



CURSO DE MEDICINA

ADRIANO CYPRIANO FANELI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RETINOPATIA FALCIFORME E HIDROXIURÉIA: COORTE
RETROSPECTIVA**

SALVADOR-BA

2023

ADRIANO CYPRIANO FANELI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RETINOPATIA FALCIFORME E HIDROXIURÉIA: COORTE
RETROSPECTIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública como requisito parcial para
aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Lívia Maria Nossa Moitinho

SALVADOR-BA

2023

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença genética caracterizada por uma alteração na conformação das hemoglobinas. Entre todas as complicações vasculares da Anemia Falciforme, a retinopatia falciforme é a mais prevalente e representa uma das principais causas de cegueira. A terapia com Hidroxiureia, por meio do incremento do nível sérico de Hemoglobina Fetal, possui associação com a melhora de alguns sintomas da anemia falciforme. Entretanto, a associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção de retinopatia falciforme, especificamente, ainda não é um tema esclarecido pela literatura. Nesse contexto, esse trabalho teve como objetivo verificar a associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção de retinopatia falciforme. Sendo assim, foi realizado um estudo de caráter observacional tipo coorte retrospectivo, com o objetivo de buscar uma associação entre o uso de Hidroxiureia e a ausência de retinopatia falciforme. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A variável contínua, idade, foi comparada através do teste não-paramétrico U de Mann-Whitney. Ao analisar os prontuários de maio de 2021 à fevereiro de 2022, dos pacientes atendidos em uma clínica oftalmológica de Salvador-BA, 26 pacientes atenderam aos critérios de inclusão do estudo. 24 pacientes eram portadores de retinopatia falciforme. Dos 10 pacientes que utilizavam Hidroxiureia, todos apresentavam Retinopatia Falciforme. Entre os 16 pacientes que não utilizavam Hidroxiureia, 8 apresentavam Retinopatia Falciforme. A mediana da idade da amostra é 35 anos. Após realização de teste exato de Fisher, não foi encontrada associação entre o uso da Hidroxiureia e a ausência de Retinopatia Falciforme ($p=0.50$). Nesse sentido, esse estudo não conseguiu associar o uso da Hidroxiureia à prevenção de Retinopatia Falciforme.

Palavras-Chave: Anemia Falciforme. Retinopatia Falciforme. Hidroxiureia.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a genetic disease characterized by an alteration in the conformation of hemoglobins. Among all vascular complications of Sickle Cell Anemia, Sickle Cell Retinopathy is the most prevalent and represents one of the main causes of blindness. Hydroxyurea therapy, through the increase of fetal hemoglobin serum level, is associated with the improvement of some symptoms of sickle cell anemia. However, the association between the use of Hydroxyurea and the prevention of sickle cell retinopathy specifically is still an unclear topic in the literature. In this context, this study aimed to verify the association between the use of Hydroxyurea and the prevention of sickle cell retinopathy. Therefore, a retrospective observational cohort study was conducted to search for an association between the use of Hydroxyurea and the absence of sickle cell retinopathy. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test. The continuous variable, age, was compared using the non-parametric Mann-Whitney U test. By analyzing the medical records from May 2021 to February 2022, of patients treated in an ophthalmology clinic in Salvador-BA, 26 patients met the study inclusion criteria. 24 patients had sickle cell retinopathy. Of the 10 patients using Hydroxyurea, all had Sickle Cell Retinopathy. Among the 16 patients who did not use Hydroxyurea, 8 had Sickle Cell Retinopathy. The median age of the sample was 35 years. After performing Fisher's exact test, no association was found between the use of Hydroxyurea and the absence of Sickle Cell Retinopathy ($p=0.50$). Therefore, this study was unable to associate the use of Hydroxyurea with the prevention of Sickle Cell Retinopathy.

