



Ministério da Saúde



**FIOCRUZ - BAHIA**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS EM UM GRUPO DE  
PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME EM  
SALVADOR - BAHIA**

Dayse Cury de Almeida Oliveira

Salvador - Bahia  
2006



## DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

# **ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS EM UM GRUPO DE PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME EM SALVADOR - BAHIA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

**Autor:**

*Dayse Cury de Almeida Oliveira*

**Professor orientador:**

*Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho*

Salvador - Bahia  
2006

## Ficha Catalográfica

Oliveira, Dayse Cury de Almeida

048a Título: Alterações fundoscópicas em um grupo de portadores de Doença Falciforme em Salvador-Bahia. \_ [manuscrito] / Dayse Cury de Almeida Oliveira. - 2006.

74 f. : il. ; 30 cm.

Datilografado (fotocópia).

Dissertação (mestrado) - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública FBDC. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2006.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho, Laboratório Avançado de Saúde Pública – LASP.

1. Doença Falciforme. 2. Anemia. 3. Retinopatia

CDU 616.155.194 (813.8)



## DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

# **ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS EM UM GRUPO DE PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME EM SALVADOR - BAHIA**

Folha de Aprovação

COMISSÃO EXAMINADORA

*Profa. Dra. Marilda de Souza Gonçalves*

*Prof. Dr. Humberto de Castro Lima*

*Prof. Dr. Armênio Guimarães*

Salvador - Bahia  
2006

*"Uma árvore é conhecida por seus frutos, um homem pelas ações. Uma boa ação nunca se perde. Quem semeia gentilezas colhe amizade, quem planta afeto recolhe amor."*

*(São Basílio)*

*A Deus por ter me permitido chegar até aqui.*

*Ao meu companheiro de todas as horas, **Mauro**, minhas filhas, **Marina**  
e **Beatriz** e a toda minha família, que entendeu a importância desse  
projeto e me apoiou em todas as horas, a minha eterna gratidão.*

*À minha mãe **Sonia**, cuja memória permanece presente, me ensinou que  
com determinação e coragem podemos alcançar nossos objetivos.*

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

---

- EBMS - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;
- FBDC - Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências;
- FIOCRUZ - Bahia -Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz;
- HEMOBA - Fundação Hemocentro da Bahia;
- IBOPC - Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira.

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

---

- CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico;
- FAPESB - Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia.

## AGRADECIMENTOS

---

- Ao Prof. Dr. **Humberto de Castro Lima**, que aprendi a admirar conhecendo sua trajetória acadêmica e pelo nosso convívio, reconhecendo que o meu desenvolvimento pessoal e profissional jamais teriam sido o mesmo sem seu apoio e incentivo. Um especial reconhecimento.
- Ao Prof. Dr. **Bernardo Galvão Castro Filho**, pelos valiosos ensinamentos, incentivo e credibilidade dado a mim em todos os momentos de nossa convivência, minha gratidão pela sincera amizade e admiração que vem crescendo nessa nossa trajetória, meu eterno agradecimento.
- Á Profa. Dra. **Marilda de S. Gonçalves**, que foi um verdadeiro presente recebido em ensinamentos e durante nosso convívio, o meu agradecimento e o desejo de continuarmos prosseguindo juntos nessa caminhada.
- Ao Prof. Dr. **Armênio Guimarães**, pelo exemplo de dedicação profissional e científica que muito nos orgulha e inspira a continuarmos nossa jornada, minha admiração eterna.
- Ao Prof. **Ney Boa Sorte** que contribuiu para o desenvolvimento desse trabalho, minha admiração e gratidão, principalmente pelo alto conhecimento científico e contribuição dispensada a esse trabalho.
- Á Prof. Dra. **Maria Luiza Soliani**, pelo trabalho e incentivo dispensado para o sucesso da nossa Pós-Graduação.

- Aos **Profs. da Pós - Graduação**, que com seus conhecimentos científicos e orientação, nos ensinou a progredir e alcançar nossos objetivos.
- Às Profas. Dra **Ângela Dias Zanete** e Dra. **Isa Menezes Lyra** pela colaboração no desenvolvimento desse trabalho principalmente no encaminhamento dos pacientes, sem o qual não teria sido possível a sua realização, os meus sinceros reconhecimentos.
- Aos Colegas e **Funcionários da Hemoba**, que colaboraram para o desenvolvimento desse trabalho.
- Aos **colegas de trabalho da Fiocruz**, que formam uma verdadeira equipe, sempre presentes, apoiando nos momentos difíceis.
- À Dra. **Regina Helena de Rathsan Pinheiro** e Dra **Maria Auxiliadora de Souza Lima**, eternas companheiras nessa jornada, sempre presentes apoiando e incentivando em todas as etapas.
- À todos os colegas e **residentes do Hospital Humberto de Castro Lima**, em especial Dra. **Flávia Villas Boas** que participaram comigo dessa jornada.
- À Sra. **Nelma Costa Santos**, secretária da Fundação Bahiana Para Desenvolvimento das Ciências pela amizade, colaboração e, sobretudo incentivo nas horas difíceis, meu especial agradecimento.
- Aos **colegas da pós-graduação**, pela amizade, estímulo e incentivo constante.
- À toda família da pós-graduação, em especial as Sras.**Tereza Duarte** e **Carina Santana** que tornaram o ambiente de trabalho um local que não se deseja sair.

# SUMÁRIO

---

LISTA DE FIGURAS.....	3
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	5
RESUMO.....	6
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 A HEMOGLOBINA.....	10
2.2 A HEMOGLOBINA S.....	12
2.3 A HEMOGLOBINA C.....	16
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA DOENÇA FALCIFORME....	17
2.5 ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA DOENÇA FALCIFORME.....	20
3. OBJETIVOS.....	33
3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	33
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	33
4. JUSTIFICATIVA.....	34
5. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉDOTOS.....	37
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	37
5.2 AMOSTRAGEM E CÁLCULO AMOSTRAL.....	37
5.3 ANÁLISES LABORATORIAIS.....	38
5.4 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA.....	39

5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
6.	RESULTADOS.....	42
6.1	DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS.....	42
6.2	DADOS OFTALMOLÓGICOS.....	44
7.	DISCUSSÃO.....	51
8.	CONCLUSÕES.....	57
9.	SUMMARY.....	58
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
	ANEXOS.....	68

## LISTA DE FIGURAS

---

- Figura 1.** Diagrama da evolução da hemorragia retiniana. ....27
- Figura 2.** TORTUOSIDADE VASCULAR – Presença de tortuosidade em vasos retinianos. . ....45
- Figura 3.** “BLACK SUN BURST” - lesão hiperpigmentada observada na periferia retiniana. . ....46
- Figura 4.** ESTRIAS ANGIÓIDES - Presença de rachaduras na membrana de Bruch. ....47
- Figura 5.** Oclusões arteriolares na periferia da Retina - *Shunts* Artério – Venosos. ....48
- Figura 6** “SEA FANS” - Proliferação neovascular. ....48
- Figura 7.** Porcentagem de pacientes com retinoptia proliferativa nos estágios de 1 a 5, de acordo com a idade. ....50
- Figura 8.** Porcentagem de pacientes com retinoptia proliferativa estágio 3 a 5, de acordo com a idade. ....50

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1.</b>	Conjunto de dados antropométricos e clínicos .....	42
<b>Tabela 2.</b>	Presença de alterações retinianas segundo o tipo de hemoglobinopatia, estratificado por faixa etária. ....	44
<b>Tabela 3.</b>	Alterações retinianas não-proliferativas, em número de olhos, estratificadas por tipo de hemoglobinopatia.....	45
<b>Tabela 4.</b>	Distribuição de frequência de retinopatia Proliferativa, segundo o tipo de alteração da hemoglobina estratificada por idade.....	49
<b>Tabela 5.</b>	Prevalência de alterações proliferativas em retina (número de olhos) segundo o estágio e o tipo de hemoglobinopatia. ....	49

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

<b>AS</b>	Heterozigoto para hemoglobina S
<b>EBMSP</b>	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
<b>FBDC</b>	Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências
<b>FIOCRUZ</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>CPqGM</b>	Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HEMOBA</b>	Hemocentro da Bahia
<b>IBOPC</b>	Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira
<b>RFP</b>	Retinopatia falciforme proliferativa
<b>SF</b>	Sea Fans
<b>SC</b>	Heterozigoto duplo para as hemoglobinas S e C
<b>SS</b>	Homozigoto para a hemoglobina S

## RESUMO

---

A doença falciforme é uma das doenças hereditárias de maior prevalência mundial, principalmente nos países africanos. No Brasil, a hemoglobina S possui distribuição variável. Na Bahia, estado cuja capital é Salvador, existe uma população constituída de 80% de afro descendentes e freqüências de HbS em torno de 6,5 e 14,9%. Apesar da freqüência elevada de hemoglobina S e conseqüentemente de doença falciforme, nenhum estudo até o momento foi realizado nessa cidade, além de poucos estudos feitos no Brasil. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi investigar as alterações fundoscópicas em pacientes portadores de doença falciforme dos tipos SS e SC em uma região de conhecida ancestralidade africana, como a cidade de Salvador.

O quadro clínico da doença falciforme caracteriza-se por anemia hemolítica crônica, complicada por fenômenos vasos-oclusivos acompanhados de dor e infartos teciduais em diversos órgãos, incluindo o olho. As alterações oftalmológicas podem ocorrer em qualquer uma das estruturas oculares vascularizadas podendo resultar em perda visual parcial ou total, e são largamente atribuídas aos eventos vaso - oclusivos.

Foram estudados 146 pacientes (292 olhos) com diagnóstico de doença falciforme, no Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção à Cegueira (IBOPC) em Salvador – Ba, sendo 90 (61,6%) do tipo SS e 56 (38,4%) do tipo SC. Foi observada retinopatia proliferativa em sete pacientes (7,7%) no tipo SS e em nove (16,6%) no tipo SC. As lesões não proliferativas mais freqüentes foram o aumento da tortuosidade vascular e “black sun burst”. A prevalência da patologia retiniana em ambos os grupos foi mínima em pacientes com menos de 10 anos, aumentando em freqüência e gravidade a partir dos 21 anos.

Os resultados obtidos neste estudo enfatizam a necessidade do acompanhamento oftalmológico constante desde o diagnóstico da patologia, tendo em vista que lesões mais avançadas descritas na retinopatia da

doença falciforme poderiam ter sua progressão evitada se detectadas quando tratadas precocemente.

**Palavras-chave:** 1. Doença falciforme; 2. Retinopatia

# INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são grupos de doenças hereditárias caracterizadas pela formação anormal de hemoglobina (Hb). As alterações podem ser quantitativas, onde ocorre a redução ou ausência na síntese de cadeia da globina, sendo denominada talassemias, ou qualitativas, quando ocorre alteração na estrutura dessas cadeias. Neste último grupo está a Hb variante do tipo S que se polimeriza em condição de hipóxia, modificando a forma dos eritrócitos que passam a apresentar aspecto alongado semelhante a uma forma de foice. O processo de falcização tem como consequência uma gama de manifestações clínicas, incluindo anemia hemolítica e fenômenos vaso-oclusivos (STEINBERG, 2001).

Entre as hemoglobinopatias S ou doenças falciformes, estão os indivíduos homocigotos (SS) ou portadores de heterocigose dupla, como os indivíduos SC (STEINBERG, 2001).

Dentre as formas da doença falciforme, os pacientes do tipo SS apresentam quadro clínico sistêmico mais grave que os portadores da hemoglobinopatia do tipo SC. Por outro lado, os efeitos oclusivos oculares são mais predominantes no SC. Em nenhum local do organismo essas observações são tão bem observadas como no olho, especialmente no fundo do olho (GOLDBERG, 1971 a, b; CONDON & SERJEANT, 1972 a).

A complicação ocular mais comum nessas hemoglobinopatias é a retinopatia, podendo haver extensas áreas de oclusão vascular com perda progressiva de vascularização periférica. A retinopatia resulta da estase e oclusão de pequenos vasos retinianos na sua periferia e pode ser classificada em proliferativa e não proliferativa (STEINBERG, 2001).

## REVISÃO DA LITERATURA

---

### 2.1 A HEMOGLOBINA

A natureza da mistura do oxigênio ao sangue tornou-se um assunto de grande interesse, principalmente, a partir do século XIX. Em 1862, FELIX HOPPE foi o primeiro pesquisador a usar o termo "hemoglobina" para descrever o pigmento vermelho do sangue (BUNN & FORGET, 1986).

Em 1912, KUSTER estabeleceu a estrutura do grupo heme da hemoglobina, que foi sintetizado por Hans Fischer diversos anos depois (BUNN & FORGET, 1986).

Em 1956, INGRAM separou os peptídeos constituintes da molécula da hemoglobina após a hidrólise da globina pela tripsina e obteve forte sugestão de que esta consistia de duas metades idênticas. Mais tarde, reexaminando cuidadosamente a seqüência N-terminal da hemoglobina humana, RHINESMITH et al. (1957) evidenciaram que a hemoglobina é

composta por um tetrâmero de dois pares de cadeias polipeptídicas, cada uma ligada ao grupo heme designadas como  $\alpha$  (Alfa) e  $\beta$  (Beta),  $\gamma$  (gama),  $\delta$  (delta),  $\epsilon$  (epsilon) e  $\zeta$  (zeta); de acordo com o tipo de hemoglobinopatia. Na década de 60, com o advento de métodos novos para determinação de estruturas protéicas, importantes avanços foram obtidos no conhecimento detalhado da estrutura da hemoglobina. Em primeiro lugar tornou-se conhecida a seqüência dos aminoácidos primários constituintes das subunidades das hemoglobinas humana e animal, além da estrutura tridimensional da oxemoglobina e da desoxemoglobina. A partir desses estudos tornou-se possível a descrição, com segurança, da estrutura das cadeias da hemoglobina (BUNN& FORGET, 1986).

As hemoglobinas humanas são genericamente constituídas de duas cadeias ou subunidades do tipo  $\alpha$  e duas cadeias do tipo não- $\alpha$ . As globinas pertencentes ao grupo  $\alpha$  incluem as cadeias  $\alpha$  e zeta ( $\zeta$ ), ao passo que aquelas pertencentes ao grupo não- $\alpha$  incluem as cadeias  $\beta$  (beta),  $\gamma$  (gama),  $\delta$  (delta) e  $\epsilon$  (epsilon) (RAMALHO, 1986).

O heme é um complexo formado por um átomo de ferro ( $Fe^{++}$ ), situado no interior de uma estrutura porfirínica, a protoporfirina IX, que o mantém no estado ferroso e lhe dá a cor vermelha característica (NAOUM, 1987).

Com a acumulação gradual das informações sobre a estrutura da hemoglobina, houve grande avanço nos estudos relacionados à sua

função no transporte de oxigênio, do dióxido de carbono e ao seu mecanismo de ação molecular. Desse modo, ficou determinado que a principal função da hemoglobina esteja associada ao transporte de oxigênio para os tecidos e conseqüentemente a manutenção da homeostase orgânica (BUNN & FORGET, 1986).

Os avanços nas técnicas de biologia molecular contribuíram decisivamente para o entendimento preciso da estrutura e arranjo cromossômico dos genes da globina humana. Com isso foi possível conhecer-se sua estrutura fina, a organização cromossômica dos seus genes, bem como a seqüência de bases encontradas (LAWER et al.,1980).

