

Peculiarities of neuropathic pain in children

Peculiaridades da dor neuropática na criança

Sandra Caíres Serrano¹, Sílvia Maria de Macedo Barbosa², Emanuelle Jardim Queiroz³, Fabiana Gomes de Campos¹, Ana Paula de Souza Vieira Santos⁴

DOI 10.5935/1806-0013.20160061

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: In spite of its importance, neuropathic pain is underestimated and undertreated in childhood. Although many conditions causing neuropathic pain in adults are uncommon during childhood, most therapeutic strategies effective for adults were extrapolated for the pediatric population. This study aimed at bringing to light peculiarities of neuropathic pain in children, which shall contribute for its better recognition in childhood and adolescence.

CONTENTS: Pubmed, Scielo and Lilacs databases were queried to identify studies and literature reviews on neuropathic pain during childhood and adolescence.

CONCLUSION: Neuropathic pain treatment in childhood and adolescence should be multimodal, including pharmacological treatment, rehabilitation and psychological support. Rehabilitation, physiotherapy, occupational therapy and integrative therapies should be part of the integral treatment in childhood and adolescence and vary in a case-by-case basis.

Keywords: Adolescence, Childhood, Children, Integrative therapy, Neuropathic pain, Occupational therapy, Pharmacology, Rehabilitation.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Apesar de sua importância a dor neuropática é subestimada e subtratada na infância. Embora muitas das condições que causem dor neuropática no adulto sejam raras na infância; grande parte das estratégias terapêuticas que demonstraram ser eficazes em adultos foi extrapolada para uso na população pediátrica. O objetivo deste artigo foi trazer à luz peculiaridades da dor neuropática na criança, o que contribuirá para seu melhor reconhecimento na infância e adolescência.

CONTEÚDO: Foram realizadas buscas nos bancos de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, identificando-se estudos e revisões da literatura sobre dor neuropática na infância e adolescência.

CONCLUSÃO: O tratamento da dor neuropática na infância e adolescência deve ser multimodal, incluindo tratamento farmacológico, reabilitação e suporte psicológico. Reabilitação, fisioterapia, terapia ocupacional e terapias integrativas devem fazer parte do tratamento integral na infância e adolescência, e variam conforme as necessidades em cada caso.

Descritores: Adolescência, Criança, Dor neuropática, Farmacologia, Infância, Reabilitação, Terapia integrativa, Terapia ocupacional.

INTRODUÇÃO

A dor crônica na infância é uma realidade subestimada no Brasil. Nos Estados Unidos da América, apresenta taxa de prevalência média de 11 a 38%, com 3 a 5% das crianças com incapacidade significativa relacionada à dor, e custo anual estimado em 19.500 bilhões de dólares¹.

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) define dor neuropática

(DN) como a “dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária do sistema nervoso (central, periférico ou autônomo)”². Mais recentemente, o *Neuropathic Pain Special Interest Group* da IASP (NeuPSIG) redefiniu DN como sendo a “dor que surge como resultado direto de uma lesão ou disfunção que afeta o sistema nervoso somatossensorial”³. Contudo, a própria definição ressalta que nem todas as lesões no sistema somatossensorial levam à DN. O seu diagnóstico é essencialmente clínico. Exames complementares específicos estão quase sempre relacionados a situações de investigação específica, sendo pouco utilizados na prática clínica³.

A dor é um fenômeno multidimensional que envolve aspectos físicos, sensoriais e emocionais, dentro do modelo biopsicossocial. A incapacidade para estabelecer uma causa subjacente não deve ser uma razão para concluir que a dor não é real. Uma proporção significativa de crianças e adolescentes com dor crônica apresentam alto nível de medo relacionado a dor, medo esse associado a alto nível de incapacidade, sintomas depressivos e comprometimento escolar¹. Na DN, a redução do medo está associada com melhora do funcionamento físico e psicológico, enquanto elevado nível de medo inicial relacionado à dor é um fator de risco para menor capacidade de resposta ao tratamento¹. Respostas emocionais podem afetar a avaliação da dor em geral e é importante saber o que a criança ou o adolescente pensa de si e de sua dor.