Keywords: Sickle cell disease. Sickle cell retinopathy. Hydroxyurea

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	7
2.1 Primário	7
2.2 Secundários:	7
3. REVISÃO DA LITERATURA	8
4. METODOLOGIA	11
4.1. Desenho	11
4.2. Local, duração e período do estudo	11
4.3. População do estudo	11
4.3.1. População Alvo e Acessível	11
4.3.2. Critérios de Elegibilidade	11
4.3.3. Tamanho e Seleção Amostral	11
4.3.4. Fonte de Dados	12
4.3.5. Instrumento da coleta de dados	12
4.3.6. Procedimentos da coleta de dados	12
4.4. Variáveis do Estudo	12
4.5. Processamento e análise estatística	12
4.6. Aspectos bioéticos	13
5. RESULTADOS	14
6. DISCUSSÃO	16
7. CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS	19
APÊNDICE A	22
ANEXO A	23

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma condição genética resultante de alterações na estrutura da Hemoglobina (Hb), que está presente em todos os continentes do mundo. Entretanto, há uma frequência maior em afrodescendentes¹. No Brasil, país com uma das populações mais geneticamente heterogênea do mundo, existe uma maior prevalência da doença nas Regiões Norte e Nordeste, sendo a Bahia, o estado com maior prevalência da doença no país²⁻⁴.

Pacientes acometidos pela anemia falciforme herdam, obrigatoriamente, uma mutação materna e outra paterna. O genótipo apresentado pelos portadores da Anemia Falciforme pode ser homocigoto (HbSHbS) ou heterocigótico composto (HbSHbC). A heterogeneidade genotípica da doença e as características genéticas individuais de cada indivíduo, juntamente com suas interações no meio ambiente, tornam a Anemia Falciforme uma patologia com um amplo espectro de manifestações e complicações clínicas⁵.

Nesse contexto, a doença falciforme, além de crises de dor frequentes, úlceras e crises vaso oclusivas também pode causar problemas na retina, quadro esse denominado de: Retinopatia Falciforme. Esse quadro clínico, assim como a maioria dos sinais clínicos da doença falciforme, é oriundo de vaso oclusão: a agregação das hemoglobinas mutadas, e sua deformabilidade reduzida, na microcirculação retiniana torna o fluxo sanguíneo das arteríolas pré capilares estagnados, tornando o ambiente propício para trombooses e isquemias. Nesse contexto, a Retinopatia Falciforme pode evoluir com maculopatia média aguda para central, hemorragia vítrea ou até mesmo descolamento de retina. Sendo assim, a Retinopatia Falciforme constitui um grande fator de risco para a cegueira entre os Falcêmicos⁶.

Em relação ao tratamento, apesar de ter sido descrita em 1910 na literatura, a AF não possui cura e ainda há muita incerteza quanto ao tratamento otimizado para a doença. Atualmente, ocorre principalmente um manejo sintomático, através de transfusões

sanguíneas, anti-inflamatórios e antibióticos, e um manejo preventivo, através do fármaco Hidroxiureia. Nesse contexto, a Hidroxiureia, uma droga originalmente usada para tratamento oncológicos, é a única droga prescrita para prevenção de sintomas clínicos na Anemia Falciforme, dentre eles a Retinopatia Falciforme, por conta da sua capacidade farmacodinâmica de elevar os níveis séricos da Hemoglobina Fetal (HbF)⁷⁻⁹.

Entretanto, ainda há muitas controvérsias quanto à validade do benefício do uso da Hidroxiureia na prevenção de Retinopatia Falciforme. Nesse sentido, este trabalho possui, primordialmente, a finalidade de estudar uma possível associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção de Retinopatia Falciforme¹⁰. Sendo assim, essa análise será composta por residentes do estado da Bahia, uma das populações com maior prevalência de anemia falciforme do Brasil, e estudará a interação entre Hidroxiureia e Retinopatia Falciforme, a alteração vaso oclusiva mais comum entre os pacientes falcêmicos. Sendo assim, este estudo tem como objetivo analisar a possível associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção de retinopatia falciforme em uma amostra de pacientes, com diagnóstico confirmado de Anemia Falciforme.

2. OBJETIVOS

2.1 Primário: Relacionar a associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção de retinopatia falciforme em uma amostra de pacientes, com diagnóstico confirmado de Anemia Falciforme.