Hoje se sabe que os genes responsáveis pela síntese das globinas do tipo  $\alpha$  estão localizados no braço curto do cromossomo 16, e que os genes responsáveis pela síntese das globinas do tipo não  $\alpha$  localizam-se no braço curto do cromossomo 11, sempre na ordem em que são expressos. Desta forma, no indivíduo adulto normal, existe o predomínio da hemoglobina A, ( $\alpha_2 \beta_2$ ) presente em concentrações que variam entre 96-98%; presença de H6 A2 ( $\alpha_2 \gamma_2$ ) em concentrações entre 1,5-3,5% e traços de hemoglobina fetal, que não ultrapassam o limite de 2% (STEINBERG, 2001).

## **2.2 A HEMOGLOBINA S**

As hemoglobinopatias constituem um grupo de doenças genéticas, caracterizadas por alterações da porção protéica da molécula de

hemoglobina, sendo classificadas como estruturais e de síntese. As alterações estruturais incluem mutações que envolvem substituição, deleção e inserção de um ou mais nucleotídeos nos genes das globinas, dando origem a cadeias polipeptídicas diferentes das normalmente encontradas. As alterações de síntese da hemoglobina, denominadas talassemias, envolvem a redução ou ausência de síntese de um ou mais tipos de cadeias polipeptídicas, dependendo da formação de um RNAm alterado e do tipo do gene envolvido (BUNN, 1994; BUNN, 1997; WEATHERALL & PROVAN, 2000).

A grande maioria das variantes estruturais da hemoglobina é consequência de mutações pontuais que podem ocorrer nos codons dos genes da globina, resultando na substituição de um único aminoácido. Entre as variantes estruturais mais freqüentemente descritas, estão as hemoglobinas S, C, D e E (NAGEL et al., 1979; CHARACHE, 1990).

A hemoglobina S (HbS) é decorrente de uma mutação pontual (**GAG**→**G**T**G**) no sexto códon do gene da globina  $\beta$ , conduzindo à substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição da cadeia polipeptídica beta (STEINBERG, 1995). A HbS pode polimerizar-se em tensões diminuídas de oxigênio, formando estruturas filamentosas (polímeros de HbS deoxigenada) que se depositam nas hemácias, modificando sua forma e tornando-as falciformes. O fenômeno de falcização pode ser revertido quando níveis elevados de oxigênio são novamente atingidos, sendo que falcizações sucessivas alteram a estrutura da membrana da hemácia, favorecendo a formação de células

irreversivelmente falcizadas (SMITH et al., 1981; ANTONARAKIS et al., 1984; EMBURY, 1995; CHANG et al., 1997).

Os indivíduos heterozigotos para a hemoglobina S (AS) possuem hemácias com aproximadamente 20 a 45% da hemoglobina variante e são assintomáticos; os homozigotos (SS) possuem a anemia falciforme, com hemácias contendo 80% ou mais de HbS, sendo portadores de anemia hemolítica grave, acompanhada por manifestações clínicas variáveis (SMITH et al., 1981; EMBURY, 1995; CHANG et al., 1997; WEATHERALL & PROVAN, 2000).

A hemoglobina S possui freqüência elevada na África, principalmente na região Centro-Occidental, Atlântico-Occidental e Sul. O gene  $\beta^S$  apresenta freqüência entre 0,12 a 0,14 no Congo e Zaire e de 0,08 a 0,10 no Senegal. A hemoglobina S também é encontrada em países do Mediterrâneo, incluindo a Itália e Grécia, bem como na Arábia Saudita, Kuwait e Índia. Nos Estados Unidos da América e América Latina, aproximadamente 8% da população negra é portadora da HbS, estimando-se o nascimento de 1 / 625 crianças com anemia falciforme nos Estados Unidos (WANG & LUKENS, 1998).

O gene  $\beta^S$  apresenta distribuição heterogênea entre os diferentes estados brasileiros, variando de acordo com a região estudada. RAMALHO, (1986) descreveu a freqüência de 6,6% de heterozigotos para HbS (AS) na população negra do estado de São Paulo (Sudeste do Brasil); mais

recentemente, BRANDELISE et al. (2004) descreveram a prevalência de 0,02% para a doença falciforme (SS e SC) durante o programa de triagem neonatal realizado em Campinas, envolvendo 281.884 recém-nascidos.

Em Porto Alegre, região Sul do Brasil, DAUDT et al., (2002) encontraram 1,2% do gene S entre recém-nascidos; em Caxias do Sul, foi descrita a frequência de 0,09% para os heterozigotos AS entre doadores de sangue de descendência italiana (LISOT & SILLA, 2004). No estado de Minas Gerais, o programa de triagem neonatal detectou um caso de doença falciforme para cada 1591 nascimentos (SERJEANT, 2000).

Na região Nordeste, BANDEIRA et al. (1999) encontraram a frequência de 5,1% para os heterozigotos AS e a prevalência de 0,2% para a doença falciforme no estado de Pernambuco; em Natal, Rio Grande do Norte, ARAÚJO et al. (2004) encontraram 1,5% de recém-nascidos heterozigotos AS e 0,05% de portadores de anemia falciforme. O estado da Bahia apresenta a maior frequência brasileira para a HbS, tendo sido encontrado 7,4% do genótipo AS em 1.200 crianças em idade escolar AZEVEDO et al. (1980), variando de acordo com o grupo populacional estudado; recentemente, ADORNO et al. (2005), descreveram a frequência de 9,8% para heterozigotos AS e a prevalência de 0,9% para heterozigotos duplos SC e 0,2% para portadores de anemia falciforme (SS) em recém-nascidos de uma maternidade pública da cidade de Salvador-BA.

A primeira descrição clínica da anemia falciforme foi publicada por um cardiologista chamado HERRICK em 1910. Ele descreveu hemácias com formato peculiar num paciente com anemia grave, artrite e dor abdominal. Esses eritrócitos eram alongados, falciformes ou em forma de crescente. Após essa descrição clínica inicial, a doença falciforme foi considerada uma hemopatia cuja alteração básica localiza-se dentro da hemácia. HANN & GILLESPIE (1927), demonstraram que a transformação da hemácia normal em drepanócito ocorria com a queda da tensão de oxigênio. Em 1923, TALIAFERRO & HUCK estabeleceram que a doença falciforme fosse à expressão homozigótica de um gene. PAULING et al. (1949) demonstraram que toda a hemoglobina dos pacientes com anemia falciforme apresentava pouca migração eletroforética. Este exame, realizado nos portadores são mostrava hemoglobina normal e anormal. INGRAN (1957) elucidou a composição química da recém descoberta hemoglobina S (HbS) através da cromatografia e eletroforese.

### **2.3 A HEMOGLOBINA C**

Outras hemoglobinas foram descobertas posteriormente, dentre elas a hemoglobina C (HbC). A hemoglobina C é a segunda Hb variante de maior frequência no Brasil e no mundo, sendo decorrente da mutação pontual no sexto códon (GAG → AAG) do gene da globina beta, conduzindo a substituição do ácido Glutâmico → Lisina na sexta posição da cadeia da globina  $\beta$ , podendo apresentar-se na forma homozigótica (CC) ou heterozigótica (AC, SC, HbC-talassemia), entre outras associações. Desse

modo a Hb-C encurta a sobrevivência da hemácia, devido à formação de cristais de variadas formas (tetragonal, hexagonal, plana) com baixa refringência, diferindo da cristalização ocorrida na presença da Hb-S, podendo conduzir ao aumento da viscosidade sanguínea (Steinberg et al., 2001).

Indivíduos heterozigotos para a hemoglobina C apresentam até 50% dessa hemoglobina variante e apresentam comumente hemácias em alvo no sangue periférico, sem características clínicas importantes. Os homozigotos CC apresentam quase 100% de hemoglobina C, com anemia com clínica intermediária. A heterozigose dupla SC é considerada como doença falciforme, sendo que os seus portadores apresentam características clínicas menos graves que os portadores de anemia falciforme (Steinberg et al., 2001).

## **2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA DOENÇA FALCIFORME**

Os achados clínicos e sintomas associados a HbS podem ser claramente explicados com base na falcização intravascular, resultando em hemólise, estase do fluxo sanguíneo e microinfartos dos tecidos. Essas alterações podem associar-se a dor, disfunções e falências de órgãos. Com isso, órgãos como o coração, pulmões, cérebro, sistema articular e olhos, dentre outros, podem apresentar complicações em diversos graus de intensidade (EMBURY, 1995). No coração, pode ocorrer desde uma insuficiência cardíaca até a isquemia miocárdica. Aqueles pacientes que recebem transfusões inadequadas podem apresentar sobrecarga de ferro

sérico, levando a hemossiderose cardíaca, o que altera a contratilidade da musculatura cardíaca. (BALFOURT et al., 1984).

As complicações pulmonares ocorrem principalmente por vaso-oclusão e infecção (BAREET & CONNOR, 1971). Cerca de 30% dos pacientes com anemia falciforme apresentam a síndrome torácica aguda que se caracteriza por queda na tensão arterial de oxigênio causada por insuficiência pulmonar (CHARACHE et al., 1984; PONCZ et al., 1985).

Complicações neurológicas são relatadas em cerca de 25% dos pacientes com anemia falciforme (POWAR et al. 1978; SAMAIK et al., 1982). Diversos outros sintomas neurológicos podem ser observados, entre eles podemos descrever o coma, as convulsões, as cefaléias, a amaurose permanente ou temporária, as paralisias de nervos cranianos e a parestesia de extremidades (EMBURY, 1995).

O excesso de bilirrubina proveniente da hemólise das hemácias resulta na formação de cálculos, podendo levar a disfunção hepática (SERJEANT et al., 1985).

O aparelho geniturinário é particularmente vulnerável a complicações na anemia falciforme. Os rins são bastante afetados nas situações de hipóxia, acidose e hipertonicidade (STRAUSS. et al., 1986; ALLON. et al., 1990).

O priapismo ocorre devido à congestão dos corpos cavernosos por células falcizadas, impedindo o esvaziamento do sangue do pênis e

desencadeando crises dolorosas. Episódios repetidos de priapismo podem levar a impotência (EMOND et al., 1980).

A obstrução da cadeia microvascular terminal na maioria dos ossos longos é a complicação óssea mais freqüente, podendo resultar em considerável morbidade, com seqüelas permanentes (LEE et al., 1981; HAWKER et al., 1982).

A obstrução vascular da retina seguida de neovascularização com aneurismas arteriovenosos pode resultar eventualmente em hemorragia, descolamento de retina e cegueira, compreendendo as complicações oculares mais freqüentes nas hemoglobinopatias, principalmente na anemia falciforme e nos indivíduos SC (CONDON & SERJEANT, 1972 a; FRIBERG et al., 1986).

Os pacientes portadores de anemia falciforme e outras doenças falciformes como a hemoglobinopatia SC e a talassemia S $\beta$ , podem ser acometidos por vários tipos de crises, sendo as mais freqüentes as crises de vaso-oclusão, megaloblástica, aplástica, de seqüestro e hemolíticas. As crises de vaso-oclusão são as mais comuns, variando de episódios quase diários a menos de um por ano, sendo caracterizadas pela obstrução de vasos sangüíneos pelas células falciformes, podendo afetar todos os sistemas e tecidos do organismo (BEUTLER, 1995; SERJEANT, 1972).

## 2.5 ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA DOENÇA FALCIFORME

Alterações oftalmológicas na anemia falciforme foram descritas pela primeira vez em 1930 por COOK. Em 1954, HENRY & CHAPMAN confirmaram as descobertas de COOK, após reconhecerem a existência da retinopatia proliferativa em pacientes portadores de doença falciforme. A retinopatia foi também bem caracterizada e associada ao genótipo SC (HANNOM, 1956; GOODMAN et al. ,1957; LIEB et al., 1959). Em 1971, GOLDBERG propôs a primeira classificação das manifestações da forma isquêmica, na qual procurou correlacionar os estágios da retinopatia proliferativa com o seu aparecimento, baseado em dados clínicos obtidos através de mapeamento de retina e angiofluoresceinografia.

As alterações oftalmoscópicas presentes na doença falciforme, assim como as manifestações da doença em todo o organismo, são largamente atribuídas aos eventos vaso - oclusivos. Embora as manifestações oculares da doença falciforme no segmento posterior, objetos de nosso estudo, sejam mais importantes, alterações no segmento anterior também podem ocorrer, tais como o sinal da conjuntiva, atrofia e neovascularização da íris e hifema. (PATON, 1962; GALINOS et al., 1973; GOLDBERG & TSO, 1978; GOLDBERG, 1979).

O sinal da conjuntiva se caracteriza por anormalidades na conjuntiva bulbar, provenientes de processo vaso – oclusivo, podendo ocorrer em outras patologias, como: AIDS, leucemia mielóide crônica e

outras doenças vaso – oclusivas (PATON, 1962). A atrofia da íris são oclusões de vasos iridianos que podem ocorrer em grau de extensão variada e estão associadas à irregularidade pupilar (GALINOS et al., 1973). A neovascularização da íris pode se desenvolver em olhos com descolamento de retina e em raros casos de glaucoma neovascular secundário (GOLDBERG & TSO, 1978). Hifema é a presença de sangue em câmara anterior, geralmente associada à cirurgia e trauma do segmento anterior. Essas manifestações geralmente não são patognomônicas, podendo ocorrer em outras patologias (GOLDBERG, 1979).

Dentre as formas da doença falciforme, os pacientes do grupo SS apresentam quadro clínico mais grave que os do grupo SC, embora as alterações fundoscópicas da anemia falciforme ocorram mais gravemente nos pacientes SC, a exata razão disto ainda não está clara. Existe a hipótese que a anemia da forma SS serve como efeito protetor contra eventos vasos - oclusivos no olho, devido à redução da viscosidade sanguínea (REPAPORT, 1987). As alterações oftalmológicas da doença falciforme são bem conhecidas e são predominantes no genótipo SC. As alterações vasculares vítreo - retínicas são de evolução lenta e, muitas vezes benigna (BONANOMI et al., 2000; HANNON, 1956).

As alterações fundoscópicas são caracterizadas como não proliferativa e proliferativa, segundo a classificação de Goldberg (GOLDBERG, 1965; GONÇALVES et al., 1990; BONANOMI et al., 2000). Dentre as não proliferativas temos o sinal do disco (GOLDBAUM et al., 1978), a

tortuosidade vascular (WELCH & GOLDBERG, 1966), estrias angioides (CONDON & SERJEANT, 1976), membrana epiretimiana (CARNEY & JAMPOL, 1987), oclusão da artéria central da retina (CONDON & SERJEANT, 1972 a, b), oclusão macular (MERRITT et PANTELL; 1982; RYAN, 1974), oclusão de veia central da retina (COHEN et al, 1986), hemorragia retiniana tipo "Salmom patches" (GOLDBERG, 1976), pontos iridescentes (ROMAHANANDA et al., 1973) e "Black sunburst" (GAGLIANO & GOLDBERG, 1989; ROMAHANANDA et al., 1973; GOLDBERG, 1976).

O sinal do disco se caracteriza por pequenos pontos vermelhos, escuros e segmentados. Esta anomalia é considerada uma estagnação temporária de eritrócitos na circulação da papila, e sendo encontrada em 11% dos pacientes com hemoglobinopatias, com maior incidência em homozigotos (29%) (GOLDBAUM et al., 1978). CLARCKSON (1992), examinando 150 pacientes com doença falciforme, encontrou sinal do disco em 12% nos pacientes SS e nenhum achado nos pacientes SC.

