



**CURSO DE MEDICINA**

**MANUELA SOUSA VIANA**

**PERFIL OFTALMOLÓGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCÊMICA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**Manuela Sousa Viana**

**PERFIL OFTALMOLÓGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCÊMICA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

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 quarto ano do curso.

**Orientador(a):** Dra. Maria Auxiliadora

**SALVADOR**

**2023**

## **AGRADECIMENTOS**

*À professora Maria Auxiliadora*

Por aceitar ser orientadora deste estudo e por todo o apoio na elaboração  
deste trabalho.

*À professora Alcina Andrade*

Por seus ensinamentos ministrados em sala de aula.

## RESUMO

**Introdução:** Este estudo teve o objetivo de criar um protocolo de revisão sistemática sobre as manifestações oftalmológicas em pacientes falcêmicos. A anemia falciforme é uma doença genética do sangue caracterizada por uma mutação no gene da hemoglobina normal (HbA). Essa mutação leva a diversas alterações vasculares e complicações associadas à doença. As alterações oftalmológicas estão relacionadas principalmente aos efeitos da doença nos vasos sanguíneos e tecidos oculares. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Foram selecionados os descritores para o alcance de maior quantidade de publicações a partir da estratégia PRISMA. Posteriormente, foram estabelecidos os critérios de elegibilidade, as bases de dados que foram utilizadas para busca e as informações que extraídas dos estudos analisados. A avaliação da qualidade metodológica ocorreu a partir da ferramenta STROBE, e foram considerados artigos de qualidade aceitável aqueles que contemplaram pelo menos 70% dos aspectos de maneira satisfatória. Os descritores utilizados para a busca nas bases de dados (MEDLINE, PUBMED, COCHRANE, SCIEENCEDIRECT, SCIELO) foram: sickle cell disease e eye changes, considerando como critérios de inclusão na busca, estudos em pacientes que possuíam alterações oftalmológicas decorrentes da anemia falciforme; com delineamento experimental ou quase experimental, assim como, estudos sem randomização com grupo único pré e pós-teste; séries temporais ou caso controle; indexados em bases de dados publicados em inglês ou português entre os anos de 2000 e 2022; e excluídos, estudos sem determinação de metodologia clara, teses e dissertações e publicações com impossibilidade de acesso à publicação impressa ou online. Após a seleção dos artigos de acordo com os critérios de elegibilidade, os dados extraídos serão as intervenções, populações, métodos de estudo e resultados. **Resultados:** Foi identificado o infarte orbital como uma potencial ameaça à visão em pacientes com anemia falciforme, embora não seja uma manifestação comum de crises vaso-oclusivas. Em 21% dos pacientes, a ressonância magnética mostrou sinal anormal na medula óssea, indicando infarte da parede orbitária. A cintilografia óssea também confirmou infartos orbitários em 7 pacientes. Os infartos com proptose levaram a alterações como oftalmoplegia, hipoestesia corneal e disfunção do nervo óptico. A oftalmoplegia foi distinguida em pré-septal e pós-septal, sem correlação com a gravidade da doença falciforme. Em relação a hemodinâmica conjuntival, o grupo SC apresentou velocidades significativamente menores comparado ao grupo SS. O descolamento da retina de tração também foi um dos achados. No que diz respeito a retinopatia, o grupo SC apresentou maior frequência de alterações, com 60% dos pacientes afetados. Foram observadas hemorragias do tipo “salmon patch”, hiperpigmentação tipo “black sunburst”, neovascularização tipo “sea fan”, hemorragia vítrea, tortuosidade venosa, estrias angioides e oclusões periféricas. **Discussão:** Em relação às lesões fundoscópicas, as tortuosidades venosas foram observadas em alta frequência, as lesões “black sunburst” tiveram uma incidência menor. Os hematomas orbitários foram comuns e recorrentes. A neovascularização “sea-fan” foi um achado marcante devido o risco de hemorragia vítrea ou descolamento de retina. As estrias angioides foram pouco encontradas. **Conclusão:** Destaca-se a diversidade de manifestações oftalmológicas na anemia falciforme, com

implicações significativas para o acompanhamento e tratamento desses pacientes.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme, manifestações oftalmológicas, Medicina.