Nos últimos 30 anos pesquisas relacionadas a dor na infância vêm trazendo melhor conhecimento sobre como o sistema nociceptivo em desenvolvimento responde a lesão tecidual e de que forma as crianças percebem a dor (aguda e crônica) nas diversas faixas etárias, contribuindo na busca de estratégias (farmacológicas e não farmacológicas) para alívio da dor⁴. Da mesma forma como ocorre em adultos, crianças podem sofrer vários tipos de dor: dor aguda relacionada à doença ou trauma, episódios recorrentes de dor (como ocorre, por exemplo, na cefaleia, epigastralgia etc.), dor de membro não relacionada à doença, ou dor crônica devido à lesão, doença, fatores psicológicos, ou mesmo de etiologia desconhecida. A prevalência de certos tipos de dor é diferente em adultos e crianças. De forma geral, as síndromes de dor recorrentes (dor abdominal, dor de cabeça, dor fantasma ou dor de crescimento) são problemas mais comuns para as crianças⁴. O fato de crianças em fase não verbal e/ou com deficiência cognitiva não conseguirem expressar sua dor torna difícil seu reconhecimento, um dos motivos pelos quais a dor na criança é subdiagnosticada e o tratamento inadequado⁵. Além disso, há poucos estudos de qualidade sobre a natureza, etiologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento das principais causas de DN na população pediátrica, já que a maior parte da literatura disponível atualmente consiste de relatos de casos clínicos ou de estudo de pequenas séries, sem grupo controle e com curto período de acompanhamento⁶.

Embora a semiologia da DN na infância possa ser comparável à do adulto, sua etiologia muitas vezes é diferente, com o agravante de que as opções terapêuticas são mais limitadas inclusive pela falta de estudos envolvendo a população pediátrica⁵. Outra dificuldade no diagnóstico da DN na população pediátrica é a falta de questionários de triagem e instrumentos validados para esta população. Neste contexto, aconselha-se a utilização da escala de faces de Wong-Baker, válida para crianças a partir dos 3 anos de idade⁵. A dor deve ser registrada como 5º sinal vital, sempre de forma sistemática, e a escolha da escala a ser utilizada depende da idade e da presença ou não de comprometimento cognitivo⁷.

A DN pode ser considerada uma entidade clínica com um padrão comum de sinais e sintomas, frequentemente com manuseio semelhante independente da causa subjacente. Na DN identifica-se a coexistência de sintomas negativos, os quais refletem a perda de função do sistema somatossensorial, e de sintomas positivos, que indicam o ganho de função do sistema somatossensorial⁵. Esses sintomas podem ser classificados como sintomas espontâneos, evocados (desencadeados pela estimulação mecânica, química ou térmica como a alodínea ou a hiperalgesia), e sintomas que são mais frequentemente espontâneos, mas que também podem ser evocados como ocorre nas parestesias e disestesias⁵. Além destes sintomas, sinais motores como espasmos, distonia, fasciculações, fraqueza e atrofia muscular, e sinais disautonômicos como cianose, eritema, edema, aumento da sudorese e mau preenchimento capilar podem estar presentes na DN⁵.

1. AC Camargo Câncer Center, Departamento de Terapia Antálgica, Neurocirurgia Funcional e Cuidados Paliativos. São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Unidade de Dor e Cuidados Paliativos do Instituto da Criança. São Paulo, SP, Brasil.

3. Associação Paulista de Medicina Ama City Jaraguá, Departamento de Pneumologia Pediátrica, Campinas, SP, Brasil.

4. Santa Casa de São Paulo, Unidade de Tratamento da Dor e Cuidados Paliativos Infantil. São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Sandra Caíres Serrano.
Av. Bosque da Saúde, 546, apto 202 – Bosque da Saúde.
04142-081. São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: scserrano@uol.com.br

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

Características típicas da DN incluem a dor paroxística ou espontânea. Os descritores frequentemente usados para caracterizar a DN incluem dormência, queimação, formigamento, picada, ardor, calor, compressão, aperto, dor lancinante, choque elétrico, descarga elétrica, e sensação de frio doloroso⁵.

Segundo van Dijk et al. a dor crônica na criança é relatada em até 6% das crianças e adolescentes, mas a proporção que apresenta DN não é clara⁸. As condições associadas à DN em crianças são diferentes das encontradas em adultos, inclusive porque condições frequentemente associadas à DN em adultos têm incidência muito menor em crianças e adolescentes⁹.