A dilatação e tortuosidade vascular foram encontradas na frequência de 47% entre os portadores de anemia falciforme e 32% entre os SC (WELCH & GOLDBERG, 1966). Esse sinal é inespecífico, sem valor diagnóstico ou patológico (GOLDBERG, 1971a). CLARCKSON (1992) encontrou essas alterações em 14% dos pacientes SS e 3,4% dos pacientes SC.

Estrias angióides associadas à anemia falciforme ocorrem em uma prevalência menor que 6%, sendo mais comuns em pacientes homocigotos SS. A sua presença tem sido correlacionada com a faixa etária, podendo chegar à frequência de 2% em pacientes com menos de 40 anos e 22% em pacientes acima dos 40 anos (CONDON & SERJEANT, 1976). O estudo anátomopatológico do olho demonstrou presença de cálcio na membrana de Bruch desses pacientes. Esta membrana fina, cronicamente calcificada, torna-se friável, como uma casca de ovo, podendo pequenos traumas, como o ato de esfregar os olhos, produzir rachadura na membrana de Bruch com formação de estrias visíveis ao exame do fundo de olho. A incidência deste achado em populações não selecionadas de indivíduos falciformes é de 1 a 2%. (CLARKSON & ALTMAN, 1988). CLARCKSON (1992), examinando 150 pacientes com doença falciforme, encontrou estrias angióides em 1,8% entre os SS e nenhum achado entre os SC.

A neovascularização periférica pode estimular a formação de membrana epirretiniana por transudação de plasma e eritrócitos para o vítreo, desagregando o córtex vítreo e induzindo descolamento do vítreo posterior. O tratamento efetivo da neovascularização diminui o risco de desenvolvimento da membrana em 30% dos casos e a diminuição progressiva da visão com metamorfopsia foi descrita em 32% (MORIARTY et al., 1987). A membrana epirretiniana é mais frequente em olho com neovascularização retiniana, roturas retinianas e hemorragias vítreas tratadas com laser ou cirurgia (CARNEY & JAMPOL, 1987).

A presença de oclusão da artéria central da retina é rara, quando ocorre é geralmente associada a fatores que influenciam a homeostase como um todo. Foi descrita em associação com vôo, especialmente em cabines não pressurizadas, gravidez, terapia hiperosmótica para glaucoma, glaucoma neovascular, injeção retrobulbar, trauma contuso, desidratação e febre (SORR & GOLDBERG, 1975; KLEIN et al., 1982). Esse tipo de oclusão da retina ocorre mais freqüentemente em pacientes jovens e entre os homozigotos SS. Pode causar diminuição da visão transitória ou permanente e pode ocorrer simultaneamente nos dois olhos (CONDON & SERJEANT, 1972 a).

A oclusão de veia central da retina é rara em pacientes portadores de doença falciforme, sendo que pacientes homozigotos com história de oclusão de ramo venoso, geralmente apresentavam hipertensão arterial sistêmica. A anemia e a baixa pressão arterial nestes pacientes podem ser consideradas como fatores de proteção contra as oclusões venosas (COHEN et al., 1986).

A maculopatia falciforme ocorre como conseqüência de alterações crônicas na rede dos vasos da mácula. Afeta mais os homozigotos e foram observadas em 10 a 40% dos pacientes (RYAN, 1974; MERRIT & PANTELL, 1982). As oclusões são mais freqüentes na rede capilar perifoveolar e os achados incluem microaneurismas, dilatação arteriolar, alça vasculares e zonas vasculares e avasculares patológicas. Com a realização do exame de angiofloresceinografia, investigadores acharam zona foveal avascular mais

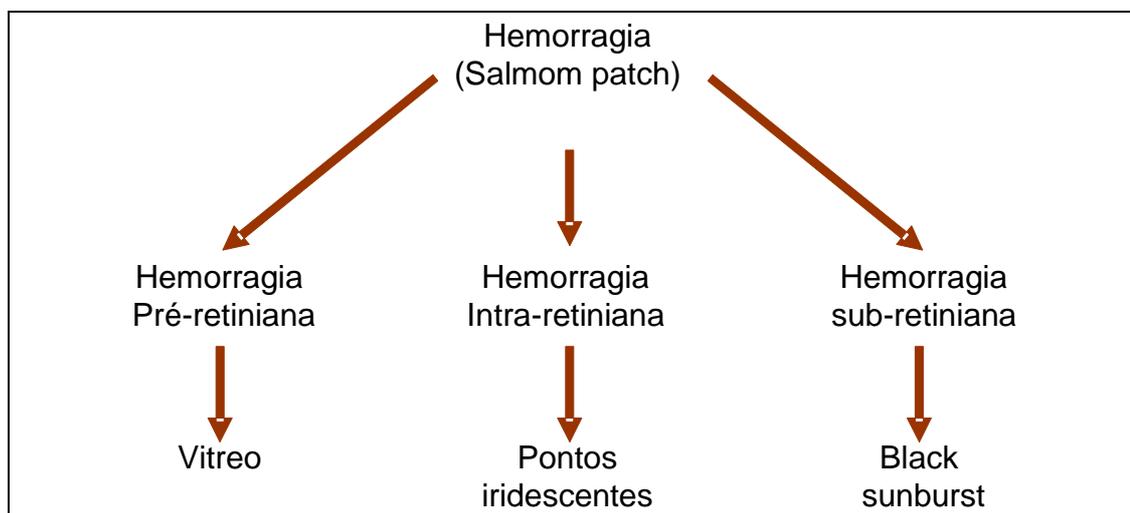
larga em olhos com maculopatia falciforme em relação a olhos normais. Esses achados podem ser transitórios e a mácula pode estar normal em um subsequente exame de angiofloresceinografia (GOLDBAUM, 1978; JAMPOL, 1983). Raramente ocorre oclusão de arteríola maior e quando acontece, forma-se uma zona de retina fina com reflexo anormal, sinal de depressão retiniana (JAMPOL, 1983). A acuidade visual nesses pacientes frequentemente é normal, apesar do aumento da zona avascular da fóvea e da maculopatia falciforme (LEE et al., 1987).

As hemorragias na retina de pacientes com anemia falciforme são chamadas de "salmom patches" por causa da sua coloração rosa salmão. As hemorragias são provavelmente resultantes da oclusão arteriolar da retina (WELCH & GOLDBERG, 1966). Essas hemorragias retinianas com aproximadamente um diâmetro papilar, arredondadas ou ovuladas, podem ser observadas na periferia retiniana e serem ocasionadas por oclusão de uma arteríola de tamanho intermediário devido à ocorrência de necrose isquêmica na parede vascular. Inicialmente são vermelhos brilhantes, porém após alguns dias adquirem a cor vermelha - alaranjada, origem do nome 'salmon patch' (GOLDBERG, 1976). BONANOMI et al., (1988) em estudo realizado em São Paulo com 63 pacientes, encontraram "salmom patches" em 1,2% dos SS e 13,6% dos SC. CLARCKSON (1992), examinando 150 pacientes com doença falciforme, encontrou esse achado em 2,8% nos pacientes SS e 17% nos SC.

Na maioria dos casos, as hemorragias cursam assintomáticas e se situam na retina sensorial e nela ficam confinadas, porém em alguns casos, as hemorragias podem passar através da membrana limitante interna para o vítreo ou ainda para o espaço sub-retiniano (ROMAHANANDA et al., 1973). A resolução acontece em dias ou semanas e o seu resultado depende da área de localização da hemorragia. Essa alteração pode desaparecer totalmente ficando uma área focal atrófica com pigmentação diferente, evoluir para a formação granular com corpúsculos refratáveis em área pequena de retinosquise, correspondendo ao exame histopatológico a macrófagos e substâncias decorrentes da degradação da hemoglobina (pontos iridescentes). Também pode evoluir para a formação de lesões semelhantes a uma cicatriz de coriorretinite chamada de "black sunburst", devido à migração, hiperplasia e hipertrofia do epitélio pigmentar retiniano, estimulado pela hemorragia no espaço sub-retiniano (GOLDBERG, 1976; ROMAHANANDA et al., 1973; GAGLIANO & GOLDBERG, 1989). Essas lesões são geralmente do tamanho de meio disco óptico, mas podem chegar até o diâmetro de dois discos ópticos, e apresentam bordas especulares (WELCH & GOLDBERG, 1966).

BONANOMI et al. (1988) encontraram pontos iridescentes em 14,6% dos pacientes SS e 25% dos pacientes SC e "black sunburst" em 18,3% dos SS e 41% dos SC. CLARCKSON (1992) observou pontos iridescentes em 3,7% dos pacientes SS e 28% nos pacientes SC. e "black sunburst" em 29% dos SS e 62% dos SC. CONDON & SERJEANT (1972 a, b)

analisando 146 pacientes na Jamaica, encontraram 13% dos SS e 33% dos SC com pontos iridescentes e, 33% dos SS e 47% dos SC com "black sunburst".



**Figura 1.** Diagrama da evolução da hemorragia retiniana. Adaptado de Jacó Lavinsky et al, 2002.

A área mais susceptível de oclusão dos capilares retinianos na retinopatia por células falciformes encontra-se na periferia retiniana temporal, 1 mm da ora serrata, semelhante á ocorrida ao redor da zona avascular foveal. Ocorrem oclusões capilares, algumas permanentes e outras com repetidas recanalizações, com conseqüente formação de anastomoses arteríolo-venulares devido à não formação de circulação colateral pela escassez de capilares na região (GALINOS et al.,1975). A angiografia fluoresceínica constitui-se no melhor método de identificação e documentação dessas alterações periféricas (ASDOURIAN & GOLDBERG, 1979).

As oclusões vasculares ocorrem mais precocemente em pacientes portadores de anemia falciforme (SS), embora sejam mais freqüentes e mais graves nos pacientes com doença SC (TALBOT et al., 1988; TALBOT et al., 1982).

As lesões proliferativas são menos comuns na anemia falciforme do que na doença falciforme SC. Estão presentes de um a dois terços dos adultos com doença SC e relacionados com a idade (STEINBERG, 2001).

A retinopatia proliferativa na doença falciforme SC pode ser uma expressão da benignidade desse genótipo. Observou-se que pacientes com anemia falciforme em uso de hidroxiuréia apresentam alterações proliferativas semelhantes aos pacientes portadores da doença SC, concluindo-se que a melhora da competência circulatória nos indivíduos SS permite o desenvolvimento mais tardio das lesões proliferativas. Na anemia falciforme, os vasos periféricos são ocluídos mais precocemente no curso da doença, tornando - se mais raro o desenvolvimento de dano vascular e lesões proliferativas (STEIMBERG, 2001).

Pacientes com doença falciforme SC têm um quadro clínico mais brando e problemas de vaso – oclusão mais intensa. Em estudo realizado em 90 pacientes jamaicanos com doença SC, SERJEANT et al. (1973) encontraram alterações patológicas similares entre os grupos SS e SC e observaram que as alterações retinianas vasculares eram mais graves no grupo SC, especulando que esses fatores se devem a concentração de

hemoglobina mais elevada nestes pacientes. Um conjunto de fatores como volume corpuscular médio (VCM); aumento de densidade e viscosidade sanguínea; bem como o nível diminuído de hemoglobina fetal pode explicar a prevalência elevada de retinopatia da doença falciforme SC em relação à anemia falciforme (STEINBERG, 2001).

Goldberg (1971b) realizou a primeira classificação relacionada a alterações retinianas proliferativas, correlacionou os estádios da retinopatia com a cronologia de seu aparecimento, tendo como base dados clínicos detalhados através de mapeamento de retina e angiofluoresceinografia (GAGLIANO & GOLDBERG, 1989). Desta forma, o estágio I é caracterizado pela presença de oclusões arteriolas periféricas; o estágio II por anastomoses artério – venulares periféricas; o estágio III por proliferação neovascular e fibrose, o estágio IV por hemorragia vítrea e o estágio V por descolamento de retina.

De acordo com a hipótese de GOLDBERG (1971a), a seqüência de eventos no desenvolvimento de retinopatia proliferativa compreende inicialmente a oclusão arteriolar na periferia da retina, resultando em um arranjo novo dos capilares adjacentes. Estes podem dilatar e formar comunicação artério - venosas. Esta fase pode ser seguida da formação de neovasos entre a retina vascular e a avascular. Hemorragias de neovasos da retina e do espaço vítreo podem estimular a formação de proliferação fibrogial no novo tecido vascular recentemente formado. Repetidas hemorragias no vítreo, levando a contração do corpo vítreo, podem produzir

tração sobre a retina, dando origem a retinosquisis e o seu descolamento tradicional (GOLDBERG, 1971 a, b).

Os estudos anátomo - patológicos de Ramayananda et al. (1973) confirmaram a seqüência dos eventos oculares estabelecidos por GOLDBERG (1971a).

GOLDBERG classificou as alterações fundoscópicas em cinco estádios:

No estágio I, observa-se oclusão vascular na periferia retiniana, acompanhada ou não de uma hemorragia retiniana, com o segmento ocluído podendo apresentar aspecto em fio de prata (GOODMAN et al., 1957; DIZON et al., 1979). O exame de angiofluoresceinografia mostra oclusão completa e a interface entre a não periférica e a retina posterior perfundida.

No estágio II, as oclusões arteriolares terminais formam-se anastomose arteríolo-venulares na interface entre a retina per fundida e a não per fundida. Essas comunicações são formadas por um alongamento tortuoso da extremidade arteriolar e dilatações dos capilares (RAICHAND et al., 1977).

BONANOMI et al. (1988) estudando 63 pacientes em São Paulo encontraram 18,2% de pacientes SS e 36,4% de pacientes SC com retinopatia estágio I e II.

No estágio III, a hipoxia retiniana ocasionada pela baixa tensão de oxigênio, ocasionando taxa elevada de falcização, aumento da viscosidade sanguínea e fatores angiogênicos, desencadeiam a proliferação neovascular a partir das anastomoses do lado venoso da circulação, desenvolvendo uma neovascularização característica em forma de leque denominada 'sea fan' (SF); esse nome é devido à ao invertebrado marinho *Gorgonia flabellum* (GALINOS, 1975). Os primeiros tufos neovasculares geralmente estão localizados na periferia extrema da retina sendo progressivamente recobertos com tecido fibroglial, fato que dificulta a visualização oftalmoscópica dos SF pequenos. A arteríola nutridora é mais dilatada e tortuosa do que a drenagem venular (RAICHAND et al., 1977). O exame de angiofluoresceinografia mostra vazamento direto do corante para o vítreo. Os SF tendem a se elevar para o vítreo se anastomosando com outros SF, podendo formar cordões fibróticos extensos na periferia retiniana, levando a contração e transudação de plasma para o vítreo. Estas alterações podem evoluir para um colapso de vítreo com formação de roturas retinianas, descolamento de retina tracional, regmatogênico ou raramente descolamento de retina exsudativo (PAYLOR et al., 1986). A neovascularização tem caráter crônico e progressivo, podendo regredir espontaneamente ou sofrer auto-infarto em 20 a 60% dos olhos (GOLDBERG, 1971 b; RYAN, 1975). CLARCKSON (1992) observou essas alterações em 11% dos pacientes SS e 45% dos pacientes SC.