### ABSTRACT

**Introduction:** The aim of this study was to create a systematic review protocol on ophthalmic manifestations in sickle cell patients. Sickle cell anemia is a genetic blood disease characterized by a mutation in the normal hemoglobin (HbA) gene. This mutation leads to various vascular alterations and complications associated with the disease. Ophthalmic changes are mainly related to the effects of the disease on blood vessels and ocular tissues. **Methodology:** This is a systematic literature review. Descriptors were selected to reach the largest number of publications using the PRISMA strategy. Eligibility criteria were then established, as were the databases used for the search and the information extracted from the studies analyzed. Methodological quality was assessed using the STROBE tool, and articles of acceptable quality were those that satisfactorily covered at least 70% of the aspects. The descriptors used for the search in the databases (MEDLINE, PUBMED, COCHRANE, SCIENCEDIRECT, SCIELO) were: sickle cell disease and eye changes, considering as inclusion criteria for the search, studies in patients who had ophthalmological changes resulting from sickle cell anemia; with an experimental or quasi-experimental design, as well as studies without randomization with a single group pre- and post-test; time series or case control; indexed in databases published in English or Portuguese between the years 2000 and 2022; and excluded: studies without a clear methodology, theses and dissertations and publications that cannot be accessed in print or online. After selecting the articles according to the eligibility criteria, the data extracted will be the interventions, populations, study methods and results. **Results:** Orbital infarction was identified as a potential threat to vision in patients with sickle cell anemia, although it is not a common manifestation of vaso-occlusive crises. In 21% of patients, MRI showed an abnormal signal in the bone marrow, indicating infarction of the orbital wall. Bone scintigraphy also confirmed orbital infarcts in 7 patients. Infarcts with proptosis led to alterations such as ophthalmoplegia, corneal hypoesthesia and optic nerve dysfunction. Ophthalmoplegia was distinguished into pre-septal and post-septal, with no correlation with the severity of the sickle cell disease. With regard to conjunctival hemodynamics, the SC group presented significantly lower velocities compared to the SS group. Traction retinal detachment was also one of the findings. With regard to retinopathy, the SC group had a higher frequency of alterations, with 60% of patients affected. Salmon patch hemorrhages, black sunburst hyperpigmentation, sea fan neovascularization, vitreous hemorrhage, venous tortuosity, angioid striae and peripheral occlusions were observed. **Discussion:** Regarding fundoscopic lesions, venous tortuosity was observed at a high frequency, while black sunburst lesions had a lower incidence. Orbital hematomas were common and recurrent. Sea-fan neovascularization was a striking finding due to the risk of vitreous hemorrhage or retinal detachment. Angioid striae were rarely found. **Conclusion:** The diversity of ophthalmic manifestations in sickle cell anemia stands out, with significant implications for the monitoring and treatment of these patients.

**Keywords:** Sickle cell anemia, ophthalmic manifestations, medicine.

## SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO** p. 7
2. **REVISÃO DE LITERATURA** p. 9
3. **OBJETIVO GERAL** p. 13
4. **MÉTODOS** p. 14
  - a) **Desenho de estudo** p. 14
  - b) **Estratégia de busca** p. 14
  - c) **Crerios de inclusão e exclusão** p. 14
  - d) **Extração de dados** p. 14
  - e) **Avaliação da qualidade metodológica** p. 15
  - f) **Aspectos éticos** p. 15
5. **RESULTADOS** p. 16
6. **DISCUSSÃO** p. 21
7. **CONCLUSÃO** p. 23
8. **REFERÊNCIAS** p. 24



## 1. INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme é caracterizada como um grupo de hemoglobinopatias com incidência predominantemente hereditária devido poder genético.<sup>1</sup> No organismo, vai haver uma alteração qualitativa na estrutura das cadeias de globina, convertendo-as em hemácias rígidas e defeituosas, pois adquirem formas semelhantes à foice, tornando-as incapazes de armazenar oxigênio, e, conseqüentemente, aumentando a viscosidade no sangue, situação que contribui para a oclusão de microcirculações e provoca lesões teciduais, em sua maioria das vezes, acompanhadas de algia.<sup>1,4</sup>

Dessa maneira, portadores da Doença Falciforme possuem altas chances de desenvolver diversas complicações, sendo a mesma um fator de risco para outras patologias por conta das oclusões sistêmicas em ambas as circulações, tanto a micro quanto a macro.<sup>1</sup>

A vaso-occlusão também pode ser observada na microvasculatura ocular, podendo acarretar, ou não, o comprometimento da visão, a depender da localização anatômica e do tecido envolvido.<sup>2</sup> Essas manifestações são representadas por alterações orbitárias, conjuntivais, uveais, papilares e retinianas.<sup>1</sup> As alterações retinianas são as mais importantes para a morbidade ocular nas doenças falciformes, já que, por exemplo, a conjuntiva não é dependente da muita quantidade de oxigênio, logo assim, reduz o aparecimento de sintomas visuais, enquanto a retina é bastante sensível à hipóxia, aumentando a incidência dos sintomas, podendo vir a ter um comprometimento da visão de forma parcial ou, até mesmo, total.<sup>1,2</sup>

Estimativas sugerem que todos os anos nascem cerca de 300.000 bebês com a Doença Falciforme e que esse número poderá aumentar para 400.000 até 2050.<sup>3</sup> Possui predominância entre negros e pardos e, no Brasil, devido a miscigenação genética, resultado da escravidão, a cada ano, nascem 3.500 crianças com DF e 200.000 com o traço falciforme.<sup>4</sup> Dentre os estados do país, a Bahia é o que mais sofre com o acometimento dessa patologia, tendo uma proporção de 1 acometido a cada 650 nascidos vivos.<sup>1</sup>

Visto a dificuldade perante o comprometimento da visão, estratégias de tratamento e gestão como o diagnóstico precoce, a profilaxia com penicilina,



transfusão sanguínea, imagem transcraniana de Doppler e outros procedimentos ajudam na sobrevivência e aumentam a qualidade de vida dos pacientes.<sup>3</sup>

De acordo com o Ministério de Saúde, a doença falciforme (DF) é a doença genética e hereditária mais prevalente no Brasil e no mundo. Por ser de origem africana, a doença falciforme é mais prevalente, mas não exclusiva, em pretos e pardos, sendo de alta relevância epidemiológica.