2.2 Secundários:

Identificar se há diferença significativa na prescrição de Hidroxiureia entre os genótipos.

Descrever a incidência de Retinopatia Falciforme em cada um dos genótipos.

Descrever a incidência de Retinopatia Falciforme proliferativa em cada um dos genótipos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética hematológica crônica sem tratamento bem estabelecido. A lesão molecular causadora da hemoglobina em formato de foice, característica clássica da doença falciforme, é consequência de uma mutação pontual. Trata-se de uma substituição de ácido glutâmico por valina, no gene da beta globina⁸.

O quadro clínico da AF possui uma série de complicações vasculares, sendo a retinopatia falciforme a mais comum dessas¹¹. A retinopatia falciforme é oriunda de vaso oclusão do suprimento vascular retiniano, induzindo a isquemia periférica da retina¹². Dentro desse contexto isquêmico, a retina promove, como resposta à diminuição do suprimento sanguíneo, o surgimento de uma vascularização acessória, representada pelo aparecimento de neovasos no exame do fundo do olho.

Ocorre que, a presença de neovasos no fundo do olho está altamente associada a eventos que representam ameaças sérias à visão dos indivíduos, sendo esses: hemorragia vítrea e descolamento de retina¹². Goldberg, em 1971, classificou o processo fisiopatológico da Retinopatia Falciforme em 5 subtipos: Grau I, II, III, IV, V; Sendo os graus I e II chamados também de Retinopatia Falciforme não proliferativa e os Graus III e IV, onde há a presença de neovasos, retinopatia falciforme proliferativa. O grau V é o descolamento de retina propriamente dito^{13,14}.

O diagnóstico da Retinopatia Falciforme, por meio dos critérios estabelecidos por Goldberg, é feito através de um exame oftalmológico completo, tendo como foco principal o exame do fundo do olho. Durante a realização desse exame o diagnóstico pode ser feito após a visualização de sinais e sintomas retinianos comuns na Retinopatia Falciforme, tais quais: oclusão arteriolar, rearranjo capilar, anastomose arteriovenosas, neovascularização pré retiniana, hemorragia vítrea e descolamento de retina.

Pode-se observar que esses sinais e sintomas estão diretamente associados aos eventos vaso oclusivos da AF. Em contrapartida, diferentemente da grande maioria das manifestações sistêmicas da doença, a Retinopatia Falciforme é mais comum em genótipo HbSC do que em genótipo HbSS.

Estágios da Retinopatia Falciforme Proliferativa

I	Obstrução Arteriolar
II	Anastomoses arteriovenosas
III	Proliferação neovascular
IV	Hemorragia Vítea
V	Descolamento de Retina

Fonte: Elaboração própria.

Fonte dos dados: Goldberg¹³

Apesar de possuir fisiopatologia e evolução dos sintomas muito bem descritas, a retinopatia falciforme não apresenta um tratamento otimizado bem estabelecido na literatura. Atualmente, a única medida preventiva, bem estabelecida, é o rastreamento anual com médico oftalmologista a partir dos 10 anos de idade. No que tange às opções de tratamento, as intervenções atualmente utilizadas para Retinopatia Falciforme são os tratamentos também utilizados para outras patologias Retinianas. Como por exemplo, a Fotocoagulação a laser, indicada para o estágio proliferativo da doença e usada em outros quadros retinianos com a formação de neovasos, como por exemplo, a Retinopatia Diabética ¹⁰.

Nesse contexto, a Hidroxiureia, droga que reduz o número de eventos vaso oclusivos em pacientes falcêmicos, por meio de um aumento do nível sérico de Hemoglobina Fetal (HbF) e da redução da polimerização da “Sickle Hemoglobin”, hemoglobina patológica típica da Anemia Falciforme, surge como uma possível opção para a prevenção de Retinopatia Falciforme. A Hidroxiureia e, conseqüentemente, o aumento da Hemoglobina fetal (HbF), foram associados a redução de mortalidade e complicações vaso oclusivas por uma série de trabalhos observacionais, por conta disso, a droga foi incluída nas recomendações de tratamento para a anemia falciforme