No estágio IV, a hemorragia vítrea é uma das complicações da retinopatia falciforme proliferativa (RFP), ocorrendo em aproximadamente 28% dos pacientes com doença SC não tratados. Na presença de neovascularização, áreas de perfusão (SF) maior do que 60°, quando associadas à doença SC, constituem-se em fator de risco para formação de hemorragia (DURANT et al., 1982). A transudação do plasma resultando em sinérese do vítreo e a fibrose induzindo ao colapso do vítreo levam a ruptura dos neovasos frágeis e conseqüentemente hemorragia vítrea (RYAN, 1975). As hemorragias estão freqüentemente localizadas na periferia próximas ao SF. BONANOMI et al., (1988) encontraram essa alteração em 1,2% dos pacientes SS e 13,6% dos SC. CLARCKSON (1992) observou hemorragia vítrea em 1,8% dos SS e 21% dos SC.

Por fim, o estágio V ocorre devido à tração do vítreo sobre a retina. Pode causar descolamento da retina tradicional; formação de roturas retinianas com descolamento da retina regmatogênico; ou a associação dos dois (tradicional e regmatogênico) (GOLDBERG, 1971 b). O descolamento exsudativo da retina é uma ocorrência rara e geralmente é resolvido, quando localizado, com fotocoagulação da neovascularização (DURANT et al., 1982). BONANOMI, (1988) e CLARCKSON, (1992) em estudos realizados não observaram descolamento de retina nos pacientes SS e encontraram em 10% e 2,7% dos pacientes SC, respectivamente.

## OBJETIVOS

---

### 3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Descrever a prevalência das alterações oftalmoscópicas em portadores de doença falciforme SS e SC.

### 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar as características oftalmoscópicas entre os pacientes com doença falciforme do tipo SS e SC.

## JUSTIFICATIVA

Indivíduos falcêmicos constituem um grupo expressivo entre os portadores de doenças genéticas na Bahia, que possuem um papel especial quando se refere aos estudos de hemoglobinas anormais. Em 1947, o Dr. Jesse Accioly - Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia foi o primeiro pesquisador a demonstrar mundialmente o padrão correto da herança genética encontrado na anemia falciforme (ACCIOLY, 1973). Além disso, vários estudos envolvendo a determinação de frequência dos genes S e C em homozigose ou heterozigose já foram realizados na Bahia (KALMUS, 1957; MACHADO, 1958; PEIXOTO et al., 1963; RAMOS & PEDREIRA, 1970; RAMOS et al., 1975 AZEVEDO et al., 1980; ADORNO, 2005). Pacientes com anemia falciforme podem apresentar alterações clínicas graves, com internações hospitalares freqüentes que podem ser devido a infecções até problemas mais graves decorrentes de fenômenos vaso - oclusivos. Além disso, estes pacientes apresentam um grande risco de

desenvolvimento de alterações de órgãos importantes como olhos, coração, rins e pulmões (SERJEANT, 1993; STEINBERG, 2001).

Devido à prevalência elevada de hemoglobinopatias no estado da Bahia e a descrição de lesões oftalmoscópicas secundárias aos fenômenos vaso - oclusivos, a determinação da frequência e caracterização das alterações oftalmológicas da doença falciforme na nossa população se tornam necessárias para uma melhor compreensão da ocorrência do evento em pacientes oriundos e residentes neste estado. Além disso, a comparação das alterações entre os grupos SS e SC deve ser realizada, uma vez que na literatura é descrito comprometimento oftalmoscópico mais grave entre os pacientes com genótipo SC (HERRICK, 2001; REPAPORT, 1987).

Outro fator relevante para o estudo das alterações oftalmoscópicas entre pacientes com hemoglobinopatias decorre do fato de se encontrar poucos estudos referentes ao assunto na literatura científica. Entre os artigos existentes encontra-se o trabalho de CORDON & SERJEANT (1972 a,b), que foi realizado em 146 pacientes jamaicanos do grupo SC e SS, o qual mostrou a prevalência de retinopatia proliferativa em 32,8% no grupo SC e 2,6% no grupo SS. Em dois estudos conduzidos no Brasil, no estado de São Paulo, respectivamente por BONANOMI et al. (2000) e OLIVEIRA et al. (1996), foram encontradas alterações oftalmológicas em 54,54% dos pacientes SC e 14,64% dos SS e, 44,4% nos SC e 11,1% nos SS, respectivamente. Nesses estudos houve predominância das alterações no grupo SC, semelhante ao encontrado no estudo jamaicano, embora essas alterações tenham sido observadas mais frequentemente quando comparadas ao estudo jamaicano.

No Brasil, a frequência elevada da doença falciforme decorre, em grande parte, do grande contingente de indivíduos afro descendente existente na constituição da população, em especial, em regiões que receberam muitos escravos africanos na época da colonização portuguesa, como o estado da Bahia. O estudo oftalmológico destes pacientes servirá como linha de base de estudos que objetivem conhecer o prognóstico e a evolução das alterações oculares em portadores de doença falciforme em Salvador - Bahia, além de acrescentar informações quanto à evolução e tratamento destes indivíduos.

Como o objetivo deste estudo foi conhecer a prevalência dos achados oftalmológicos em pacientes de um serviço de referência no atendimento e acompanhamento de pacientes portadores de doença falciforme no estado da Bahia, ele busca identificar as características próprias da nossa população, no que diz respeito às alterações oftalmoscópicas. Essas informações possibilitarão estabelecer medidas de orientação para melhor atender desses pacientes, contribuindo para o desenvolvimento de programas voltados à saúde ocular por órgãos competentes. Certamente estes programas terão impacto no setor saúde, inclusive em atenção primária, uma vez que a conscientização da necessidade de uma assistência oftalmológica mais efetiva aos portadores de doença falciforme, possibilitará a redução de complicações como a cegueira, diminuindo em muito os gastos com internação e medicamentos nos hospitais e serviços da rede pública.

## **CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS**

---

### **5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trate-se de um estudo transversal e descritivo. A amostragem foi não-casual, de conveniência.

### **5.2 AMOSTRAGEM E CÁLCULO AMOSTRAL**

Estimando um universo de 5000 portadores de doença falciforme, e uma prevalência de 10% de alterações oftalmoscópicas, com variação de 5% em torno da estimativa pontual (variação de 5 a 15%), 83 pacientes deveriam ser avaliados baseados numa seleção aleatória com nível de confiança de 99%. A proposta inicial consistiu em estudar cerca de 160 pacientes, ou seja, o dobro da amostra prevista calculada. O aumento da amostra teve como objetivo a possibilidade de estratificar alguns resultados. Contudo, no período do estudo, um total de 146 pacientes foi avaliado conforme o protocolo previsto no estudo e descrito posteriormente.

Entre julho de 2002 a abril de 2005 foram realizadas avaliações oftalmológicas de 146 pacientes com diagnóstico de doença falciforme do tipo SS e SC sendo provenientes do ambulatório de referência em hemoglobinopatias da HEMOBA, e encaminhados para exame oftalmológico no Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira (IBOPC) da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (FBDC).

Foi incluído todo paciente com diagnóstico de anemia falciforme ou doença falciforme SC encaminhado pelo serviço da Fundação Hemocentro da Bahia (HEMOBA).

Foram excluídos do estudo os pacientes que tiveram dificuldades em realizar o exame oftalmológico, ou não concordaram com os termos do consentimento livre e esclarecido.

O presente projeto foi aprovado pelo comitê de ética em seres humanos no Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM). Os pacientes ou responsáveis oficiais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua participação no estudo.

### **5.3 ANÁLISES LABORATORIAIS**

O perfil de hemoglobinas foi previamente confirmado no laboratório do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), e determinado por HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance) pelo princípio de troca iônica, utilizando o aparelho BIO-RAD (modelo VARIANT<sup>TM</sup> II – Califórnia). As amostras foram analisadas de acordo com o tempo de retenção, utilizando-se

calibradores padrões constituídos por hemolisado liofilizado, contendo as hemoglobinas humanas F, A, E e S e F, A, D e C.

No procedimento de análise das amostras utilizaram-se cinco  $\mu\text{l}$  da amostra de sangue diluídos em 500  $\mu\text{l}$  de solução hemolisante. Os calibradores foram avaliados antes do processamento das amostras, de acordo com as recomendações do fabricante.

#### **5.4 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA**

Todos pacientes foram submetidos ao preenchimento de ficha clínica (anexo1) e avaliação oftalmológica. No exame oftalmológico foram realizados:

1. Medida da acuidade visual com a melhor correção óptica com tabela de Snellen;
2. Exame ocular externo;
3. Biomicroscopia do segmento anterior;
4. Exame do fundo de olho sob midríase incluindo:
5. Oftalmoscopia binocular indireta;
6. Biomicroscopia com lente de Goldman;
7. Retinografia e Angiofluoresceinografia nos casos de pacientes com dúvidas no diagnóstico;

8. Ultra-Som ocular A/B scam nos casos de olhos com opacidades de meios.

A classificação da retinopatia foi realizada segundo o proposto por GOLDBERG (1971a). Para retinopatia proliferativa foi considerado o estágio de maior gravidade, por exemplo, se ocorriam oclusões arteriolas periféricas (estágio I) e anastomoses A-V periféricas (estágio II), foram consideradas como estágio II.

As alterações fundoscópicas foram classificadas em não-proliferativas (tortuosidade vascular, sinal do disco, "salmon patch", pontos iridescentes, oclusão da artéria central da retina, aumento da zona avascular da fóvea, oclusão de arteriolas perimacular e peripapilar, estrias angióides) e proliferativas, classificadas segundo Godberg, em 5 estagios (GOLDBERG, 1996), como segue: I – oclusões arteriolas na periferia da retina; II - Anastomoses artério-venosas na periferia da retina; III – proliferações fibrosas e neovasculares; IV - Hemorragias no vítreo; V - descolamento de retina. Quando um olho apresentava, ao exame, características de dois ou mais estágios considerava-se, para a classificação, o estágio de maior gravidade. Os estágios III a V foram considerados como lesões mais avançadas e de maior gravidade.

## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados com as variáveis aferidas foi construído utilizando o programa EPI INFO para WINDOWS ® versão 3.3.2 de fevereiro de 2005. O mesmo programa foi utilizado para realizar as análises estatísticas.

As variáveis qualitativas foram descritas através de tabelas de frequências simples e relativas. Para as comparações entre os grupos de pacientes SS e SC, para os eventos de interesse, foram utilizados os testes qui-quadrado, com a correção de Yates, ou exato de Fisher, quando necessário, e o teste t. de Student (ou não paramétrico de Mann-Whitney, quando a distribuição da variável não foi normal), para comparar variáveis categóricas e quantitativas, respectivamente. O nível de significância considerado como significativo foi preestabelecido em 5%.

## RESULTADOS

### 6.1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS

**Tabela 1.** Conjunto de dados antropométricos e clínicos

	TOTAL	SS	SC	P
<b>N(%)</b>	146 (100%)	90 (61,6%)	56 (38,4%)	-
<b>Gênero</b>				
Feminino	-	61 (56,7%)	77 (58,9%)	NS
Masculino	-	39 (43,3%)	23 (41,1%)	NS
<b>Idade <math>\bar{X} \pm DP</math></b>	26,7 $\pm$ 11,63	26,7 $\pm$ 10,1	26,9 $\pm$ 13,9	NS
<b>Cor</b>				
Negra	87 (59,6%)	-	-	-
Parda	53 (36,6%)	-	-	-
Branca	6 (4,1%)	-	-	-
<b>História Clínica</b>				
Doença Falciforme na família.	88 (60,3%)	61 (67,8%)	27 (48,2%)	0,019
Uso de Hemocomponentes	-	63 (70%)	18 (32,1%)	< 0,001
Nº Internações $\bar{X} \pm DP$	-	3,7 $\pm$ 3,2	2,3 $\pm$ 2,9	0,005

Foram estudados 146 pacientes (292 olhos), sendo 90 (61,6%) portadores de anemia falciforme SS e 56 (38,4%) de doença SC. A média de

idade dos pacientes foi de  $26,74 \pm 11,63$  anos, com idade mínima de 2 e máxima de 61 anos (tabela1).

Entre os 90 (61,6%) pacientes SS, 39 (43,3%) eram do gênero masculino e a média de idade foi de  $26,66 \pm 10,09$  anos, mínimo de 4 e máximo de 52. Entre os 56 (38,4%) pacientes com doença SC, 23 (41,1%) eram masculinos. A média de idade foi de  $26,88 \pm 13,86$  anos, mínimo de 2 e máximo de 61. Não houve diferença em relação à média de idade ( $U=0,239$ ;  $p = 0,625$ ) e ao gênero ( $\chi^2= 0,01$ ;  $p=0,923$ ) entre os dois grupos (tabela 1).

Em relação à cor da pele, observada pelo examinador, 6 (4,1%) eram brancos, 53 (36,3%) pardos e 87 (59,6%) negros. Não houve diferença em relação à cor entre os dois grupos avaliados. ( $\chi^2= 0,378$ ;  $p=0,827$ ) (tabela1).

A presença de doença na família foi mais freqüente nos pacientes SS ( $\chi^2= 5,518$ ;  $p=0,019$ ), dentre os quais 67,8% referiram ter familiares acometidos com doença falciforme, enquanto entre os pacientes SC, essa referencia foi descrita em 48,2% dos pacientes (tabela1).

O uso de hemocomponentes foi referido por 70% dos pacientes SS e 32,1% dos pacientes com SC ( $p<0,001$ ). O número referido de internações, utilizado como marcador de gravidade do quadro clínico, foi maior entre os pacientes SS com número médio de internações de  $3,7 \pm 3,2$ , em relação aos pacientes com SC, com  $2,3 \pm 2,9$  internamentos ( $p = 0,005$ ). (tabela1).

## 6.2 DADOS OFTALMOLÓGICOS

Dois pacientes SC tiveram pressão intraocular  $\geq 20$  mmHg. Contudo, as médias de pressão intraocular não foram diferentes entre os grupos, independente do olho avaliado.

A acuidade visual corrigida dos pacientes foi melhor ou igual a 20/25, no melhor olho, em 133 pacientes (91,1% dos casos). Não houve diferenças entre os grupos, independente do olho avaliado.

A distribuição dos pacientes por faixa etária e segundo a presença de alterações retiniana está descrita na tabela 2. As alterações não proliferativas estão descritas na tabela 3 e foram semelhantes entre os dois grupos estudados.