As alterações oculares tendem a ser complicações insidiosas e silenciosas, principalmente em pessoas jovens, necessitando, então, de diagnóstico e tratamento precoce. Em virtude disso, é necessário que haja práticas de prevenção e diagnóstico. Para isso, é preciso ter informações disponíveis, e esse estudo será desenvolvido nesse intuito.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A doença falciforme é caracterizada pela predominância da Hemoglobina S (HbS) nas hemácias. A HbS é derivada de uma mutação no gene  $\beta$ -globina, na qual, o 17º nucleotídeo é convertido de timina para adenina e o 6º aminoácido torna-se valina e não ácido glutâmico. Essa mudança gera uma hidrofobia no tetrâmero de HbS desoxigenado, o que resulta na ligação entre cadeias de  $\beta 1$  e  $\beta 2$  das duas moléculas de hemoglobina. Essa cristalização irá produzir um núcleo de polímero, que perturbará a arquitetura e flexibilidade do eritrócito, promovendo desidratação celular.<sup>5</sup>

A oclusão vascular será o resultado de uma interação dinâmica entre os eritrócitos e o endotélio vascular, ocasionando um quadro episódico e isquêmico, seguido do restabelecimento da circulação sanguínea. Isso agravará ainda mais a lesão tecidual devido a esses ciclos de isquemia e reperfusão que acabam por causar stress oxidante.<sup>5</sup>

Durante as crises vaso-oclusivas, o infarte dos ossos orbitais também pode ocorrer.<sup>7</sup> Sabe-se que são consideravelmente menos comuns, quando comparada, por exemplo, às retinopatias. Tem sua elevada relevância em estudos devido ao alto risco da perda de visão que essa modificação pode acarretar. O indivíduo acometido pode apresentar ou não dores fortes, edema, febre, proptose, oftalmoplegia e diplopia, além de ter suas glândulas lacrimais afetadas. Essa situação pode resultar em perda súbita, permanente e unilateral da visão, porém sem alterações arteriais óbvias da retina num cenário de neuropatia óptica isquêmica retrobulbar. A isso, faz-se necessário uma descompressão orbitária urgente.<sup>6</sup> Além disso, a ressonância magnética é indicada nesses pacientes, além de antibióticos empíricos.<sup>7</sup>

No que diz respeito às alterações do segmento anterior do olho, sabe-se que segmentos capilares lineares isolados e em forma de vírgula nos vasos conjuntivais inferiores do bulbar são comuns. Suas alterações vão variar a depender do estado de oxigenação, sendo menos comuns em indivíduos com baixos níveis de hemoglobina fetal. Há também uma consideração importante a ser feita quando se trata das potenciais complicações relacionadas com hifema, sangramento na câmara frontal do olho. Isso se explica devido a propensão a formação de eritrócitos em forma de foice que acabam por entupir a malha trabecular. Dessa maneira, uma elevação moderada

da pressão intraocular pode ter um impacto significativo no aspecto visual, através da participação do nervo óptico vascular e oclusão da artéria retiniana central. No entanto, o risco de lesões por aumento da pressão intraocular precisa ser ponderado contra os riscos de cirurgia precoce, atuando como intervencionista.<sup>6</sup>

A clássica anomalia conjuntival em pacientes falcêmicos são os vasos em formato de vírgula. Essa descoberta também veio com a informação de serem mais severas em adultos quando comparado com pacientes pediátricos. Em ambos haverá características como uma aparência consistente e esbranquiçada, além da diminuição da vascularidade. A morfometria anormal dos vasos foi vista em 38% dos pacientes adultos, mas não visto em nenhuma das crianças. Tortuosidade dos vasos foi observada 88% dos adultos em comparação a 21% dos pacientes pediátricos. Durante a avaliação da conjuntiva, encontrar alterações mais avançadas pode ser um indicativo dos efeitos mais graves da doença falciforme.<sup>7</sup>

A uveíte anterior representa um dos resultados mascarados da doença falciforme isquêmica.<sup>7</sup>

Ao se tratar da retinopatia, ela é descrita como uma patologia de início silencioso e assintomático. A partir disso, ela pode evoluir para dois desfechos: a retinopatia falciforme não proliferativa ou a retinopatia falciforme proliferativa. Essa última ocorre num número maior de casos e é considerada uma das principais complicações, provocando até mesmo a cegueira total.<sup>1</sup>

Numa perspectiva dos olhos, há relatos de episódios de estresse constante na região ocular, de forma aguda ou crônica, lesionando principalmente a retina e agravado quando há afinamento temporal.<sup>2</sup>