Nos últimos 20 anos observou-se o maior reconhecimento de algumas condições neuropáticas em crianças, tais como a síndrome dolorosa regional complexa (SDRC) (especialmente do tipo I), dor do membro fantasma, lesões medulares, *câncer e seu tratamento*, traumas, DN pós-operatória, neuropatias autoimunes e degenerativas e anemia falciforme. Além destas condições, algumas síndromes relacionadas à DN são mais raras e características da população pediátrica, como doenças metabólicas, neuropatias tóxicas (chumbo, mercúrio), doenças mitocondriais e a eritromelalgia⁵.

A maior plasticidade neural em crianças pode ser responsável por diferenças entre a DN na criança e no adulto, e parece permitir melhor recuperação da função e consequentemente menor incidência de DN quando na vida adulta⁵.

Compreender as peculiaridades da DN na infância é um desafio. Estudos experimentais em modelos animais ajudam a compreender a relação entre a fisiopatologia da DN em função da idade. Modelos animais com lesão neurológica periférica de etiologia traumática demonstraram sensibilidade diminuída à DN quando a lesão ocorre em idade mais jovem¹⁰. A incidência de DN relacionada à lesão perinatal do plexo braquial é extremamente baixa, ao contrário da dor nociceptiva musculoesquelética ou da dor temporária de reinervação. A incidência de DN também é baixa em outras lesões traumáticas do plexo braquial em crianças mais velhas⁵. Crianças menores apresentam melhor recuperação sensitiva e têm menor probabilidade de desenvolverem DN crônica do que adultos, segundo Atherton et al¹¹.

A lesão medular em crianças é rara, mas a DN pode estar presente, e a recuperação em crianças pequenas parece ser melhor do que em idades mais avançadas⁶. A compressão tumoral pode causar lesão tecidual e do nervo levando a DN, em especial nos casos de compressão do plexo braquial ou do nervo ciático por tumores sólidos irrecorríveis^{5,6}.

Crianças com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem apresentar neuropatia periférica. Apesar da dor ter sido referida em maior número em crianças com infecção por HIV em comparação ao grupo controle, a DN não foi especificamente identificada. A incidência de dor em crianças com infecção por HIV também parece ser inferior a que acomete adultos¹².

A incidência de neuralgia pós-herpética é menos frequente em crianças do que em adultos, afetando principalmente crianças imunodeprimidas¹³.

O diabetes *mellitus* é causa comum de neuropatia periférica e DN no adulto, embora o mesmo não ocorra na criança. Alterações sensitivas, especialmente diferenças sutis nos limiares nociceptivos podem ser detectadas em crianças mesmo na ausência de sintomas de DN⁵. A neuropatia diabética dolorosa é raramente relatada antes dos 14 anos de idade¹³, mas as alterações sensitivas foram detectadas em crianças antes do início da dor¹⁴.

A DN persistente pós-operatória é descrita na população pediátrica, mas a sua incidência é desconhecida⁵. Estudo retrospectivo transversal em crianças e adolescentes conduzido por Chou, Chan e Chalkiadis¹⁵ com objetivo de determinar a prevalência da dor pós-toracotomia crônica (definida como dor persistente ou incisional recorrente por ao menos 2 meses após a toracotomia) demonstrou baixa prevalência de dor pós-toracotomia na infância e adolescência, ao contrário do que ocorre em adultos.

A dor do membro fantasma apresenta características neuropáticas que pode acometer crianças submetidas a amputação do membro em decorrência de traumas, câncer ou situações específicas. A amputação pode originar alterações sensitivas posteriormente relacionadas à sensação fantasma ou a dor do membro fantasma^{16,17}. Segundo estudo conduzido por Wilkins et al., sensações fantasma não dolorosas afetam 50 a 100% das crianças submetidas a cirurgia de amputação, e 7 a 20% das crianças com deficiência congênita do membro¹⁷. Segundo a literatura, no caso da criança estas situações parecem resolver-se mais facilmente do que no adulto^{16,17}.

A SDRC pode ocorrer na criança e geralmente caracteriza-se por DN. A SDRC tipo II surge após uma lesão nervosa periférica enquanto a SDRC tipo I nem sempre tem uma causa precipitante óbvia, apesar das manifestações clínicas de ambas serem semelhantes⁵. A SDRC em idade pediátrica tem um pico de incidência no início da adolescência e diferente do que ocorre no adulto, o membro inferior é 6 a 8 vezes mais afetado que o membro superior. O seu diagnóstico é

baseado na história clínica do paciente e no exame físico⁵.