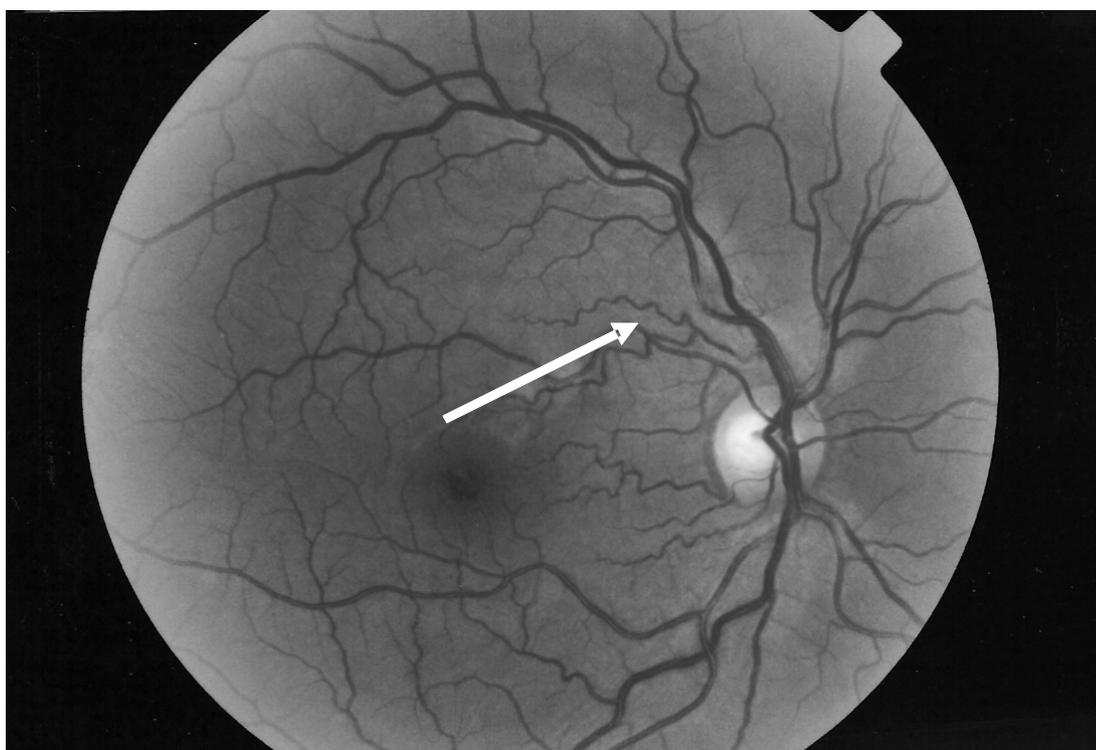
**Tabela 2.** Presença de alterações retinianas segundo o tipo de hemoglobinopatia, estratificado por faixa etária.

Genótipo Faixa Etária (anos)	SS			SC			SS+SC		P
	Total	Com Alterações		Total	Com Alterações		Total		
		N	(%)		N	(%)	N	%	
0 a 9 (n=5)	2	0	0,0	3	1	33,3	1	20,0	0,60
10 a 19 (n=40)	22	7	31,8	18	6	33,3	13	32,5	0,812
20 a 29 (n=49)	34	26	76,4	15	8	53,3	34	69,4	0,11
30 a 39 (n=31)	22	16	72,7	9	4	44,4	20	64,5	0,14
40 a 49 (n=15)	8	3	37,5	7	7	100,0	10	66,7	0,018
$\geq 50$ (n=6)	2	1	50,0	4	3	75,0	4	66,7	0,6
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>	<b>53</b>	<b>58,9</b>	<b>56</b>	<b>29</b>	<b>51,8</b>	<b>82</b>	<b>56,2</b>	<b>0,4</b>

**Tabela 3.** Alterações retinianas não-proliferativas, em número de olhos, estratificadas por tipo de hemoglobinopatia.

	SS (n=180)		SC (n=112)		Total (n=292)		P
	N	%	N	%	N	%	
Tortuosidade vascular	41	22,8	23	20,5	64	21,9	0,652
“Black sun burst”	14	7,8	15	13,4	29	9,9	0,118
“Salmon patches”	3	1,7	1	0,9	4	1,4	1,0
Estrias angióides	1	0,6	2	1,8	3	1,0	0,56
Sinal do disco	2	1,1	0	0,0	2	0,7	0,525
Pontos iridescentes	4	2,2	0	0,0	4	1,4	0,301
TOTAL	65	36,2	41	36,6	106	36,3	0,541

Entre as alterações retinianas não proliferativas, as mais freqüentes foram tortuosidades vascular, encontrada em 22,8% dos pacientes SS e 20,5% dos pacientes SC e “black sunburst” presente em 7,8% dos indivíduos SS e 13,4% SC (tabela 3, figuras 2 e 3).

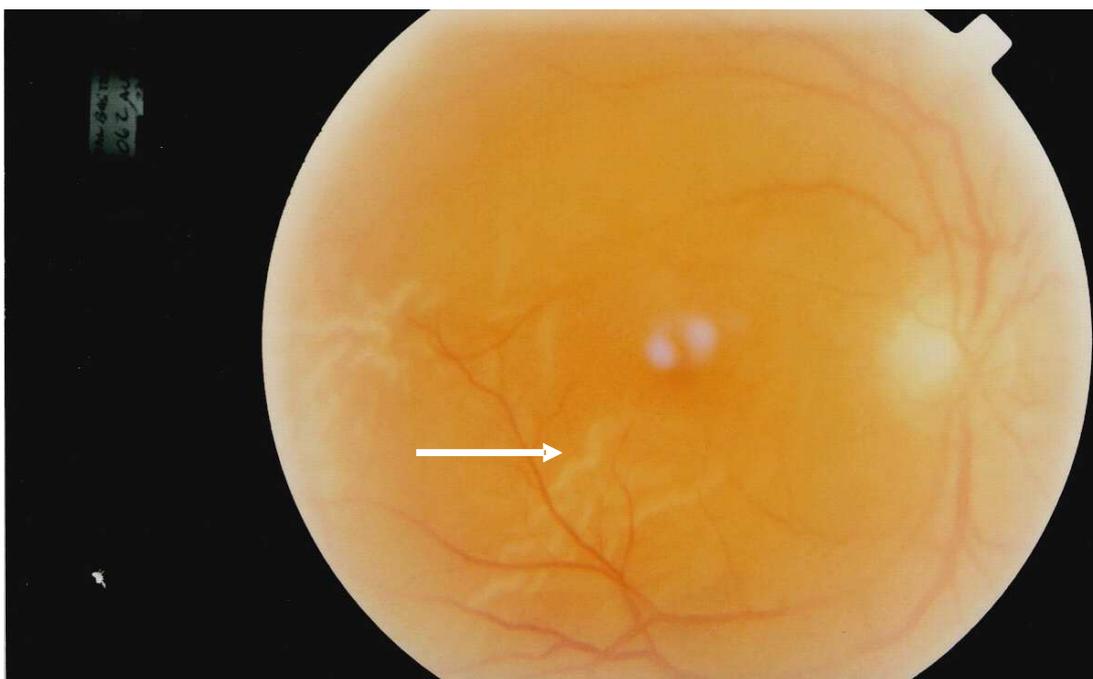


**Figura 2.** TORTUOSIDADE VASCULAR – Presença de tortuosidade em vasos retinianos. Paciente ELS 40anos, gênero feminino, SC.



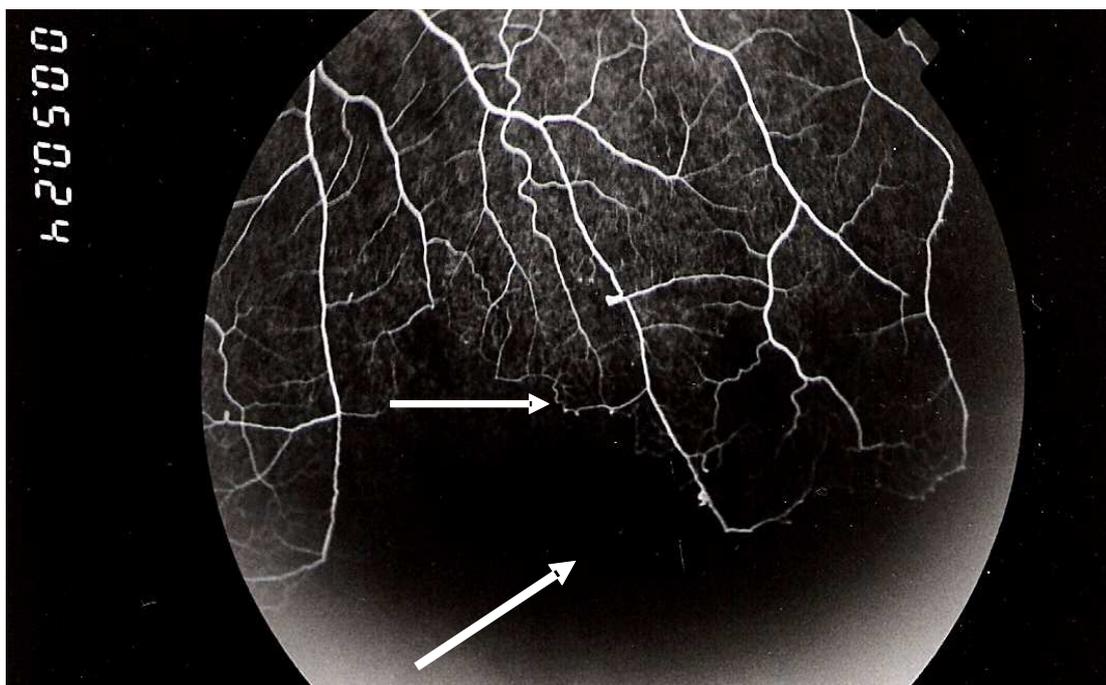
**Figura 3.** "BLACK SUN BURST"- lesão hiperpigmentada observada na periferia retiniana. Paciente WN, 31 anos, gênero masculino, SS.

A alteração retiniana não proliferativa menos freqüente nos pacientes SS foi estrias angióides, compreendendo a um total de 0,6%, (tabela 3 e figura 4). O sinal do disco e pontos iridescentes foi encontrado em 2 (1,1%) e 4 (2,2%) pacientes SS, respectivamente. (tabela 3). Nos pacientes SC essas alterações não foram encontradas.



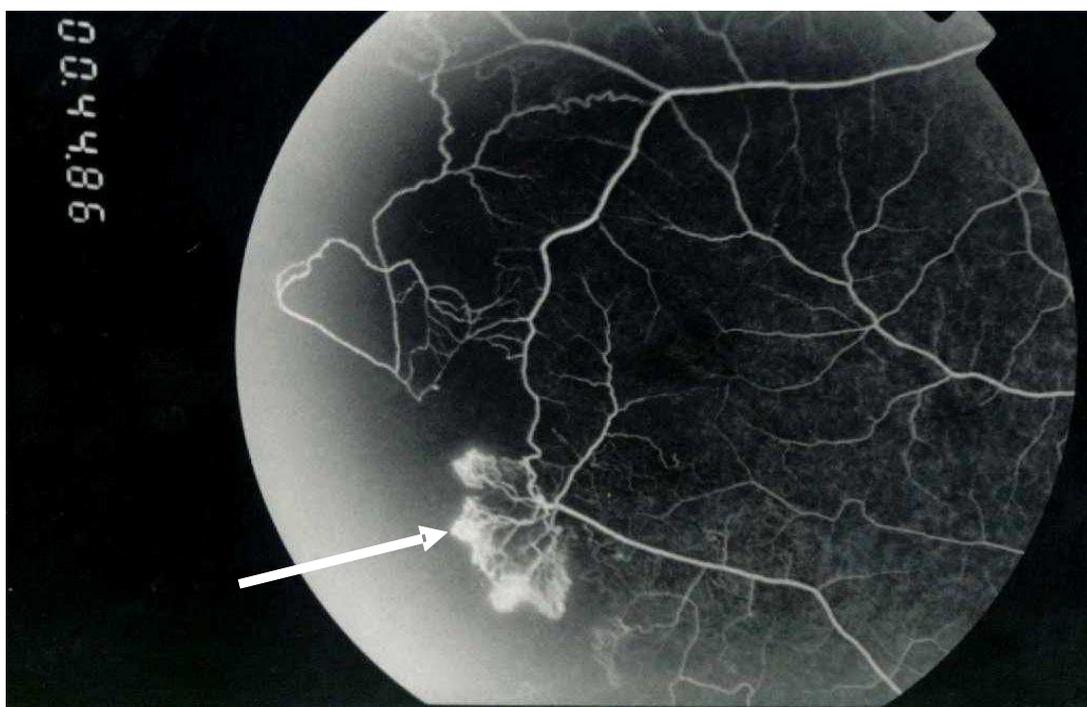
**Figura 4.** ESTRIAS ANGIÓIDES- Presença de rachaduras na membrana de Bruch. Paciente FBS, 45 anos, gênero feminino, SC.

Em relação às alterações proliferativas (figuras 5 e 6), encontrou-se uma proporção elevada destas lesões nos pacientes SC (22,3% x 12,2%;  $\chi^2= 1,424$ ;  $p=0,08$ ). Considerando as alterações proliferativas avançadas, verificou-se, que também entre os pacientes SC, houve uma proporção elevada de alterações (12,5 x 7,8%;  $\chi^2= 0,427$ ;  $p=0,18$ ). As alterações de acordo com os estágios de Goldberg estão descritas por faixa etária (tabela 4) e por número de olhos (tabela 5).



**Figura 5.** Oclusões arteriulares na periferia da Retina - Shunts Artério - Venosos.

Observam-se áreas de não perfusão com anastomoses artério - venosas. Paciente ELS, 31 anos, gênero feminino, SS.



**Figura 6** "SEA FANS"- Proliferação neovascular. Paciente MDA, 45 anos, gênero feminino, SS.

**Tabela 4.** Distribuição de freqüência de retinopatia Proliferativa, segundo o tipo de alteração da hemoglobina estratificada por idade.

Faixa Etária (anos)	Retinopatia Proliferativa (Estágio 1 a 5)						Retinopatia Proliferativa Grave (Estágio 3 a 5)					
	SS		SC		Total	P	SS		SC		Total	P
	N	%	N	%	N		N	%	N	%	N	
0 a 9 (n=5)	0	0,0	0	0,0	0	—	0	0,0	0	0,0	0	—
10 a 19 (n=40)	1	7,1	4	28,6	5	0,11	1	14,3	0	0,0	1	0,55
20 a 29 (n=49)	5	35,8	3	21,4	8	0,46	0	0,0	2	28,6	2	0,09
30 a 39 (n=31)	7	50,0	1	7,1	8	0,23	5	71,4	1	14,3	6	0,42
40 a 49 (n=15)	1	7,1	5	35,7	6	0,03	1	14,3	3	42,8	4	0,23
≥ 50 (n=6)	0	0,0	1	7,1	1	0,66	0	0,0	1	14,3	1	0,66
<b>TOTAL</b>	14	100,0	14	100,0	28	0,08	7	100,0	7	100,0	14	0,18

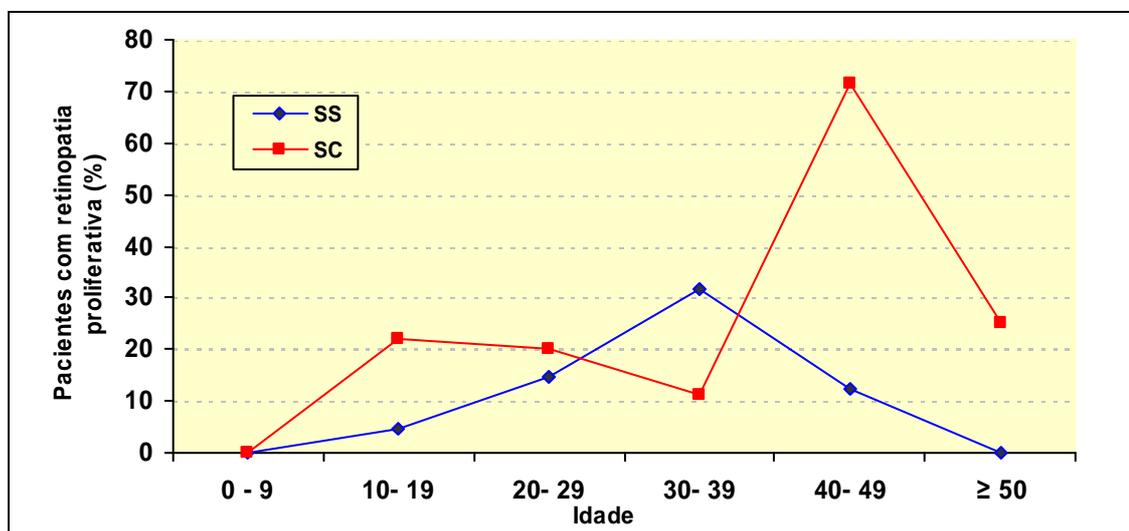
**Tabela 5.** Prevalência de alterações proliferativas em retina (número de olhos) segundo o estágio e o tipo de hemoglobinopatia.