A taxa de prevalência da Retinopatia em indivíduos acometidos com a Doença Falciforme é cerca de 10 a 20%.<sup>2</sup> Dos indivíduos afetados, por volta de 42% podem apresentar complicações mais graves como a perda visual, geralmente a partir dos 20 anos e agravando-se com o aumento da idade. Na atualidade, ocorre uma prevalência de 33% no acometimento da retinopatia em pacientes com Doença Falciforme quando adultos.<sup>2</sup> Pode-se afirmar a sintomatologia tardia dessa doença pois, ao longo dos anos, observa-se sua associação a fase adulta, sendo esse, seu público-alvo.<sup>3</sup>

No entanto, há alegações de que a retinopatia falciforme proliferativa possui uma prevalência no público pediátrico de até 40%. Existe uma incidência entre 16% e 96% de Retinopatia Falciforme nas crianças que possuem Doença Falciforme (DF). Um estudo realizado por Rezende *et al.*, (2018) com 59 crianças que realizaram o exame de fundoscopia, foi verificado que 12 delas já tinham os primeiros indícios de retinopatia, com idade média de 9,5 anos de vida, atingindo uma taxa de acometimento de 20,3% na população pediátrica.<sup>2</sup>

Em contrapartida, em pacientes idosos há uma periodicidade maior de complicações.<sup>2</sup>

Na retinopatia não proliferativa, pode-se encontrar: hemorragias intra-retinianas; tortuosidade vascular; presença de manchas em tons mais claros, denominadas salmon patch; hiperpigmentação originadas a partir de hemorragias secundárias, intituladas lesões de black suburst e maculopatia, a qual pode vir a ocorrer por conta de alterações nos capilares perifoveais.<sup>2</sup> Já a retinopatia proliferativa foi classificada em cinco estágios por Goldberg em 1971, sendo eles designados a depender do comprometimento retiniano: I, oclusão arteriolar periférica com presença de hipóxia na retina; II, anastomoses arteriovenosas periféricas, caracterizado pelo surgimento de novos vasos, os quais sofrem dilatação, na tentativa de juntar-se a retina vascular e avascular; III, proliferação neovasculares e fibrosas, os neovasos tendem a aderir o vítreo, além de sofrer auto infartos por possuir fluxos incomuns; IV, hemorragia vítrea, originada pelo extravasamento dos neovasos; V, descolamento de retina e perda de visão, ocasionados pela repetição das hemorragias vítreas. Essa classificação continua sendo eficaz e utilizada pelos especialistas até os dias atuais no diagnóstico de retinopatia em pacientes falcêmicos.<sup>2</sup>

Lim & Cao (2018) abordam que pessoas falcêmicas do tipo SS apresentam, principalmente, complicações retinianas do tipo não proliferativa. Já pacientes SC apresentam, na maior parte das vezes, a retinopatia de caráter proliferativos, em especial os estágios IV e V. Entretanto, Oliveira, Carvalho, Nascimento, Villas Bôas, Castro & Gonçalves (2014) descrevem que ambos os grupos SS e SC apresentam, majoritariamente, a retinopatia não proliferativa, como exemplo: lesões de black sunburst e tortuosidade vascular (principais alterações retinianas relatadas na literatura), sendo a primeira alteração mais comum no grupo SC e a última mais frequente no tipo SS. As lesões de salmon patch puderam ser observadas em ambos

os subtipos da doença falciforme, mais recorrente no grupo SC. Além disso, David *et al.*, (2011) afirmam que falcêmicos SC são os mais afetados pela retinopatia proliferativa, assim como Alryalat *et al.*, (2020) utiliza dessa informação, reiterando que a oclusão arteriolar periférica é o grau mais insidioso nesse grupo.<sup>2</sup>

Esta frequência no grupo SC está relacionada a viscosidade sanguínea, pois este grupo possui o sangue mais viscoso, logo, uma maior porcentagem de hemácias circulantes nos vasos. Nessa perspectiva, David *et al.*, (2011) aborda que o baixo acometimento da retinopatia proliferativa no subtipo SS está diretamente ligado a presença da anemia hemolítica, havendo uma diminuição nos valores do hematócrito e uma menor viscosidade do sangue, evitando grande parte dos fenômenos vaso-oclusivos nas microcirculações. No entanto, a elevada incidência no grupo SC não anula a presença desse fenômeno nos demais subtipos. Bonanomi & Lavezzo (2013) relatam que o grupo SC possui grande incidência na faixa etária de 15 a 24 anos nos homens e 25 a 39 anos nas mulheres. Já o tipo SS, a ocorrência passa a ser entre 25-39 anos para ambos os sexos.<sup>3</sup>

### **3. OBJETIVO GERAL**

Caracterizar o perfil oftalmológico dos pacientes com doença falcêmica.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 Desenho de estudo**

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura que utilizou o PRISMA protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis-PRISMA como roteiro (Anexo A).

### **4.2 Estratégia de busca**

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE; PubMed; Cochrane; ScienceDirect; Scielo, por meio da combinação de Descritores em Ciências de Saúde (DeCS). Os descritores utilizados, em conjunto, consistem em: "sickle cell disease" AND "eye changes". Os artigos foram buscados nas bases de dados no período entre Janeiro e Março de 2023.

### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão decorreram a partir de estudos observacionais que atendiam à classificação de retinopatia e/ou outras alterações oftalmológicas somente em pacientes com Doença Falciforme, publicados entre os anos de 2000 e 2022. Os critérios de exclusão se deram a partir dos artigos que avaliaram pacientes que apresentavam outras manifestações oftalmológicas e/ou retinopatias advindas de outras patologias.

### **4.4 Extração de dados**

As características extraídas dos estudos foram: nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho de estudo, tamanho da amostra, período de realização da pesquisa, além deslocamento da retina tracional, edema e eritema palpebral, infarte orbitário com ou sem proptose, oftalmoplegia, deficiência visual, edema palpebral, hematoma orbitário, hipoestesia corneana, disfunção do nervo óptico (síndrome da compressão orbitária), comparação

hemodinâmica conjuntival entre indivíduos com hemoglobinopatias Hb SS e SC, hemorragia tipo “salmon patch”, hiperpigmentação tipo “black sunburst”, neovascularização tipo “sea fan”, hemorragia vítrea, tortuosidade venosa, estrias angioides, oclusões periféricas.

#### **4.5 Avaliação da qualidade metodológica**

Após leitura dos artigos foi preenchido *checklist* fundamentado no STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE) e foram considerados artigos de qualidade aceitável, aqueles que contemplaram pelo menos 70% dos aspectos de maneira satisfatória.

A ferramenta STROBE, desenvolvida em 2004, é um *checklist* que se propõem guiar o relato adequado de estudos observacionais longitudinais (caso-controle e coorte) ou transversais. O *checklist* contém 22 itens, com recomendações específicas para estudos observacionais, sobre as seguintes seções do manuscrito: título, resumo, introdução, métodos, resultado e discussão.

#### **4.6 Aspectos éticos**

Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa conforme recomendação da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.



## 5. RESULTADOS

A partir da pesquisa inicial nas bases de dados foi identificado um total de 1.648 artigos, no mês de Março de 2023. Sendo 649 encontrados no PubMed, 837 na MEDLINE, 4 na Cochrane Library, 156 no ScienceDirect e 2 no Scielo. Destes, 653 foram excluídos por se tratar de duplicatas e 39 excluídos por não serem elegíveis pelas ferramentas automatizadas. Nesse processo, foram selecionados 956 estudos e 946 foram excluídos por apresentar título e resumos incoerentes com a temática do presente estudo. Foi realizada então a avaliação de elegibilidade nos 10 artigos restantes, de tal forma que 6 foram excluídos. Por fim, foram selecionados um total de 4 artigos incluídos na revisão. (Figura 1).

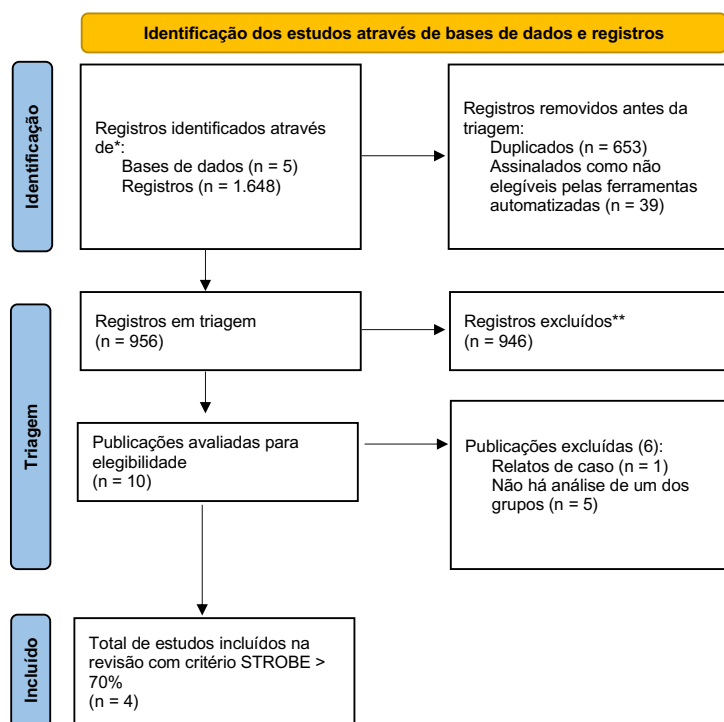


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos

Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2000 e 2013, foram realizados no Brasil e dois em outros países e são do tipo observacionais. As amostras variaram entre 14 e 47 pacientes e todos os estudos atingiram pontuação acima de 70% dos critérios STROBE (Tabela 1).