Entretanto, o efeito benéfico da Hidroxiureia, no que tange a prevenção de Retinopatia Falciforme, não é um consenso da literatura médica atual, tendo em vista a ausência de um trabalho de design metodológico confirmatório e a presença de pesquisas que não demonstram alterações na mortalidade populacional dos pacientes com doença falciforme no período pós aprovação do uso da Hidroxiureia. Contudo, atualmente, a hipótese mais aceita defende que a não prescrição da Hidroxiureia em dose máxima, 20mg/kg em crianças e 15mg/kg a 20 mg/kg em adultos, é a razão pela qual não há alterações nas estatísticas de mortalidade da população falcêmica²¹⁻²⁵.

Nesse cenário de incerteza quanto ao benefício da Hidroxiureia, uma das lacunas da literatura é o efeito da Hidroxiureia na retinopatia falciforme. Dois trabalhos de baixo risco de viés metodológico, estudaram, retrospectivamente, uma amostra de indivíduos diagnosticados com anemia falciforme, composta por crianças e em uma de adultos, a associação entre retinopatia falciforme e o uso da Hidroxiureia. Nenhum dos dois trabalhos conseguiu provar estatisticamente a associação entre o uso da Hidroxiureia e a presença de retinopatia falciforme, muito por conta do fato de serem retrospectivos, portanto, seus dados estatísticos foram coletados de uma amostra por conveniência^{11,26}.

Sendo assim, este trabalho possui como tese principal, procurar a associação entre o uso da Hidroxiureia e a presença de retinopatia falciforme, contribuindo, dessa forma, para o estudo de uma fração do conhecimento da retinopatia falciforme ainda incerta na literatura médica.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte retrospectiva.

4.2. Local, duração e período do estudo

O estudo foi realizado em uma clínica oftalmológica particular em Salvador-Ba. Foram analisados prontuários de pacientes atendidos entre maio de 2021 e fevereiro de 2022

4.3. População do estudo

4.3.1. População Alvo e Acessível

A população alvo é representada por pacientes diagnosticados com Anemia Falciforme, enquanto a população acessível é composta por indivíduos, com diagnóstico confirmado de Anemia Falciforme, atendidos em uma clínica oftalmológica particular.

4.3.2. Critérios de Elegibilidade

Critérios de Inclusão: Pacientes portadores de anemia falciforme submetidos a exame oftalmológico completo e com registro de genótipo para anemia falciforme: HbSS ou HbSC.

Critérios de Exclusão: Prontuário incompleto, gestante, dificuldade de mobilidade, opacidade de meios intra oculares, retinopatia não relacionada a Anemia Falciforme, histórico de cirurgia vítreo-retiniana, histórico de trauma ocular grave, doença ocular não especificada, nistagmo, alta ametropia, distúrbio de visão de cores, ambliopia, alergia a: fluoresceína e tropicamida e diagnósticos das seguintes doenças: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, neoplasia, doença auto imune ou degenerativa e neuropatia óptica glaucomatosa.

4.3.3. Tamanho e Seleção Amostral

A amostragem foi do tipo não probabilística: amostra por conveniência. Após análise de 37 prontuários de pacientes diagnosticados com anemia falciforme atendidos no local da pesquisa entre maio de 2021 e fevereiro de 2022, 26 prontuários que

atenderam aos critérios de inclusão da pesquisa. Portanto, foram analisados 26 prontuários.

4.3.4. Fonte de Dados

Dados secundários que foram coletados de prontuários eletrônicos.

4.3.5. Instrumento da coleta de dados

Os dados foram armazenados em forma de planilha, elaborada no programa Excel.

4.3.6. Procedimentos da coleta de dados

Os dados foram obtidos através da análise de prontuários eletrônicos em uma clínica oftalmológica particular. Em seguida, um formulário em forma de planilha, no programa Excel, foi preenchido com os dados coletados. Além disso, para a análise de presença e grau de retinopatia falciforme, foram revisados os exames de *Optical Coherence Tomography* (OCT) em ambos os olhos de todos os pacientes incluídos na pesquisa.

