se a outras regiões do corpo?<br>sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/><br>Se sim, indique a direcção para onde a dor se espalha. |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Sofre de sensação de queimadura ou ardor (p. ex., como se tocasse em urtigas) nas zonas indicadas?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| nenhuma <input type="checkbox"/> insignificante <input type="checkbox"/> ligeira <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> muito forte <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Sente uma sensação de picada ou formigueiro na zona da dor (como formigas a caminhar ou uma vibração eléctrica)?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| nenhuma <input type="checkbox"/> insignificante <input type="checkbox"/> ligeira <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> muito forte <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Um toque superficial (com roupa, cobertor) nesta zona provoca dor?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| nenhuma <input type="checkbox"/> insignificante <input type="checkbox"/> ligeira <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> muito forte <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Tem crises repentinas de dor na zona afectada, como choques eléctricos?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| nenhuma <input type="checkbox"/> insignificante <input type="checkbox"/> ligeira <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> muito forte <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| O frio ou o calor (como a água do banho) provoca-lhe dor ocasional nesta zona?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| nenhuma <input type="checkbox"/> insignificante <input type="checkbox"/> ligeira <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> muito forte <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Sofre de sensação de dormência nas zonas que indicou?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| nenhuma <input type="checkbox"/> insignificante <input type="checkbox"/> ligeira <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> muito forte <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Uma leve pressão nessa zona, por ex., com um dedo, desperta dor?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| nenhuma <input type="checkbox"/> insignificante <input type="checkbox"/> ligeira <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> muito forte <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| (A preencher pelo médico)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| nenhuma      insignificante      ligeira      moderada      forte      muito forte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| x 0 = 0      x 1 =      x 2 =      x 3 =      x 4 =      x 5 =                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Pontuação total      de 35 no máximo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                 |                                                                                                                                                                        |   |   |                                      |                          |   |                                 |                          |    |                                      |                          |   |                                                 |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



## Pontuação do questionário sobre dor

Data: ..... Paciente: Apelido: ..... Nome: .....

Por favor introduza aqui a pontuação total obtida no questionário sobre dor:

**Pontuação total**

Por favor, adicione os valores seguintes de acordo com o padrão de evolução da dor assinalado e a irradiação da dor. Em seguida calcule a pontuação final:



Dor constante com ligeiras variações

**0**



Dor constante com crises de dor

**-1**

se assinalou esta opção ou



Crises de dor sem dor nos intervalos

**+1**

se assinalou esta opção ou



Crises frequentes de dor com dor nos intervalos

**+1**

se assinalou esta opção



Irradiação da dor?

**+2**

se respondeu que sim

**Pontuação final**

## Resultado do despiste da presença de uma componente de dor neuropática



Improvável (< 15%) a presença de uma componente de dor neuropática

O resultado é ambíguo, contudo poderá estar presente uma componente de dor neuropática

Provável (> 90%) a presença de uma componente de dor neuropática

**Esta ficha não substitui o diagnóstico médico.  
Destina-se ao despiste da presença de uma componente de dor neuropática.**



**ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO – ARTIGO I****Artigo submetido à revista *Anemia* (Wiley).****Anemia**

Online ISSN: 2090-1275

Print ISSN: 2090-1267

© John Wiley &amp; Sons Ltd

**Anemia**

Review Article

## Mapping the Scientific Landscape of Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease: A Two-Decade Bibliometric Perspective on an Underexplored Challenge

|                          |                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Submission Status</b> | Under Review (Revision 2)                 |
| <b>Manuscript ID</b>     | 7830871                                   |
| <b>Revised On</b>        | 28 October 2025 by THIAGO ALVES RODRIGUES |
| <b>Submitted On</b>      | 28 October 2025 by THIAGO ALVES RODRIGUES |

This submission is under consideration and cannot be edited. Further information will be emailed to you by the journal editorial office.

[Submission overview →](#)

## ANEXO E – COMPROVANTE DE ACEITE – ARTIGO II

**Artigo aceito para publicação na revista *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* (Elsevier) em 21 de outubro de 2025.**

### Hematology, Transfusion and Cell Therapy

**“Beyond the Crisis: Tracking Chronic Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease Using DN4 and PainDETECT Questionnaires”**

--Manuscript Draft--

|                       |                                                                                                               |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Manuscript Number:    | HTCT-D-25-00209R1                                                                                             |
| Article Type:         | Original Article                                                                                              |
| Keywords:             | sickle cell disease; Neuropathic pain; Chronic pain; PainDETECT; DN4                                          |
| Corresponding Author: | CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES, M.D., MSc<br>Federal University of Maranhao<br>Sao Luis, Maranhao BRAZIL |
| First Author:         | CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES, M.D., MSc                                                                |
| Order of Authors:     | CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES, M.D., MSc                                                                |
|                       | THIAGO ALVES RODRIGUES, M.D., PhD                                                                             |
|                       | ISABELLE NUNES COSTA, Medical Student                                                                         |
|                       | PEDRO IGOR DE SOUSA RIOS, Medical Student                                                                     |
|                       | BRUNO FERES DE SOUZA, PhD                                                                                     |
|                       | JOÃO BATISTA SANTOS GARCIA, M.D., PhD                                                                         |

|                                                                                                                                                                                 |                 |                                                                                                                       |              |              |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------|
| <a href="#">View Submission</a><br><a href="#">Author Response</a><br><a href="#">View Decision Letter</a><br><a href="#">Publishing Options</a><br><a href="#">Send E-mail</a> | HTCT-D-25-00209 | “Beyond the Crisis: Tracking Chronic Neuropathic Pain in Sickle Cell Disease Using DN4 and PainDETECT Questionnaires” | Apr 04, 2025 | Oct 21, 2025 | Accept |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------|

**ANEXO F – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO – ARTIGO III**

**Artigo submetido à revista *Anemia* (Wiley).**

**Anemia**

Online ISSN: 2090-1275

Print ISSN: 2090-1267

© John Wiley &amp; Sons Ltd

**Anemia**

Research Article

## When Nerves Speak Louder Than Blood: Investigating TRPV1 Gene Polymorphisms in Neuropathic Pain Related to Sickle Cell Disease

|                           |                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Submission Status</b>  | In Screening                               |
| <b>Submitted On</b>       | 10 November 2025 by THIAGO ALVES RODRIGUES |
| <b>Submission Started</b> | 10 November 2025 by THIAGO ALVES RODRIGUES |

This submission is under consideration and cannot be edited. Further information will be emailed to you by the journal editorial office.

[Submission overview](#) →