**Tabela 1. Características gerais dos artigos selecionados**

| Nome do primeiro autor.                         | Ano e local de publicação.         | Desenho de estudo.        | Tamanho da amostra.     | Período de realização da pesquisa.             | Pontuação STROBE |
|---|------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--|------------------|
| Anuradha Ganesh <sup>8</sup>                    | 2008. Omã.                         | Coorte retrospectivo.     | 14 pacientes            | 1 de junho de 1999 até 31 de Dezembro de 2007. | 16/22 (72,7%)    |
| Justin Wanek <sup>9</sup>                       | 2013. Chicago.                     | Caso controle.            | 51 pacientes            | Junho de 2013.                                 | 20/22 (90,9%)    |
| Tiago Bisol <sup>10</sup>                       | 2000. Porto Alegre, Brasil.        | Estudo transversal.       | 47 pacientes (94 olhos) | Abril de 1997 a Agosto de 1998.                | 17/22 (77,3%)    |
| Carlos Alexandra de Amorim Garcia <sup>11</sup> | 2002. Rio Grande do Norte, Brasil. | Observacional descritivo. | 26 pacientes            | Agosto de 1998 a Agosto de 2000                | 19/22 (86,4%)    |

Em relação ao infarte orbitário (com ou sem proptose), foi apontado por **Ganesh et al<sup>8</sup>**, como um potencial ameaça à visão dos pacientes com doença falcêmica, apesar de não ser uma manifestação comum de uma crise vaso-oclusiva. Em 21% dos pacientes, a RM mostrou uma intensidade de sinal anormal na medula óssea, indicando infarte da parede orbitária. A cintilografia óssea da medula óssea foi efetuada em 7 pacientes e demonstrou achados consistentes com infarte orbitário. Nesse estudo, o infarto orbitário com proptose levou a três alterações: oftalmoplegia; hipoestesia corneal; disfunção do nervo óptico (**Tabela 2**).

No que diz respeito à oftalmoplegia, **Ganesh et al<sup>8</sup>** a distingue em pré-septal e pós-septal. No entanto, não houve evidências de que sua gravidade está relacionada à gravidade da doença falciforme (coeficiente de correlação de Pearson  $r = -0,1567$ ).

A deficiência visual relatada por **Ganesh et al<sup>8</sup>** obteve relação com a oftalmoplegia pós-septal. Pacientes possuíam incapacidade de fechar os olhos completamente, dormindo com os olhos abertos (**Tabela 2**).

A disfunção do nervo óptico foi relatada como uma das consequências do infarto com proptose segundo **Ganesh et al<sup>8</sup>**. Também foi encontrado em 3% dos pacientes por **Garcia et al<sup>11</sup>** (Tabela 2).

O infarte orbitário se trata de uma condição transitória. Todos os doentes, exceto 1, responderam bem ao tratamento conservador, que incluía tratamento padrão da crise vaso-oclusiva (fluidos intravenosos, transfusão de sangue simples ou troca de sangue e analgésicos). Foram administrados esteroides intravenosos em 4 doentes graves. Apenas um doente necessitou de ressecção cirúrgica de um hematoma intracraniano. A condição resolveu-se em todos os pacientes sem quaisquer sequelas (Tabela 2).

**Tabela 2. Aspectos de interesse por Ganesh et al.**

|                                  | Infarte orbitário com ou sem proptose.   | Deficiência visual.   | Edema palpebral.   | Hematoma orbitário.  |
|----------------------------------|--|---|--|--|
| <b>Ganesh et al<sup>8</sup>.</b> | - 64% dos pacientes possuíam envolvimento unilateral.<br><br>- Em 50% dos pacientes, a resposta inflamatória agravou-se com dor orbitária, proptose ou oftalmoplegia (invocação pós-septal). | - 22% dos pacientes desenvolveram, sendo que 3 deles já tinham oftalmoplegia pós-septal.<br><br>- Nenhum dos pacientes apresentava sinais de disfunção do nervo óptico. | - Esteve presente em todos os pacientes (achados radiológicos) | - Achado radiológico em 36% dos pacientes.<br><br>- 21% dos pacientes também desenvolveram um hematoma intracraniano (epidural). |

**Wanek et al<sup>9</sup>** adquiriu sequências de imagens da microcirculação conjuntival em 9 indivíduos de controle saudáveis (Hb AA), 24 indivíduos com doença de SC e 18 indivíduos com doença de SS. As medições do diâmetro e da velocidade foram obtidas em várias vênulas de cada indivíduo, definindo como vasos 1 os que possuíam até 15µm de diâmetro, e como vasos 2, os que possuíam mais que 15µm.

Excluído: possuem

Excluído: em

O descolamento da retina de tração também foi encontrado em 1 olho por **Bisol et al<sup>10</sup>** (Tabela 3).

**Tabela 3. Aspectos de interesse por Wanek et al.**

|                                 | Comparação hemodinâmica conjuntival entre indivíduos com hemoglobinopatias Gb SS e SC.                    | Descolamento da retina de tração.   |
|---------------------------------|---|---|
| <b>Wanek et al<sup>9</sup>.</b> | - De modo geral, a velocidade foi significamente menor no grupo SC em comparação com o grupo SS (P=0,03). | - Maior risco em indivíduos com doença SC em comparação aos SS, devido ao aumento |

- A velocidade no vaso 2 foi significativamente maior do que no vaso 1 nos grupos SS ( $P \geq 0,009$ ), mas não no grupo SC ( $P = 0,1$ ).

- No grupo SS, a velocidade correlacionou-se com o diâmetro ( $P \geq 0,005$ ), mas a correlação não foi significativa no grupo SC ( $P = 0,08$ ).