4.4. Variáveis do Estudo

Variáveis Independentes: Sexo, Idade, Genótipo de Anemia Falciforme e prescrição de Hidroxiureia.

Variáveis Dependentes: Presença de Retinopatia Falciforme, classificação de Goldberg para Retinopatia Falciforme

4.5. Processamento e análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas através de suas proporções, frequências e percentuais, as quais foram comparadas através do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A variável contínua, idade, foi comparada através do teste não-paramétrico U de Mann-Whitney, tendo em vista que, após visualização da distribuição dos dados em um gráfico do tipo histograma, a idade não apresenta distribuição normal.

Todos os testes foram bicaudais e considerados estatisticamente significantes apenas com valores de $p < 0.05$. Os dados foram analisados com auxílio do software Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.

4.6. Aspectos bioéticos

O presente estudo respeitou os aspectos bioéticos conforme a resolução 466/2012 e a Declaração de Helsinque, assegurando ao paciente o direito de declinar sua participação, não oferecendo nenhum abono por esta e resguardando sua privacidade e individualidade, não sendo publicados nomes e informações pessoais que comprometam a integridade e firam os direitos dos pacientes. O risco desse estudo para o paciente foi mínimo, já que nenhuma intervenção de qualquer natureza foi realizada; pode envolver talvez algum através da exposição de dados do paciente, mas este pode ser minimizado através da transferência dos dados para uma planilha independente, sem identificação, onde apenas o pesquisador principal tem acesso. Projeto aprovado pelo CEP da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública com o CAEE 61414922.7.0000.5544 e parecer circunstanciado 5.779.322. [Parecer Consubstanciado](#)

5. RESULTADOS

No período de 1º de maio de 2021 a 28 de fevereiro de 2022, foram atendidos 26 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão do estudo. Diagnosticados com anemia falciforme, no local da pesquisa, com idades entre 10 e 58 anos, sendo 7 homens e 19 mulheres. A mediana da idade dos pacientes foi de 35 anos. Entre os 26 pacientes, 10 faziam tratamento com Hidroxiureia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes que utilizavam Hidroxiureia e o grupo que não utilizava, em relação ao número de participantes. (Tabela 1)

Tabela 1 – Características da amostra e incidência de Retinopatia Falciforme, de acordo com o uso de Hidroxiureia. Salvador, Bahia, 2022.

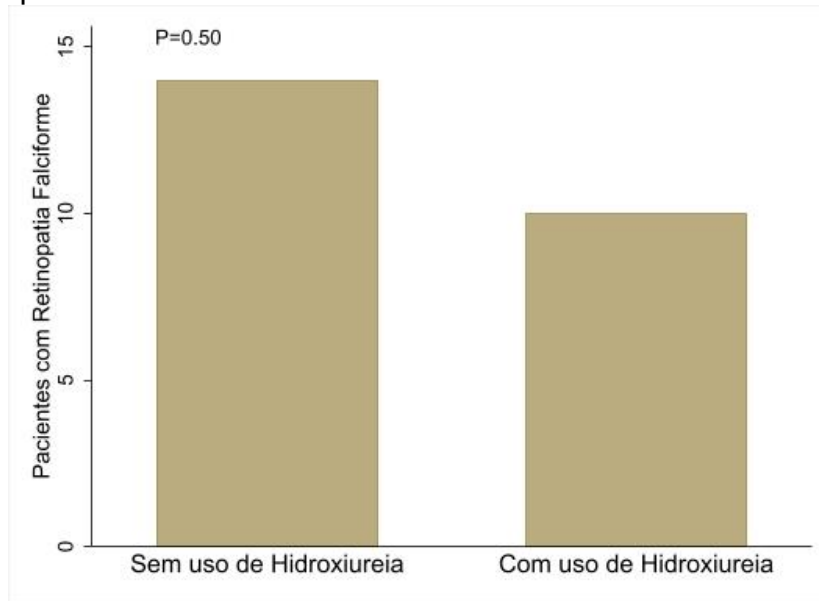
Variáveis	Hidroxiureia (N=10)	Não Hidroxiureia (N=16)	Valor de P
Idade (Mediana/IQ)	35 (15,5)	34,5 (24)	0.70
Homens	20%	31,5%	0.66
Mulheres	80%	68,5%	0.66
Retinopatia Falciforme	100%	87,5%	0.50
Retinopatia Proliferativa	70%	50%	0.42
Genótipo HbSS	60%	37,5%	0.26

Fonte: Elaboração própria

Legenda: Foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, para mensurar a diferença de Idade dos dois grupos, e o Teste Exato de Fisher para as demais variáveis.