A doença falciforme está disseminada em vários continentes, e corresponde a um grupo de doenças genéticas com manifestações sistêmicas caracterizadas por hemólise crônica e complicações agudas que podem levar ao risco de morte e graus variados de comprometimento das funções orgânicas. A doença falciforme é autossômica recessiva sendo caracterizada pela presença da hemoglobina S, que resulta da substituição da valina por ácido glutâmico na posição 6 da cadeia beta. Esta troca de aminoácidos determina profundas alterações nas propriedades físico-químicas da hemoglobina quando desoxigenada. A crise algica é a manifestação clínica mais comum da doença falciforme, podendo ocorrer a partir dos seis meses de idade e apresentar recorrência ao longo da vida, sendo a principal causa de atendimento em pronto-socorro e motivo de internações hospitalares¹⁸. O manejo da crise algica aguda no pronto-socorro baseia-se na hidratação venosa e início rápido de analgesia venosa com uso de sintomáticos e analgesia com opioide. Recomenda-se abordagem interdisciplinar para o tratamento da dor crônica da doença falciforme, combinando intervenções farmacológicas e não farmacológicas¹⁹⁻²¹.

Estima-se que a DN ocorra em 20 a 40% dos adultos com câncer²². Há múltiplas causas possíveis para DN em pacientes pediátricos com câncer. Em relação a condições neuropáticas relacionadas ao câncer e seu tratamento na população pediátrica, Bennett et al., demonstraram por meio de uma meta-análise a prevalência de mecanismos neuropáticos em pacientes entre 12 e 19 anos com câncer em 39%²². A incidência global de DN relacionada ao câncer é bem menor na criança, mas a dor no membro fantasma é mais comum em crianças que sofreram amputação em decorrência do câncer ou quimioterapia perioperatória. A neuropatia periférica ocorre em 50 a 90% dos tratados com compostos de platina, e quase a metade com alcaloides da vinca¹⁰. Em revisão retrospectiva envolvendo 498 crianças que receberam quimioterapia, 174 crianças desenvolveram neuropatia periférica relacionada ao uso de vincristina no tratamento de leucemia linfoblástica aguda²³. Vários estudos relacionam fármacos como os taxanos, compostos com platina, alcalóides da vinca e o bortezomib à DN^{5,24}. Quimioterapias como vincristina, cisplatina e paclitaxel podem causar DN que pode persistir por meses ou anos após o uso²⁵.

Diretrizes para avaliação e diagnóstico da DN foram desenvolvidas para adultos, e são frequentemente extrapoladas para crianças mais velhas e adolescentes. Contudo, crianças apresentam perfis metabólicos diferentes dos adultos, de forma que muitas das recomendações terapêuticas para os adultos não podem ser aplicadas com segurança na população pediátrica⁵.

Em 2012, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma diretriz para o controle da dor persistente em crianças. A escada analgésica até então em uso para a população infantil foi modificada em favor da abordagem de dois degraus. A publicação, que traz o título *WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses*²⁵ – Diretrizes da OMS para o gerenciamento farmacológico da dor persistente em crianças com problemas médicos refere-se a “dor persistente” como aquela de longo prazo, e a “problemas médicos” a situações específicas onde esteja ocorrendo alguma lesão tecidual e exista um papel claro para o tratamento farmacológico. O objetivo desta diretriz é fornecer recomendações baseadas em evidências para o gerenciamento da dor em crianças de zero a 10 anos que a vivenciam de forma persistente relacionada a problemas médicos, incluindo o uso de analgésicos opioides e não opioides, além de fármacos adjuvantes para o controle da dor. Esta diretriz também pode ser utilizada para adolescentes, já que a maioria das evidências coletadas e avaliadas refere-se a estudos em populações que envolvem pacientes de zero a 18 anos²⁵.

Segundo a nova diretriz, a escada de dois degraus dá preferência ao uso de menor dose de analgésico opioide forte ao invés da utilização de opioide fraco como codeína e tramadol. Esta diretriz recomenda o uso de paracetamol e do ibuprofeno como analgésicos simples para dor de intensidade leve⁸.

Embora com muito baixa qualidade de evidências, esta diretriz da OMS²⁵ ressalta que, no momento, não é possível fazer recomendações a favor ou contra o uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, anticonvulsivantes, cetamina e lidocaína para tratamento da DN em crianças. Esta recomendação baseia-se na falta de estudos com bom nível de evidência em Pediatria, embora a experiência clínica na prática diária suporte o uso destes fármacos.