Estágio	SS		SC		Total		P
	N	%	N	%	n	%	
<b>Sem alterações</b>	158	87,8	87	77,7	245	83,9	
<b>Com alterações</b>	22	12,2	25	22,3	47	16,1	0,022*
<b>Estágio 1</b>	6	3,3	8	7,1	14	4,8	0,138
<b>Estágio 2</b>	7	3,9	7	6,2	14	4,8	0,358
<b>Estágio 3</b>	7	3,9	6	5,4	13	4,5	0,57
<b>Estágio 4</b>	0	0	1	0,9	1	0,3	0,385
<b>Estágio 5</b>	2	1,1	3	2,7	5	1,7	0,288
<b>Total</b>	180	100	112	100	292	100	-

\*OR=2.06 (IC95% 1.05 – 4.06)

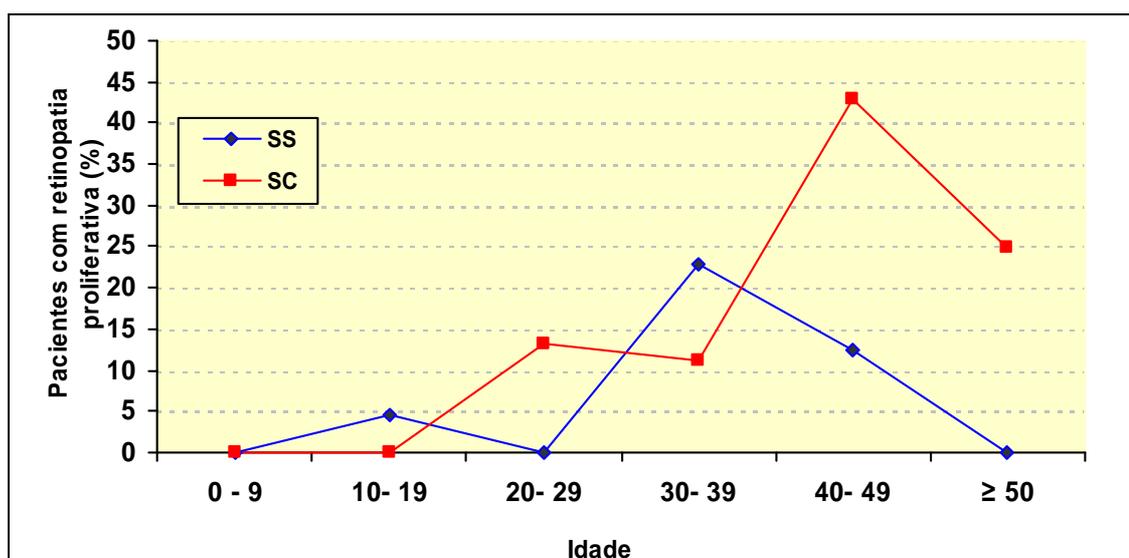
A relação dos pacientes estudados, segundo sua faixa etária, com retinopatia proliferativa estágio 1 a 5 está ilustrada na tabela 4 e figura 7. Foram observados no grupo SS um aumento a partir dos 20 anos de idade, com redução após os 40 anos. No grupo SC observa-se um comprometimento

retiniano mais precoce (10 a 19 anos) e um pico mais tardio (40 a 49 anos) (tabela 4 e figura 7), caracterizando uma distribuição bimodal.



**Figura 7.** Porcentagem de pacientes com retinopatia proliferativa nos estágios de 1 a 5, de acordo com a idade.

Nos estágios 3 a 5 (figura 8) podemos notar que o grupo SC apresenta alterações proliferativas avançadas mais frequentes e um pico mais tardio que o grupo SS, com diferença de uma década.



**Figura 8.** Porcentagem de pacientes com retinopatia proliferativa estágio 3 a 5, de acordo com a idade.

## DISCUSSÃO

---

Os eventos vaso - oclusivos são os principais responsáveis pelas alterações produzidas pela doença falciforme nos olhos e em todo o organismo. Embora as manifestações sistêmicas presentes na anemia falciforme sejam mais graves do que as da doença SC, pode-se afirmar o contrário com relação à ocorrência da retinopatia proliferativa (POPMA, 1976), sendo que a razão exata disto ainda não foi completamente esclarecida. Existe a hipótese de que a anemia mais grave que acomete os pacientes do tipo SS, reduziria a viscosidade do sangue, servindo como efeito protetor contra eventos vasos - oclusivos no olho (RAPAPORT, 1987).

Na amostra utilizada neste estudo, a maioria dos pacientes possuía genótipo SS e tinha idade inferior a 40 anos, semelhantes a outros estudos da literatura (BONANOMI et al., 1988; PETER et al., 1990).

No presente trabalho, a gravidade clínica, mensurada pelo número de internações, foi significativamente maior entre os pacientes SS ( $p = 0,005$ ) e a retinopatia proliferativa mais comum entre os pacientes SC ( $p=0,022$ ), o que ratifica achados relatados previamente (BONANOMI, 1988; PETER et al., 1990).

Com relação à acuidade visual, a maior parte dos pacientes (91,1%) apresentava visão dentro da normalidade, achado compatível, também com trabalhos prévios. (MORIARTY et al., 1988; FOX et al., 1991). Nesses trabalhos observou-se perda de acuidade visual variando entre 5 a 12%.

As duas principais alterações fundoscópicas não proliferativas encontradas foram tortuosidades venosas e lesões tipo "black sunburst". Tortuosidades venosas foram diagnosticadas em 22,8% pacientes SS e 20,5% SC, semelhante ao encontrado por Welch et al. (1966). As lesões tipo "black sunburst" foram encontradas em 7,88% dos pacientes SS e 13,4% dos SC. OLIVEIRA et al. (1996), estudando 72 pacientes, encontraram a mesma alteração em 11,1% dos pacientes SS e em 33% dos SC. BONANOMI et al. (1988) demonstraram achados semelhantes (18,3% em SS e 40,9% em SC), ao avaliarem 63 pacientes com hemoglobinopatias SS e SC. Outras lesões não proliferativas avaliadas foram encontradas, individualmente, em menos de 1,5% dos pacientes. Embora outros trabalhos tenham demonstrado proporção elevada destas lesões (CONDON & SERJEANT, 1972 a,b e 1976; BONANOMI et al., 1988).

O Sinal do disco, observado neste estudo em apenas 2 pacientes SS, foi descrito em 11% dos pacientes avaliados por GOLDBAUM et al. (1978) e não foram mencionados em estudos realizados no Brasil (BONANOMI et al., 1988; OLIVEIRA et al., 1996), o que pode ser atribuído à aquisição da amostragem por corte transversal, uma vez que esse sinal apresenta característica transitória pela estagnação temporária de eritrócitos na circulação da papila.

A vascularização de disco e alterações maculares não foram observadas em nossa amostra, sendo descrita previamente como alterações pouco freqüentes (CLARCKSON, 1992). As oclusões maculares foram descritas como alterações transitórias e a mácula pode se apresentar normal em exames subseqüentes, sendo mais bem avaliadas pelo exame de angiofluoresceinografia (GOLDBAUM, 1978; JAMPOL, 1983). O fato de não encontrarmos essas alterações pode estar relacionado a uma limitação no tipo de estudo transversal.

Estrias angióides ocorreram em 1% dos pacientes (1 SS e 2 SC), sendo pouco freqüentes também, em outras descrições (CLARCKSON, 1992).

As alterações retinianas não proliferativas do tipo "Salmon Patches" ocorreram em 3 olhos SS (1,7%) e 4 olhos SC (1,4%). As diferenças encontradas em relação à prevalência dessas lesões (sinal do disco e "salmon patches") podem ser explicadas pela transitoriedade dessas lesões que nem sempre são diagnosticadas em exame pontual. Uma vez que cada

paciente só foi examinado somente uma vez, estudos com avaliações seriadas poderiam encontrar prevalências mais elevadas destas alterações. Como descrito por GAGLIANO & GOLDBERG (1989) lesões tipo "salmon patches" evoluem para lesões "black sunburst" em cerca de 4 anos. Como em nosso estudo, a presença desse tipo de lesão definitiva foi bastante freqüente, lesões intermediárias e transitórias como os "salmon patches" podem ter ocorrido previamente ao primeiro exame realizado.

A progressão da retinopatia é vista mais intensamente na faixa etária de 20 a 40 anos, independente do genótipo (CONDON & SERJEANT, 1976). Em nosso estudo encontramos uma freqüência da retinopatia proliferativa no grupo SS com aumento a partir de 20 anos e redução após 40 anos, e no grupo SC o comprometimento retiniano foi mais precoce e teve um pico mais tardio (40 a 49 anos) com evolução bimodal. Estes achados estimulam a realização de um estudo longitudinal para correlacionar essas lesões c/ a gravidade da anemia. De maneira semelhante, FOX et al. (1991) através de estudo angiográfico, demonstraram uma freqüência elevada de retinopatia na faixa etária de 21 a 40 anos entre o grupo SS e início mais precoce e pico mais tardio nos SC.

A Retinopatia de Goldberg, estágios I e II, foi mais encontrada no grupo SC do que SS, sendo descritas em 7,2% SS e 13,3% SC. OLIVEIRA et al. (1996) demonstraram os mesmos achados em 38% dos pacientes SS e 22,2% SC, e BONANOMI et al. (1988) em 12,2% SS e 18,18% SC. Vários estudos têm descrito que a retinopatia a partir do estágio III de Goldberg é

mais prevalente no grupo SC do que no grupo SS. CONDON & SERJEANT (1972 a, b) examinando 76 pacientes SS e 70 SC encontraram uma prevalência de 2,6% nos SS e 32,8% nos SC; OLIVEIRA et al. (1966) descreveram as alterações em 11,1% dos SS e 44,4% dos SC; BONANOMI et al. (1988) em 2,4% dos SS e 36,36% dos SC, e, CLARKSON (1992) em 11% dos SS e 45% dos SC. O presente estudo demonstrou uma prevalência das alterações proliferativas de 7,7% SS e 16,6% SC. Todos esses estudos ratificam a prevalência elevada destas alterações entre o grupo SC, com ampla variação nos valores (45 a 32,8%). Contudo, no presente trabalho, esse valor foi de 16,6% (IC 95% 30,8 – 10,6), inferior aos outros descritos. Características relacionadas ao método amostral não aleatório podem justificar em parte essas diferenças. Além disso, o manejo clínico dos pacientes e características genéticas individuais pode estar associado a mudanças na prevalência de retinopatia proliferativa. (PETER et al., 1990; FOX et al., 1991), dados que não foram objeto deste estudo.

A hemorragia vítrea e o descolamento de retina estágio IV e V de Goldberg foram responsáveis por baixa acentuada da acuidade visual e ocorreram mais frequentemente nos pacientes SC (3,6%) que nos SS (1,1%) em concordância com BONANOMI et al. (1988).

No presente trabalho não se observou oclusões da artéria e veia central da retina; essas alterações são raras, geralmente quando ocorre em artérias estão associadas a fatores que influenciam na homeostase como um todo, tais como gravidez, vôo especialmente em cabines não pressurizadas,

glaucoma, trauma contuso, dentre outros (SORR et al.,1975; KLEIN et al., 1982). Relatos de oclusão de veia central da retina são extremamente incomuns; quando ocorrem, geralmente, são indivíduos homozigotos, SS, portadores de hipertensão arterial. Acredita-se que a anemia e a baixa pressão arterial em pacientes com doença falciforme possa ser um fator de proteção contra oclusões venosas (COHEN et al., 1986).

A realização desse estudo objetivou mostrar as características das alterações oftalmológicas em uma amostra de pacientes portadores de doença falciforme na população de Salvador, cidade de conhecida ancestralidade africana, comprovada em estudos de haplótipos (GONÇALVES et al., 1994).

O presente estudo apresentou um passo inicial para o entendimento das alterações clínicas que envolvem o olho na doença falciforme em nosso meio. Novos estudos que avaliem os haplótipos, a concentração de hemoglobina fetal, a contagem de reticulócitos (SERJEANT et al., 1993) e a presença de outros fatores de risco ou proteção que possam estar influenciando na gravidade e no curso da patologia, serão futuramente objetos de novos estudos.

## CONCLUSÕES

- I - Foi encontrada prevalência elevada de alterações retinianas tanto nos pacientes SS quanto nos SC;
- II - As alterações não proliferativas foram semelhantes entre os dois grupos avaliados; com frequência mais elevada de tortuosidade venosa e lesão tipo “black sunburst”;
- III - As alterações retinianas proliferativas foram mais frequentes e mais graves nos pacientes SC;
- IV - Os resultados obtidos neste estudo enfatizam a necessidade do acompanhamento oftalmológico, tendo em vista que algumas lesões mais avançadas na retinopatia da doença falciforme poderiam ter sua progressão evitada, se detectadas e tratadas precocemente.

## SUMMARY

### **FUNDOSCOPIC ALTERATIONS IN SICKLE CELL DISEASE PATIENTS FROM SALVADOR, BAHIA, NORTHEAST BRAZIL**

The Sickle Cell Disease is one of the hereditary diseases with worldwide prevalence, mostly in the African countries. In Brazil, there are few studies about ophthalmological alterations and in the state of Bahia, whose capital is Salvador with a population of 80% afro- descendant and frequency of HbS between 6.5 and 14.9%, there is no study about these alterations.

The purpose of this study was to define the prevalence of fundoscopic modifications in a group of sickle cell disease SS and SC patients in a region that we know to have African ancestry. The clinical manifestations of sickle cell disease are chronic hemolytic anemia, complicated by vaso- occlusive process, pain and infarct tissues in various organs.

The ophthalmology manifestations can happen in any vascular ocular structure and may result in partial or total visual loss and are attributed to a vaso- occlusive process. We investigated 146 patients with sickle cell disease in the Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção à Cegueira (IBOPC) in Salvador- Ba, ninety (61.6%) with sickle cell anemia and 56 (38.4%) with SC disease. The patients were submitted to a research questionnaire. Proliferative retinopathy was seen in seven (7.7%) of the patients in the SC

group and nine (16.6%) of the SS group. The two most frequent nonproliferative ocular lesions were: the vascular tortuosity and "black sun burst". The prevalence of retinal abnormalities was minimal in patients under to 10 years and increased in frequency and severity after 21 years.

This study's results emphasize the need of early and frequent ophthalmologic examination. The most serious lesions in sickle cell disease retinopathy would have its progression avoided if it was detected and treated early.