Entre os 26 pacientes, 24 foram diagnosticados com Retinopatia Falciforme. Ao comparar, entre os 24 pacientes diagnosticados com retinopatia falciforme, os pacientes que utilizam Hidroxiureia e os que não usam, não houve significância estatística, consoante ao Gráfico 1 abaixo.

Gráfico 1 – Diferença na incidência de Retinopatia Falciforme, entre os pacientes que fazem e não fazem o uso de Hidroxiureia.



Fonte: Elaboração própria.

Além disso, não há diferença estatisticamente válida entre a prescrição de Hidroxiureia por genótipo. (Tabela 2). Por fim, a incidência de retinopatia em cada genótipo foi de 83,5% dentre os pacientes de genótipo HbSHbS e de 100% em pacientes HbSHbC. Ademais, a incidência de retinopatia falciforme proliferativa foi de 50% em pacientes HbSHbS e de 64,2% em genótipos HbSHbC. Não houve diferença significativa de incidências entre os genótipos (Tabela 2)

Tabela 2 - Características da amostra e incidência de retinopatia falciforme, de acordo com o genótipo para AF. Salvador, Bahia, 2022.

Variáveis	HbSHbS, N = 12	HbSHbC, N = 14	Valor de P
Idade (Mediana/IQ)	34 (27)	35.5 (13)	0.98
Homens	25%	28,5%	0.83
Retinopatia Falciforme	83,3%	100%	0.20
Retinopatia Proliferativa	50%	64,2%	0.48
Prescrição Hidroxiureia	50%	28,5%	0.26

Fonte: Elaboração própria

6. DISCUSSÃO

A Hidroxiureia é um fármaco utilizado por 38,4% dos pacientes estudados e é a única droga disponível capaz de alterar o processo e o prognóstico da Anemia Falciforme. No entanto, ainda não está claro se a Hidroxiureia é eficaz na prevenção da retinopatia falciforme ¹⁰. Estudos recentes têm apresentado resultados contraditórios sobre a associação entre o uso da Hidroxiureia e a ausência de retinopatia falciforme, sugerindo que a dose prescrita aos pacientes pode ser um fator importante a ser considerado ¹¹. De acordo com as evidências disponíveis, parece que a Hidroxiureia só é realmente benéfica na prevenção da retinopatia falciforme quando é prescrita na dose máxima suportada ¹¹. No entanto, devido à metodologia retrospectiva deste estudo, não foi possível investigar a relação entre a dose prescrita e o benefício da droga. Portanto, assim como a maioria dos estudos na literatura, a amostra deste estudo não foi capaz de determinar se há uma associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção da retinopatia falciforme. (Gráfico 1)

A maioria dos pacientes com genótipo HbSHbC, 53,8% da amostra estudada, possuem um curso clínico mais discreto e um menor número de fenômenos vaso oclusivos, em comparação aos de genótipo HbSHbS. Entretanto, a Retinopatia Falciforme ocorre predominantemente em pacientes do genótipo HbSHbC. Na literatura atual, estudo aponta que, por conta das crises vaso-oclusivas de intensidade reduzida, pacientes do genótipo HbSHbC possuem maior facilidade em desenvolver oclusões na vasculatura retiniana periférica, aumentando o risco de doença proliferativa retiniana ¹¹. Dentre os 26 pacientes analisados, neste estudo, 100% dos genótipos HbSHbC e 83,3% HbSHbS, apresentou diagnóstico de Retinopatia Falciforme Proliferativa, entretanto, apesar de aparentar ter resultados consoantes com a literatura, não foi possível determinar diferença estatisticamente significativa (Tabela 2)