- A velocidade foi inversamente correlacionada com o hematócrito no grupo SS para grandes vasos ( $P = 0,03$ ), mas nenhuma correlação foi encontrada no grupo SC ( $P \geq 0,2$ ).

do hematócrito e aumento da concentração de hemoglobina nos eritrócitos.

Segundo **Bisol et al<sup>10</sup>** e **Garcia et al<sup>11</sup>**, o grupo SC foi o que demonstrou ter maior frequência de alterações (60%), e quando comparado com o grupo SS mostrou 4,0 vezes mais chance de apresentar retinopatia ( $p < 0,05$ ). Todos os olhos com retinopatia proliferativa possuíam genótipo SC (Tabela 4).

Foram encontradas hemorragias do tipo "salmon patch" como achado da retinopatia não proliferativa em 2-4% dos pacientes, assim como a hiperpigmentação tipo "black sunburst" e tortuosidades venosas (Tabela 4).

Tanto Bisol quanto Garcia observaram que o pico de progressão da retinopatia ocorreu entre os 20 e 39 anos nos genótipos SS e SC, e que os pacientes de genótipo SS apresentavam tendência à regressão da retinopatia proliferativa após os 40 anos de idade (Tabela 4).

Segundo **Garcia et al<sup>11</sup>**, como pacientes do grupo SC apresentavam anemia apenas moderada, a viscosidade do sangue foi maior que no grupo SS, predispondo ao aparecimento de repetidas oclusões vasculares retinianas e suas consequências (isquemia, neovascularização, hemorragia vítrea, proliferação fibrovascular e descolamento de retina), (Tabela 4).

**Tabela 4. Aspectos de interesse por Bisol et al; Garcia et al.**

|                                  | Hemorragia tipo "salmon patch"  | Hiperpigmentação tipo "black sunburst"   | Neovascularização tipo "sea fan" | Hemorragia vítrea       | Tortuosidade venosa | Estrias angioides | Oclusões periféricas |
|----------------------------------|---|--|----------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Bisol et al<sup>10</sup>.</b> | - Encontrado em 1 olho, com genótipo SC.<br><br>- Tem forma arredondada, cor vermelho-vivo inicialmente, depois fica com um tom alaranjado, tamanho de 0,25 a 1 diâmetro papilar. | - Dos 40 olhos de pacientes com genótipo SS, 3 apresentavam.<br><br>- Dos 20 olhos de pacientes com genótipo SC, 6 apresentavam. | - Encontrado em 3 olhos.         | - Encontrado em 1 olho. |                     |                   |                      |

---

|                                   |   |  |   |   |  |   |
|-----------------------------------|---|--|---|---|--|---|
| <b>Garcia et al<sup>11</sup>.</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Mais frequente no grupo SC.</li><li>- Encontrado em 1 paciente.</li><li>- 3º achado mais frequente.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Mais frequente no grupo SC.</li><li>- Encontrado em 7 pacientes.</li><li>- 2º achado mais frequente.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Encontrado em 12 pacientes.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Achado em 12 pacientes.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Ocorrem em 22% das pessoas acima de 40 anos.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Encontrado em 1 paciente.</li></ul> |
|-----------------------------------|---|--|---|---|--|---|

---

## 6. DISCUSSÃO

Varias alterações oculares foram observadas nos grupos de pacientes estudados nos artigos dessa revisão. Com relação as lesões fundoscópicas, as tortuosidades venosas ocorreram em uma alta frequência, corroborando estudo americano realizado por Khansari et al<sup>12</sup>, o qual demonstrou uma relação linear inversa entre o conteúdo do oxigênio vascular da retina e uma métrica de tortuosidade do vaso<sup>12</sup>, como também o estudo realizado por Henry & Chapman<sup>18</sup>, os quais relataram como um achado típico da anemia falciforme. Já a lesão “black sunburst” não possuiu alta incidência, ficando em torno dos 7-8% no estudo feito por Garcia et al<sup>11</sup>. No que concerne ao hematoma orbitário, Cem et al<sup>15</sup> afirmam, a partir de relatos de casos, que os hematomas subperiosteais são comuns, além de ser condizente afirmar que resultam de infartos da medula óssea. A presença de grandes hematomas indica abordagem cirúrgica para evitar a perda de visão e acelerar a recuperação<sup>15</sup>. A neovascularização do tipo sea-fan no estudo realizado pela Universidade de Oxford<sup>17</sup> demonstrou ser um achado marcante na retinopatia falciforme proliferativa, no qual as oclusões arteriolares geraram isquemia local, estimulando a produção de fatores de crescimento vascular, resultando em sea-fans. Esses vasos são frágeis e predispostos a hemorragia vítrea ou descolamento de retina<sup>17</sup>. Condizente a Garcia et al<sup>11</sup>, Tripathy et al<sup>20</sup> afirma que as estrias angióides são observadas em cerca de 1% a 2% dos casos, geralmente após a 3ª década de vida.