**Key words:** 1. Sickle cell disease; 2. Retinopathy

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Accioly J Apud. Historical note on Inheritance of sickle cell anemia. *Am J Hum Genet* 1973; 25:270.
2. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rego M, Reis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saúde Publica* 2005; 21:292-98.
3. Allon M Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990; 150:501.
4. Antonarakis SE, Boehm CD, Serjeant GR, Theisen CE, Dover GJ, Kazazian Junior H H. origin of the  $\beta^s$ -globin gene in blacks: the contribution of recurrent mutation or gene conversion or both. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:853-56.
5. Araujo MC, Serafim ES, De Castro Junior WA, De Medeiros TM Prevalence of abnormal hemoglobins in newborns in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil. *Cad Saúde Publica* 2004; 20:123-28.
6. Asdourian GK, Goldberg MF The Angiografic of the peripheral retinal vasculature. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:2316.
7. Azevêdo ES, Alves AFP, Silva MCBO, Souza MGF, Lima AMVMD, Azevedo WC Distribution of abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. *Am J Phys Anthropol* 1980; 53:509-12.

8. Balfour IC, Corvitz W, Davis H Cardiac size and function in children with sickle cell anemia. *Am Heart J* 1984; 108:345.
9. Bandeira FMGC, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques N.M. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina "s" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. *J Pediatr Rio de Janeiro* 1999; 75:167-71.
10. Barret-Connor E Acute pulmonary disease and sickle cell anemia. *Am Rev Res Dis* 1971; 104:159.
11. Beutler E *Williams hematology*. 5nd ed. New York: Mcgraw Hill; 1995.
12. Bunn HF, Forget BG *Hemoglobin: molecular genetic and clinical aspects*. Philadelphia: Saunders; 1986.
13. Bonanomi MTBC, Cunha SL, Araujo JT Fundoscopic alterations in ss and sc hemoglobinopathies. study of a brasilian population. *Ophthalmologica* 1988; 197:26-33.
14. Bonanomi MTBC, Oliveira AA, Suzuki H Hemoglobinopatias. In: Abujamra S, Ávila M, Barsante CI, editores. *Retina e vítreo, clínica e cirurgia*. São Paulo: Roca; 2000. p. 592-601.
15. Brandelise S, Pinheiro V, Gabetta CS, Hambleton I, Serjeant B, Serjeant G Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: The Campinas Experience. *Clin. Lab. Haematol* 2004; 26:15-19.
16. Bunn HF, Forget BG *Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects*. Philadelphia: 1986. p. 453-501;
17. Bunn HF Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 762-69.
18. Bunn HF Sickle hemoglobin and other hemoglobin mutants. In: Nienhuis G, Majerus AW, Varnus PWH, editores. *Stamatoyannopoulos: the molecular basis of blood diseases*. 2nd. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1944. Cap. 6, p 207-56.
19. Carney MD, Jampol LM Epiretinal membranes in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:93.
20. Chang YP, Maier-Redelsperger M, Smith KD, Contu L, Ducroco R, De Montalembert M et al. The Relative importance of the x-linked fcp locus and beta-globin haplotypes. In: Levels F Determining Haemoglobin: a study of ss patients homozygous for beta s haplotypes. *Br J Haematol* 1997; 96: 806-14.

21. Charache S Fetal Hemoglobin, Sickling, And Sickle Cell Disease. *Adv Pediatr* 1990; 37: 1-31.
22. Clarkson JG The ocular manifestations of sickle- cell disease: a prevalence and natural history study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992; 90:481-504.
23. Clarkson JG, Altman RD Angioid streaks. *Surv Ophthalmol* 1988; 26:235-46.
24. Cohen SB, Fletcher ME, Goldberg MF, Jednock NJ Diagnosis and management of ocular complications of sickle hemoglobinopathies: part iii. *Ophthalmic Surg* 1986; 17: 184.
25. Condon PI, Serjeant GR Ocular findings in hemoglobin sc in Jamaica. *Am J Ophthalmol* 74: 921, 1972 A.
26. Condon PL, Serjeant GR Ocular findings in homozygous sickle cell anemia In: Jamaica. *Am J Ophthalmol* 1972 B; 73:533.
27. Condon PI, Serjeant GR Ocular findings in elderly cases of homozygous cell disease. In: Jamaica. *Br J Ophthalmol* 1976; 60:361.
28. Cook WC A Case of sickle cell anemia with associated subarachnoid hemorrhage. *J Med* 1930; 11:541.
29. Costa FF Anemia Falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R *Hematologia, fundamentos e prática*. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2001. Cap. 7, p. 289-308.
30. Dacie JVE, Lewis SM *Practical Haematology*. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984.
31. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Neto EC, Silla LM, Giugliani R. Neonatal Screening for hemoglobinopathies: a pilot study in Porto Alegre, Rio Grande Do Sul, Brazil. *Cad Saude Publ* 2002; 18: 833-41.
32. Dizon RV, Jmpol LM, Goldberg MF, Juarez C Choroidal Occlusive Disease In Sickle Cell Hemoglobinopathies. *Surv Ophthalmol* 1979; 23:297.
33. Durant WJ, Jampol LM, Daily M Exudative Retinal Detachment In Hemoglobin Sc Disease. *Retina* 1982; 2:152.
34. Embury SH Sickle Cell Disease. In: Hoffman R, Benz Junior EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE *Hematology*. 2. ed. New York: Churdhill Livingstone; 1995. p. 611-40.

35. Emond A, Holman R, Hayes R, Serjeant G Priapism and impotence in honiozygons sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1980; 140:1434.
36. Fox PD, Vessey SJ, Serjeant GR Influence of genotype on the natural history of untreated sickle cell retinopathy in angiographic study. *Br J Ophthalmol* 1991; 75 (4):229-31.
37. Friberg TR, Young CM, Milner PF Incidence of ocular abnormalities in patients with sickle hemoglobinopathies. *Ann Ophthalmol* 1986; 18:150.
38. Gagliano DA, Goldberg MF The Evolution of salmon-patch hemorrhages in sickle cell retinopathy. *Arh Ophthalmol* 1989; 107(12):1814-15.
39. Galinos SO, Asdourian GK, Woolf MB: Spontaneous remodeling of the peripheral retinal vasculature in sickling disorders. *Am J Ophthalmol* 1975; 79:853.
40. Galinos SO, Rabb MF, Goldberg MF, Frenkel M Hemoglobin sc disease and iris atrophy. *Am J Ophthalmol* 1973; 75:421.
41. Goldberg MF Classification and pathogenesis of proliferative sickle cel retinopathy. *Am J Ophptomol* 1971A; 71:649-65.
42. Goldberg MF Natural history of untreated proliferative sickle retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1971B; 85:428.
43. Goldberg MF Retinal vaso- occlusion in sickling hemoglobi-nopathies. *Birth Defects* 1976; 12:474.
44. Goldberg MF, Tso Mon Rubeosis Iridis Glaucoma associated with sickle-cell retinopathy: a light and alectron microscopic study. *Ophthalmology* 1978; 85:1028.
45. Goldberg MF Sickled erythrocytes, hyphema, and secondary glaucoma: the diagnosisand treatment of sickled erythrocytes in human hyphemas. *Ophthalmic Surg* 1979; 10(4):17-30.
46. Goldbaum MH Retinal depression sign indicating a small retinal infarct. *Am J Ophthalmol* 1978; 86:45.
47. Goldbaum MH, Jampol LM, Goldberg MF The disc sign in sickling hemoglobinopathies. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:1957.
48. Gonçalves JCM, Braga JAP, Nione AS, Simoceli RA, Yamamoto M. Retinopatia falciforme em crianças. *Arq Bras Oftalmol* 1990; 53:158–61.

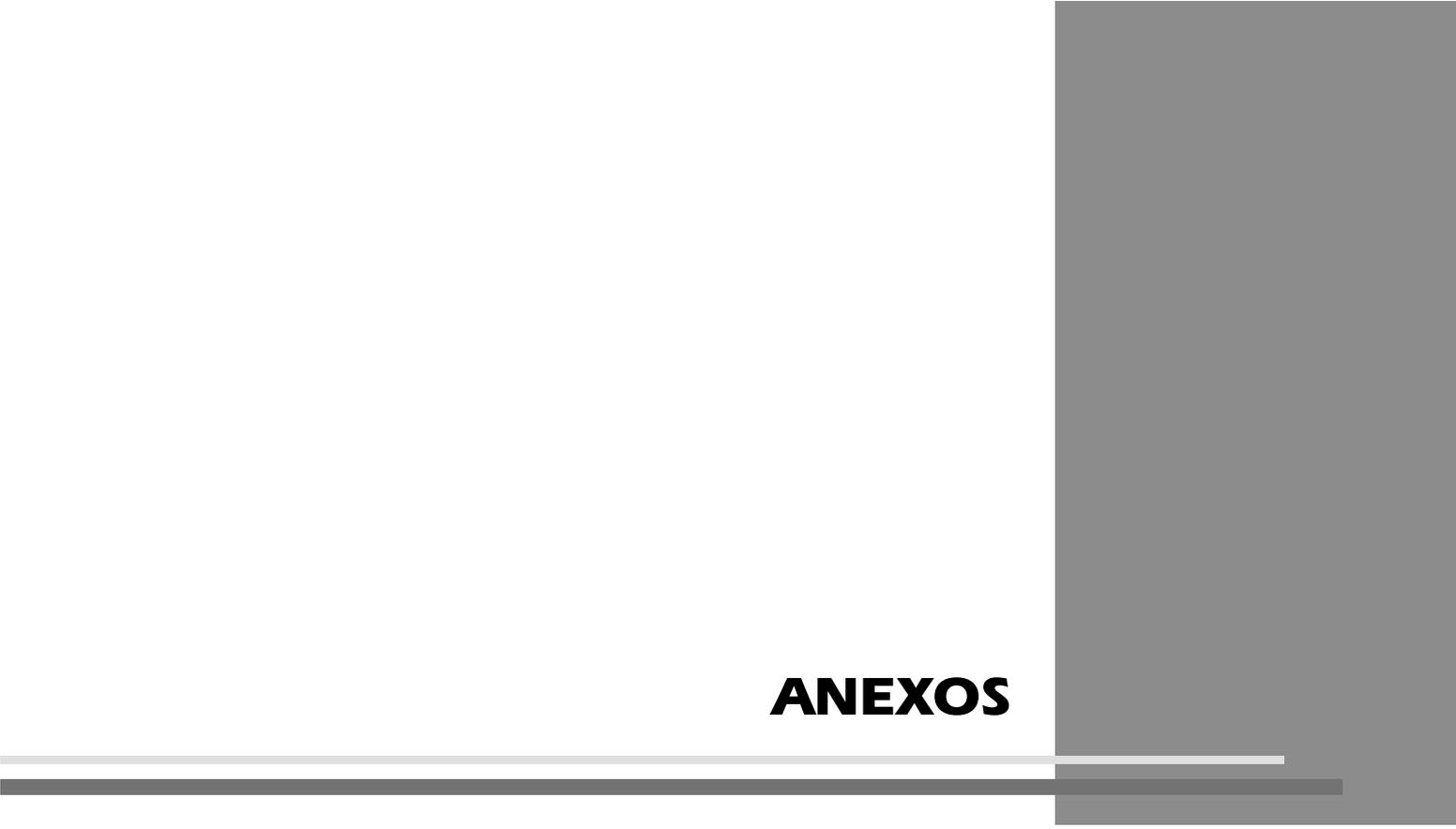
49. Gonçalves MS, Necthman JF, Figueiredo MS, Kerbaury J, Arruda VR, Sonati MF et al. Sickle cell disease in a Brazilian population from São Paulo: A Study of the  $\beta$  haplotypes. *Hum Hered* 1994; 44:322-27.
50. Goodman G, Sallmann L, Holland MG Ocular manifestations of sickle-cell disease. *Arch Ophthalmol* 1957; 58:655-82.
51. Hahn EV, Gillespie EB Sickle cell anemia. report of a case greatly improved by splenectomy. experimental study of sickle cell formation. *Arch Intern Med* 1927; 39: 323-54.
52. Hannon JF Vitreous hemorrhages associated with sickle-cell hemoglobin c disease. *Am J Ophthalmol* 1956; 42:707-12.
53. Henry MD, Chapman AZ Vitreous hemorrhage and retinopathy associated with sickle-cell disease. *Am J Ophthalmol* 1954; 38:204-209.
54. Herrick JB Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910; 6:517-21.
55. Ingram VM Gene mutations in human hemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. *Nature* 1957; 180:326.
56. Jampol LM Arteriolar occlusive diseases of the macula. *Ophthalmology* 1983; 90: 534.
57. Jampol LM, Acheson R, Eagle RC, Serjeant GR, O'grandy R Calcification of Bruch's membrane in angioid streaks with homozygous sickle cell disease. *Arch. Ophthalmol* 1987; 105:93-98.
58. Kalmus H Defective Colours vision, ptc and drepanocytosis in samples from fifteen Brazilian populations. *Ann Hum Genet* 1957; 21:113-125.
59. Klein ML, Jampol LM, Condon PI Central artery occlusion without retrobulbar hemorrhage after retrobulbar anesthesia. *Am J Ophthalmol* 1982; 93.
60. Lawer J, Shen CKJ, Mamatis T The Chromosomal arrangement of human alpha like globin genes. *Cell* 1980; 20:119-30.
61. Lee CM, Charles HC, Smith RT Quantification of macular ischemia in sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:540.
62. Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskwas F, Greer JP, Rodgers GM Wintrobe's Clinical Hematology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1998.

63. Lieb WA, Geeraets WJ, Guerry D Sickle cell retinopathy. ocular and systemic manifestations of sickle- cell disease. *Acta Ophthalmol* 1959; 58:1-45.
64. Lisot CL, Silla LM Screening for hemoglobinopathies in blood donors from Caxias Do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil: Prevalence in an Italian colony. *Cad Saude Publ* 2004; 20:1595-16601.
65. Machado I Da incidência de drepanocitemia em grupo de indivíduos da Cidade do Salvador. *Méd Cir Farm* 1958; 270:471-475.
66. Merritt JC, Risco P Jp: Bilateral macular infarction in ss disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1982; 19:275.
67. Moriarty BJ, Acheson RW, Condon PI, Serjeant GR, Epiretinal membranes in sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1987; 93:466.
68. Moriarty BJ, Acheson RW, Condon PI, Serjeant GR Patterns of visual loss in untreated sickle cell retinopathy. *Eye* 1988; 2(Pt3):330-5.
69. Nagel RL, Bookchin RM, Jhonson J, Labie D, Wajcman H, Isaac-Sodeye WA et al. Strutural basis of the inhibitory effects of hemoglobin f and hemoglobin a2 on the polymerization of hemoglobin S. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:670-2.
70. Naoum PC Diagnóstico das hemoglobinopatias. São Paulo: Corvier; 1987. 242 p.
71. Oliveira FVP, Aihara T, Cançado RD Alterações fundoscópicas nas hemoglobinopatias ss e sc. *Arq Bras Oftalmol* 1996; 59:234-8.
72. Paton D The Conjunctival sign of sickle- cell disease: further observations *Arch Ophthalmol* 1962; 68:627.
73. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC Sickle Cell anemia: a molecular disease. *Science* 1949; 110:543.
74. Paylor RR, Carney MD, Ogura Y alteration of blood- retinal barrier and vitreous in sickle cell retinopathy. *Ophthalmol Clin* 1986; 9:103.
75. Peixoto LIS, Pedreira CM, Lopes KM Estudo genético de uma comunidade nordestina (Paulo Afonso, Bahia) *Ci Cult* 1963; 15:191.