A codeína apresenta sérios problemas de segurança e eficácia relacionados à variabilidade genética em sua biotransformação, o que ocorre não apenas na faixa etária pediátrica. A codeína é um pró-fármaco, ou seja, é convertida em seu metabólito ativo morfina pela enzima CYP2D6. A eficácia de um pró-fármaco depende da quantidade do metabólito ativo formado. Expressões variáveis das enzimas envolvidas na biotransformação dos pró-fármacos podem levar a dife-

renças nas taxas de conversão e da concentração plasmática do metabólito ativo de forma interindividual e interétnica. No feto, a atividade da enzima CYP2D6 é ausente ou menor do que 1% dos valores dos adultos, e aumenta conforme o crescimento. Assim, seu efeito analgésico é baixo ou ausente em recém-nascidos e em crianças pequenas. A porcentagem de metabolizadores fracos pode variar em grupos étnicos de 1 a 30%, o que resulta em ineficácia em grande número de adultos e crianças^{8,26}. Ao contrário, indivíduos que metabolizam a codeína de forma rápida e em alta proporção apresentam risco variável de toxicidade, em função da conversão rápida e descontrolada de codeína em morfina^{8,26}.

O tramadol é um agonista parcial que tem alguma ação na DN, e parte do seu efeito analgésico ocorre por inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina. Apesar de seus efeitos favoráveis no controle da dor na infância, há necessidade de mais estudos clínicos que corroborem sua eficácia e segurança nesta população^{8,26}. A morfina também pode ser usada no tratamento da DN²⁷. Crianças com câncer e DN moderada a intensa frequentemente necessitam de analgésico opioide forte. Estudos em adultos demonstram que o ensino tradicional de que a DN não responde a analgésicos opioides pode não ser verdadeiro²⁸. Em crianças a DN muitas vezes pode ser controlada com analgésicos adjuvantes ao tratamento da dor, sem necessidade de associar analgésico opioide. Em adultos a metadona pode ser útil no controle da DN em função de suas características moleculares peculiares. Embora metadona e tramadol ainda que teoricamente possam trazer benefício por meio de sua ação complementar no controle da DN e nociceptiva, não há evidências que suportem que eles sejam mais efetivos que outros opioides como a morfina, o fentanil, a hidromorfona e oxicodona²⁸.

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico e fármaco de primeira linha no tratamento da DN na criança com idade igual ou superior a 6 anos, contudo não está recomendada em crianças com idade inferior a 6 anos. A amitriptilina tem efeito sobre o sono, a ansiedade e a depressão, e sua ação analgésica resulta basicamente da inibição da recaptação da noradrenalina e da serotonina, mas outras propriedades farmacológicas podem contribuir para a analgesia como a redução da atividade simpática, o bloqueio dos canais de sódio, a atividade anticolinérgica e o antagonismo dos receptores NMDA⁵.

A gabapentina é um anticonvulsivante usado na infância que também é usado como medicação de primeira linha no tratamento da DN, embora não esteja recomendada para uso em crianças com idades menores a 6 anos. A gabapentina possui um bom perfil de segurança e tolerância. A pregabalina é semelhante à gabapentina em termos de eficácia, mas apresenta um perfil farmacocinético mais favorável, sendo usada *off-label* com bons resultados na criança⁵.

Outros fármacos como fenitoína, carbamazepina, valproato e clonazepam apresentam relatos de benefícios no tratamento da DN, mas sua utilização deve ser monitorada em função de potenciais efeitos secundários, em especial distúrbios metabólicos, hepatotoxicidade e a supressão da medula óssea⁵.

Em adultos, o uso do emplastro de lidocaína a 5% tem eficácia demonstrada na DN localizada de diversas etiologias como a neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, dor neuropática pós cirúrgica e lombalgia com componente neuropático²⁹. Relatos na literatura descrevem a utilização do emplastro de lidocaína a 5% em crianças com dor neuropática localizada, como por exemplo, na SDR, na anemia falciforme e em dor sequelar em queimados, havendo necessidade de mais estudos para estabelecer a segurança e eficácia do uso deste fármaco na população pediátrica³⁰.