Outro aspecto relacionado às diferentes manifestações por genótipo, abordado na literatura recente, é a desigualdade na prescrição de Hidroxiureia entre os pacientes de genótipo HbSHbS e HbSHbC ¹¹. A literatura atual aponta para uma desigualdade

significativa na prescrição por genótipo. Pacientes HbSHbC possuem uma menor taxa de prescrição de Hidroxiureia, apesar de possuírem uma maior prevalência de Retinopatia Falciforme ¹¹. Na amostra analisada por essa pesquisa, 50% dos pacientes de genótipo HbSHbS utilizavam a Hidroxiureia, enquanto apenas 28,5% no grupo HbSHbC, tendo assim um resultado consoante com a literatura. Entretanto, por conta do baixo tamanho amostral, não foi possível mensurar uma diferença estatisticamente significativa.

A incidência de Retinopatia Falciforme e de Retinopatia Falciforme Proliferativa, em pacientes diagnosticado com Anemia Falciforme, de acordo estudos realizadas, é de, respectivamente, 10%-20% e 13%^{27,28}. No entanto, neste estudo, a incidência de Retinopatia Falciforme e a de Retinopatia Falciforme Proliferativa, respectivamente, foram de 92% e 58%.

O presente estudo apresenta algumas limitações. O viés de seleção não pode ser descartado, afinal, trata-se de um estudo retrospectivo realizado em apenas uma instituição. Além disso, o tempo de análise dos pacientes foi curto, logo, não foi possível identificar a data de início do tratamento com Hidroxiureia e a dose prescrita. Por fim, muito por conta do uso de amostra por conveniência, o tamanho amostral do estudo mostrou-se insuficiente para as análises estatísticas mais robustas. Em decorrência deste fato, não foi possível realizar nenhuma análise estatística inferencial acurada.

7. CONCLUSÃO

Esse estudo buscou relacionar a associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção de retinopatia falciforme em uma amostra de pacientes, com diagnóstico confirmado de anemia falciforme. Entretanto, os resultados obtidos não foram capazes de comprovar estatisticamente a associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção de Retinopatia Falciforme. Nesse sentido, a falta de evidências comprovando a associação entre o uso da Hidroxiureia e a prevenção da Retinopatia Falciforme continua sendo um desafio para a comunidade científica.

REFERÊNCIAS

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: An increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704–12.
2. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(1):177–82.
3. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):204–6.
4. Ramos EMB, Ramos PRB, Carvalho MHP de, Silva DM da, Dutra Júnior PH de F. Portadores da doença falciforme: reflexos da história da população negra no acesso à saúde. *Rev Eletrônica Comun Informação e Inovação em Saúde.* 2020;14(3):681–91.
5. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: Da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):207–14.
6. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, et al. Sick cell retinopathy. A focused review. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;
7. Steensma DP, Kyle RA, Shampo MA. Walter Clement Noel—First Patient Described With Sick Cell Disease. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2010;85(10):e74–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0554>
8. Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF, Luty GA, Dampier C, Osunkwo I, et al. Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: An update on management. *Sci World J.* 2012;2012.
9. Cannas G, Poutrel S, Thomas X. HYDROXYCARBAMINE_ FROM AN OLD DRUG USED IN MALIGNANT HEMOPATHIES TO A CURRENT STANDARD IN SICKLE CELL DISEASE _ Cannas _ *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017;9(1):e2017015.
10. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2017.
11. Mian UK, Tang J, Allende APM, Heo M, Bernstein N, Vattappally L, et al. Elevated fetal haemoglobin levels are associated with decreased incidence of retinopathy in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2018;183(5):807–11.
12. Fox PD, Rupert Vessey SJ, Forshaw ML, Serjeant GR. Influence of genotype on the natural history of untreated proliferative sickle retinopathy an angiographic study. *Br J Ophthalmol.* 1991;75(4):229–31.
13. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol [Internet].* 1971;71(3):649–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(71\)90429-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(71)90429-6)
14. Goldberg MF. Natural History of Untreated Proliferative Sickle Retinopathy.