76. Peter D, Fox David T, Dunn JS, Morris GRS Risk factors for proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74:172-6.
77. Pampa SE Ocular manifestation of sickle hemoglobinopathies. *Clin Eye Visioncare* 1996; 8:111-7.
78. Poncz M, Kane E, Gill F Acute chest syndrome in sickle cell disease: etiology and clinical correlates. *J Pediatr* 1985; 107:861.
79. Raichand M, Goldberg MF, Nagpal KC Evolution of neovascularization in sickle cell retinopathy: a prospective fluorescein angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1543.
80. Ramalho AS As Hemoglobinopatias hereditárias: um problema de saúde pública no Brasil. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 1986.
81. Ramos KML, Pedreira CM Estimativas de frequência da hbc em grupo populacionais da Bahia. In: Reunião da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência; 1970. Salvador, Bahia; 1970. p.22..
82. Ramos ML, Nascimento ML, Pereira MP, Valois CV Incidência de variantes hemoglobinas na cidade de Salvador. In: Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia; 1975. São Paulo, Brasil; 1975. p.12.
83. Rapaport SI Hemoglobinopatias e síndromes talassêmicas. In: Introdução á hematologia. 1 ed. São Paulo: Roca; 1987. p.54-70.
84. Rhinesmith HS, Schroeder WA, Pauling LA Quantitative study of the hydrolysis of human dinitrophenyl (dnp) globin: the number and kind of polypeptide chains in normal adult human hemoglobin. *J Am Chem Soc* 1957; 79:4682.
85. Romayanada N, Goldberg MF, Green WR Histopathology of sickle cell retinopathy. *Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol* 1973; 77:652.
86. Ryan SJ, Occlusion Of The Macular capillaries in sickle cell hemoglobin C disease. *Am. J Ophthalmol* 1974; 77:459.
87. Ryan SJ Role Of The Vitreous in the hemoglobinopathies. *Trans Ophthalmol Soc Uk* 1975; 95:403-06.
88. Sarnaik AS, Lusher JM Neurological complications of sickle cell anemia. *Am J Pediatr. Hematol Oncol* 1982; 4:386.
89. Serjeant GR The Sickle Cell Disease. Ixford Medical Publication; 1993.

90. Serjeant GR Screening for sickle-cell disease in Brazil. *Lancet* 2000; 356:168-9.
91. Smith CM, Kuettner JF, Turey DP, Burriss SM, White JG Variable deformability of irreversibly sickled erythrocytes. *Blood* 1981; 58:71-7.
92. Sorr EM, Goldberg RE Traumatic central retinal occlusion with-sickle cell trait. *Am J Ophthalmol* 1975; 80:648.
93. Steinberg MH, Benz Junior EJ Hemoglobin synthesis, structure, and function. In: Hoffman R, Benz Junior EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE *Hematology*. 2.ed. New York: Churdhill Livingstone; 1995, p 458-68.
94. Steinberg MH, Forget GE, Higgs RD, Nagel RL Disorders of hemoglobin. genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge University Press; 2001. p. 653, 775-81.
95. Stuart MJ, Nagel RL Sickle-cell disease. *Lancet.*, 364:1343-60, 2004.
96. Talbot JF, Bird AC, Serjeant GR, Hayes RJ Sickle cell retinopathy in young children in Jamaica. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:149.
97. Talbot JF, Bird AC, Maude GH Sickle cell retinopathy in jamaica children: further observation from a cohort study. *Br J Ophthalmol* 1988; 72:727.
98. Taliaferro WW, Huck JG The Inheritance of sickle cell anemia in man. *Genetics* 1923; 8:594-8.
99. Wang CW, Lukens JN Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee, G.R.; Foerster J, Lukens JN, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10<sup>th</sup>. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988. Cap. 51, p 1346-404.
100. Weatherall DJ, Provan AB Red cells In: *Inherited anemias*. *Lancet* 2000; 355:1169-75.
101. Welch RB, Goldberg MF Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. *Arch Ophthalmol* 1966; 75:353.

# **ANEXOS**

The page features a minimalist design. A solid gray vertical bar is positioned on the right side. Two horizontal lines, one light gray and one dark gray, extend from the left edge towards the right, intersecting the gray bar. The word "ANEXOS" is centered in the white space above these lines.

# ANEXO 1

## ANEXO I- ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS EM PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME SS E SC

01)	DATA		
02)	NOME		
03)	SEXO	1 - Masculino; 2 - Feminino	
04)	TELEFONE PARA CONTATO		
05)	DATA DE NASCIMENTO		
06)	ESTADO CIVIL	1 - Solteiro; 2 - Casado; 3 - Viúvo; 4 - Separado	
07)	NATURALIDADE		
08)	PROCEDÊNCIA		
09)	NÚMERO TOTAL DE FILHOS		
10)	NÚMERO DE FILHOS DOENTES		
11)	DOENÇA FALCIFORME NA FAMÍLIA	1 - Sim; 2 - Não	
12)	GRAU DE PARENTESCO	1 - Filho; 2 - Pai; 3 - Mãe; 4 - Tio; 5 - Avô; 6 - Avó; 7 - Primo; 8 - Irmão	
13)	REGISTRO	1 - IBOPC; 2 - HEMOBA; 3 - FIOCRUZ	
14)	COR	1 - Branco; 2 - Pardo; 3 - Negro; 4 - Índios	
15)	ANO DE DIAGNÓSTICO		
16)	QUEM FEZ O DIAGNÓSTICO	1 - Exame Rotina; 2 - Internamento; 3 - Crise; 4 - Outros	
17)	EXAME DE ROTINA	1 - Oftalmo; 2 - Clínico; 3 - Hemato; 4 - Laboratorial; 5 - Outros	
18)	TIPO FALCEMIA	1 - HBS; 2 - HBSC; 3 - HBC; 4 - S-Talassemia; 5 - Outros	
19)	TIPO TALASSEMIA	1 - Alfa; 2 - Homo; 3 - Hetero; 4 - Não	
20)	HAPLÓTIPO	1 - CAR/CAR; 2 - BEM/BEM; 3 - CAR/BEM; 4 - BEM/SEM; 5 - BEM/ATP; 6 - CAR/ATP	
21)	PORCENTAGM HBF		
22)	FAZ USO HIDROXIURÉIA?	1 - Sim; 2 - Não	
23)	FAZ USO ÁCIDO FÓLICO?	1 - Sim; 2 - Não	
24)	JÁ APRESENTOU ALGUMA COMPLICAÇÃO?	1 - Sim; 2 - Não	
	QUAL?	1 - Vaso Oclusão; 2 - Infecção; 3 - Cálculo Biliar; 4 - Sequestro Esplênico; 5 - AVC; 6 - Retinopatia; 7 - Úlcera MMII; 8 - Outros	
25)	INTERNAÇÕES?	1 - Sim; 2 - Não	
	Quantidades de Internações		
26)	USO HEMOCOMPONENTES?	1 - Sim; 2 - Não	
27)	SOROLOGIA	1 - Positivo; 2 - Negativo	
	QUAL?	1 - HIV; 2 - HBV; 3 - HCV; 4 - HTLV1; 5 - HTLV2; 6 - Chagas; 7 - Sifilís	
28)	TRATAMENTO OCULAR ANTERIOR?	1 - Sim; 2 - Não	
	QUAL?	1 - Fot	
29)	EX. EXTERNO	1 - Com Alteração; 2 - Sem Alteração	
30)	T. DE APLANAÇÃO	OD	
		OE	
31)	ACUIDADE VISUAL SEM CORREÇÃO	OD	1 - 20/20; 2 - 20/25; 3 - 20/30; 4 - 20/40; 5 - 20/60; 6 - 20/80; 7 - 20/100; 8 - 20/200; 9 - 20/400; 10 - Contadados; 11 - MM; 12 - Vultos; 13 - PL; 14 - NPL
		OE	1 - 20/20; 2 - 20/25; 3 - 20/30; 4 - 20/40; 5 - 20/60; 6 - 20/80; 7 - 20/100; 8 - 20/200; 9 - 20/400; 10 - Contadados; 11 - MM; 12 - Vultos; 13 - PL; 14 - NPL
32)	REFRAÇÃO	OD	
		OE	
32)	ACUIDADE VISUAL COM CORREÇÃO	OD	1 - 20/20; 2 - 20/25; 3 - 20/30; 4 - 20/40; 5 - 20/60; 6 - 20/80; 7 - 20/100; 8 - 20/200; 9 - 20/400; 10 - Contadados; 11 - MM; 12 - Vultos; 13 - PL; 14 - NPL
		OE	1 - 20/20; 2 - 20/25; 3 - 20/30; 4 - 20/40; 5 - 20/60; 6 - 20/80; 7 - 20/100; 8 - 20/200; 9 - 20/400; 10 - Contadados; 11 - MM; 12 - Vultos; 13 - PL; 14 - NPL
33)	BIOMICROSCOPIA SEGMENTO ANTERIOR	OD	1 - Rubeose; 2 - Sinal Conjuntiva; 3 - Atrofia Íris; 4 - Hifema; 5 - Outros; 6 - Sem Alteração
		OE	1 - Rubeose; 2 - Sinal Conjuntiva; 3 - Atrofia Íris; 4 - Hifema; 5 - Outros; 6 - Sem Alteração
34)	BIOMICROSCOPIA SEGMENTO POSTERIOR	OD	
		OE	

35)	GONIOSCOPIA	OD	
		OE	
36)	FUNDOSCOPIA INDIRETA	OD	1- Tortuosidade Vascular Aumentada
		OE	2 - Lesões pigmentadas cório retinicas "Back Sun Burst"
			3 - Hemorragias retinianas "Salmon Patches"
			4 - Oclusões arteriolar
			5 - Retinopatia proliferativa
		6 - Estrias Angioides; 7 - Sinal Disco; 8 - H. Vítrea; 9 - DR; 10 - Sem Alteração	
37)	ANGIOFLUORES CEINAPAFIA	OD:	
		OE:	
38)	U - SOM	OD:	
		OE:	
39)	ENCAMINHADO		1 - Exames; 2 - Retorno Periódico; 3 - Tratamento; 4 - Outro Departamento; 5 - Hemoba; 6 - Fiocruz; 7 - Angio; 8 - U-Som; 9 - Fotocoagulação
40)	ESTÁGIO	OD	1 - Oclusões Arteriolares; 2 - Anastomoses; 3 - Neovasos + Proliferação Fibrosa; 4-Hemorragia Vítrea; 5 -DR
		OE	1 - Oclusões Arteriolares; 2 - Anastomoses; 3 - Neovasos + Proliferação Fibrosa; 4 - Hemorragia Vítrea; 5 -DR

## ANEXO 2 – Termo Consentimento Livre E Esclarecido

---

Eu,----- (pais ou responsável), maior de 18 anos de idade, detentor de integral competência, consinto na participação do menor ----- no estudo denominado "Estudo das alterações fundoscópicas em um grupo de portadores de doença falciforme em Salvador-BA, sob a coordenação de Dra. Dayse Cury de Almeida. Estas alterações, quando presentes, podem levar a um comprometimento ocular. A sua participação proporcionará ao menor uma avaliação e acompanhamento oftalmológico.

Entendo também que, como responsável foi esclarecida e submetida a um questionário que garante a privacidade de todas as informações obtidas neste estudo, e que tenho permissão para a qualquer momento retirar o meu consentimento da participação do menor no estudo sem nenhuma punição ou perda de direitos. Entretanto, este poderá ser solicitado a realizar exames adicionais, caso o médico que o assiste, julgue-os necessários para sua saúde e bem estar. Minha recusa em permitir que meu filho ou tutelado participe do estudo não resultará em punições ou perdas de benefícios a que ele/ela tenha direito.

Assinatura do responsável \_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_

Nome do responsável (letra de forma) \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Número de identidade \_\_\_\_\_

Eu presenciei a explicação acima descrita, confirmando a oportunidade concedida ao responsável de formular perguntas sobre o estudo em questão e testemunho a assinatura do pai ou responsável pelo menor nesse documento.

Assinatura da testemunha \_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_

Nome da testemunha (letra de forma) \_\_\_\_\_

Assinatura da testemunha \_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_

Nome da testemunha (letra de forma) \_\_\_\_\_

Assinatura do investigador \_\_\_\_\_

Nome do investigador (letra de forma) \_\_\_\_\_

Local \_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_

## **EXPLICAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO**

### **Título do estudo**

## **AVALIAÇÃO DO PERFIL OFTALMOLÓGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME.**

### **Investigador principal**

Dra. Dayse Cury de Almeida Oliveira - IBOPC

### **Informação sobre o estudo e sua participação**

A doença falciforme é uma doença hereditária freqüente em nossa população, caracterizada pela presença de hemoglobina anormal, que modifica a forma das hemáceas, levando a obstrução vascular. Esta obstrução pode ocorrer em todo organismo, inclusive causando alterações oculares.

A sua participação em nosso estudo é de caráter voluntário, poderá ser interrompida em qualquer momento do estudo, sendo que a recusa quando a participação não implicará em punições ou perda de benefícios.

### **Objetivo do estudo**

Conhecer a freqüência das alterações oculares visando uma orientação médica especializada aos participantes.

### **Duração da sua participação**

A aceitação em participar desse estudo implicará na concordância em responder um questionário epidemiológico e demográfico, e na

permissão para retirada de sangue se houver necessidade para triagem molecular da hemoglobina; de um exame oftalmológico.

### **Riscos, danos e desconfortos.**

A realização do exame de sangue se dará por pessoal habilitado e especializado do HEMOBA ou FIOCRUZ, utilizando materiais novos, estéreis e descartáveis. Nas amostras coletadas serão realizados exames hematológicos. O exame oftalmológico ocorrerá por oftalmologistas sendo necessária dilatação ocular e exames complementares caso seja necessário.

### **Benefícios**

A participação neste projeto proporcionará benefícios aos pacientes, uma vez que possibilitará o diagnóstico precoce, e exames clínicos laboratoriais.

Cumpramos ressaltar que o presente estudo contribuirá para obtenção de informações do comprometimento ocular permitindo a utilização dos conhecimentos adquiridos em orientação futura.

Compromisso com a confidencialidade da identidade do voluntário

Os registros da sua participação no estudo serão mantidos confidencialmente, sendo do conhecimento somente dos participantes do projeto e dos médicos responsáveis pelo seu atendimento.

### **Novos achados significativos**

Qualquer informação importante que surgir durante o andamento do estudo que possa contribuir para o melhor desenvolvimento clínico da doença será levado imediatamente ao seu conhecimento e do seu médico.

### **Cuidados médicos**

Os participantes do estudo serão atendidos para avaliação oftalmológica no ambulatório do IBOPC. As análises laboratoriais serão realizadas na HEMOBA ou FIOCRUZ.

Pessoas e locais a serem contatadas para o esclarecimento de dúvidas e maiores informações

Dra. Dayse Cury de Almeida Oliveira - coordenadora do projeto - IBOPC -  
fone: 3173-8200

IBOPC - Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção a Cegueira. Rua  
Pedro Lessa nº. 118, Canela.

Caso você não tenha entendido alguma parte desse documento/explicação,  
pergunte ao investigador antes de assinar.