CONCLUSÃO

O tratamento da DN deve ser multimodal, incluindo tratamento farmacológico, reabilitação e suporte psicológico. A reabilitação, fisioterapia, terapia ocupacional e terapias integrativas devem fazer parte do tratamento integral na criança com DN, e variam conforme as necessidades de cada criança. Tais estratégias abrangem desde terapias físicas (massagem, estimulação elétrica nervosa transcu-

tânea, posicionamento de conforto, toque), terapias comportamentais (hipnose, imagens, respiração profunda), acupressão, acupuntura e aromaterapia, até o uso de programas para *smart-phone* ou aplicativos para *tablet* que contribuem no controle de dor. Como acontece com adultos, a relação entre dor física e sofrimento psicoexistencial não pode ser ignorada na população pediátrica.

REFERÊNCIAS

1. Simons LE. Fear of pain in children and adolescents with neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Pain*. 2016;157(Suppl 1):S90-7.
2. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18): 1630-5.
4. Brown SC, Taddio A, McGrath PA. Pharmacological Considerations in Infants and Children. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F and Dickenson AH, (editors). *Pharmacology of Pain*. Seattle, IASP Press; 2010. 529-45p.
5. Toste S, Palhau LI Amorim R. Dor neuropática em idade pediátrica. *Rev Soc Portuguesa Med Fis Rehabil*. 2015;27(1):22-9.
6. Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, Lebel AA, Treede R. Neuropathic pain in children: special considerations. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(Suppl):S33-41.
7. Pasin S, Avila F, de Cavati T, Hunt A, Heldt E. Cross-cultural translation and adaptation to Brazilian Portuguese of the paediatric pain profile in children with severe cerebral palsy. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(1):120-8.
8. van Dijk A, McGrath P, Pickett W, Van Den Kerkhof EG. Pain prevalence in nine-to 13-year-old school children. *Pain Res Manag*. 2006;11(4):234-40.
9. Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain*. 2012;135(Pt2):320-44.
10. Howard RF, Walker SM, Mota PM, Fitzgerald M. The ontogeny of neuropathic pain: postnatal onset of mechanical allodynia in rat spared nerve injury (SNI) and chronic constriction injury (CCI) models. *Pain*. 2005;115(3):382-9.
11. Atherton DD, Taherzadeh O, Elliot D, Anand P. Age-dependent development of chronic neuropathic pain, allodynia and sensory recovery after upper limb nerve injury in children. *J Hand Surg Eur*. 2008;33(2):186-91.
12. Gaughan DM, Hughes MD, Seage GR 3rd, Selwyn PA, Carey VJ, Gortmaker SL, et al. The prevalence of pain in pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome as reported by participants in the Pediatric Late Outcomes Study (PACTG 219). *Pediatrics*. 2002;109(6):1144-52.
13. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain*. 2006;122(1-2):156-62.
14. Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, Krumova EK, Maier C, Hechler T, et al. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabet Med*. 2012;29(11):1425-32.
15. Chou J, Chan CW, Chalkiadis GA. Post-thoracotomy pain in children and adolescence: a retrospective cross-sectional study. *Pain Med*. 2014;15(3):452-9.
16. Howard RF, Wiener S, Walker SM. Neuropathic pain in children. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):84-9.
17. Wilkins KL, McGrath PJ, Finley GA, Katz J. Phantom limb sensations and phantom limb pain in children and adolescent amputees. *Pain*. 1998;78(1):7-12.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 64 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).
19. Steinberd MH. Sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2011;155:ITC3-1.
20. Dunlop RJ, Bennett KC. Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003350.
21. Ballas SK. Update on pain management in sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2011;35(5-6):520-9.
22. Bennett MI, Rayment C, Hjermsstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012;153(2):359-65.
23. Anghelcu DL, Faughnan LG, Jeha S, Relling MV, Hinds PS, Sandlund JT, et al. Neuropathic pain during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(7):1147-53.
24. Park H. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. *Korean J Anesthesiol*. 2014;67(1):4-7.
25. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. WHO 2012. Available from: <URL: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html> [2014 aug 30].
26. Kraychete DC, Siqueira JT, Garcia JB e Grupo de Especialistas. Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte II. Uso em crianças e idosos *Rev Dor*. 2014;15(1):65-9.
27. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD006146.
28. Friedrichsdorf SJ, Nugent AP. Management of neuropathic pain in children with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013;7(2):131-8.
29. Orellana Silva M, Yañez V, Hidalgo G, Valenzuela F, Saavedra R. 5% lidocaine medicated plaster use in children with neuropathic pain from burn sequelae. *Pain Med*. 2013;14(3):422-9.
30. Buck ML. Use of lidocaine for analgesia in children and adolescents. *Rev Ped Pharmacoth*. 2013;19(12):1-10.