- Arch Ophthalmol. 1971;85(4):428–37.
15. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia: Risks and Benefits Up to 9 Years of Treatment. *J Am Med Assoc.* 2003;289(13):1645–51.
 16. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Allen D, Coles WA, Seamon C, Ring M, et al. Hydroxyurea-increased fetal hemoglobin is associated with less organ damage and longer survival in adults with sickle cell anemia. *PLoS One.* 2015;10(11):1–
 17. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010;85(6):403–8.
 18. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: Results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood.* 2010;115(12):2354–63.
 19. Lopes de Castro Lobo C, Pinto JFC, Nascimento EM, Moura PG, Cardoso GP, Hankins JS. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;161(6):852–60.
 20. De Araujo OMR, Ivo ML, Ferreira Júnior MA, Pontes ERJC, Bispo IMGP, De Oliveira ECL. Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2015;23(1):67–73.
 21. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010;85(1):36–40.
 22. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2006;81(11):858–63.
 23. Lanzkron S, Patrick Carroll C, Haywood C. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep.* 2013;128(2):110–6.
 24. Bakanay SM, Dainer E, Clair B, Adekile A, Daitch L, Wells L, et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood.* 2005;105(2):545–7.
 25. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol.* 2014;89(5):530–5.
 26. Estep JH, Smeltzer MP, Wang WC, Hoehn ME, Hankins JS, Aygun B. Protection from sickle cell retinopathy is associated with elevated HbF levels and hydroxycarbamide use in children. *Br J Haematol.* 2013;161(3):402–5.
 27. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: Observations from a cohort study. *Ophthalmology.* 2005;112(11):1869–75.

28. Sousa ÉQ de, Sales AA, Santos CV de S, Andrade SM de, Neto MPL, Oliveira EH. Uso da hidroxiuréia na anemia falciforme: uma revisão da literatura. Res Soc Dev. 2020 Jan 1;9(2):e102922058.

APÊNDICE A – Dispensa do TCLE.

Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Referência: Associação entre Retinopatia Falciforme e Hidroxúreia: Coorte Retrospectiva

Pesquisador Responsável: Livia Maria Nossa Moitinho

Ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahlana para Desenvolvimento das Ciências.

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado "Associação entre Retinopatia Falciforme e Hidroxúreia: Coorte Retrospectiva" proposto por Livia Maria Nossa Moitinho.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manuseados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante da pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

4 de agosto de 2022

Livia Maria Nossa Moitinho

Livia Maria Nossa Moitinho



isencaotcle (1).pdf

Fonte: Autoria própria

ANEXO A – Parecer Circunstanciado emitido pelo CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE RETINOPATIA FALCIFORME E HIDROXIUREIA: COORTE RETROSPECTIVA

Pesquisador: Livia Maria Nossa Moitinho

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 61414922.7.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.779.322

Apresentação do Projeto:

A anemia falciforme é uma condição genética, com predominância entre os afrodescendentes. No Brasil, existe uma maior prevalência da doença nas Regiões Norte e Nordeste, sendo a Bahia, o estado com maior prevalência da doença no país. Essa doença, além de crises de dor frequente, úlceras e crises vaso oclusivas também pode causar problemas na retina, quadro esse denominado de: Retinopatia Falciforme, constituindo um grande fator de risco para a cegueira.

Quanto ao tratamento, ocorre principalmente um manejo sintomático, através de transfusões sanguíneas, anti-inflamatórios e antibióticos, e um manejo preventivo, através do fármaco Hidroxiureia. Nesse contexto, a Hidroxiureia, uma droga originalmente usada para tratamento oncológicos, vem sendo prescrita para prevenção de sintomas clínicos na Anemia Falciforme, dentre eles a Retinopatia Falciforme, dada sua capacidade farmacodinâmica de elevar os níveis séricos da Hemoglobina Fetal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Verificar se existe uma associação entre o uso da Hidroxiureia, em pacientes diagnosticados com anemia falciforme, e a prevenção de Retinopatia Falciforme.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.285-001
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br

Página 01 de 05



PB_PARECER_CONSU
 BSTANCIADO_CEP_57

Fonte: Autoria própria.