Em relação ao infarte orbitário, foi uma manifestação que acometeu mais da metade do grupo de pesquisa feita por Ganesh et al<sup>8</sup>, além de acarretarem complicações em uma parcela significativa. Estudo realizado por McBride et al<sup>13</sup> contesta que o infarto orbitário é uma manifestação incomum da doença falciforme, além de não ser suspeitada a princípio, o que pode atrasar o diagnóstico e piorar o prognóstico<sup>13</sup>. No entanto, os pacientes podem apresentar proptose devido hematomas na órbita devido à necrose de parede do vaso. Outrossim, não é incomum encontrar infarto orbital manifestando-se concomitantemente com crises vasooclusivas de áreas anatomicamente distantes. Quanto as hemorragias salmon patch, estudo realizado por Jampol et al<sup>16</sup> afirmou que essas são secundárias a arteríolas oculares periféricas ocluídas, demonstrando que são uma complicação tardia das oclusões arteriolares da retina, originados do rompimento de vasos infartados. Inicialmente, a cor de salmão vermelho foi substituída por um amarelo-

esbranquiçado e com reabsorção completa da hemorragia, além de áreas de atrofia da retina com alguns pontos iridescentes refráteis. Tais pontos representam macrófagos contendo produtos de degradação do sangue<sup>16</sup>. Contrariando o que foi apresentado por Bisot et al<sup>10</sup>, estudo realizado por Henry & Chapman<sup>18</sup> confirma que as hemorragias vítreas são achados bastante frequentes diante da anemia falciforme, sendo que, em estudo relatado, metade dos pacientes obtiveram essa alteração. A atrofia coriorretiniana pode produzir esse tipo de hemorragia, e essa lesão é causada por oclusões arteriais com cicatrização pela proliferação de tecido glial<sup>18</sup>.

A deficiência visual não foi um achado tão comum no espectro das alterações oculares decorrentes da anemia falciforme. Num estudo realizado por Saidkasimova et al<sup>14</sup>, é corroborado que tal acometimento não possui relação com idade, sexo ou genótipo<sup>14</sup>. No que abrange ao descolamento da retina de tração, Henry & Chapman<sup>18</sup>, atribuíram causa ao acúmulo de fluido subretiniano. Esse fluido é resultado do edema acentuado dos tecidos afetados, e também pode se acumular na retina, formando grandes espaços císticos irregulares. O edema palpebral caracteriza a síndrome da compressão orbital, em conjuntos com outros sintomas: cefaleia frontal, proptose e febre<sup>19</sup>. Acredita-se que essa síndrome seja causada por hematoma adjacente aos ossos orbitais e parece resultar de infarto da medula óssea. O envolvimento bilateral, de acordo com Al-Suleiman<sup>19</sup>, ocorre em mais da metade dos casos, além de que a síndrome varia de leve, que pode ser resolvida com tratamento conservador, a ameaçadora da visão, que necessita de exploração cirúrgica e drenagem do hematoma para evitar a perda de visão.

As lesões oculares podem ajudar a definir os protocolos clínicos e oftalmológicos dos pacientes com Doença Falciforme. Estudos adicionais, incluindo a associação entre lesões oculares e fatores hematológicos, ambientais e genéticos devem contribuir para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, trazendo novos conhecimentos sobre as alterações oftalmológicas entre esses pacientes. Apesar das limitações desse estudo tais como: diversidade de aspectos investigados pelos autores e tamanho da amostra reduzido, os resultados encontrados sugerem a necessidade de acompanhamento oftalmológico regular de pacientes com Doença Falciforme.

Este estudo realizou a elaboração de um protocolo de revisão sistemática. A partir deste, será possível determinar o conhecimento produzido sobre as alterações oftalmológicas que ocorrem em pacientes que possuem a Doença Falciforme.

A contribuição deste estudo é para os profissionais de saúde que prestam assistência oftalmológica, pois fornecerá as evidências significativas de prováveis manifestações. Com isso, será possível promover estratégias preventivas eficazes, além de diagnósticos mais precoces.



## 7. CONCLUSÃO

Logo, conclui-se uma variedade de alterações oculares associadas à anemia falciforme. As principais conclusões observadas são as seguintes: tortuosidades venosas; lesão “black sunburst”; hematoma orbitário; neovascularização “sea-fan”; estrias angióides; infarte orbitário; hemorragias “salmon patch”; hemorragias vítreas; deficiência visual; descolamento da retina de tração; síndrome de compressão orbital.

Ao retornar à questão norteadora desse estudo “Qual o perfil oftalmológico dos pacientes com doença falcêmica?”, deve-se considerar principalmente as tortuosidades venosas, hematomas orbitários e a neovascularização sea-fan.

## REFERÊNCIAS

1. Nascimento AF, Pereira LF, Almeida MC, Andrade JET, Santos CS, Silva MTA, Pereira Filho ES. Retinopathy in patients with sickle cell disease: a literature review. *Res Soc Dev*. 2020;9(10):e2839108602. doi:10.33448/rsd-v9i10.8602.
2. Quintella R, Maria D, Alexandra M. Alterações oculares nas doenças falciformes. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2023 Oct 5];29(3). Available from: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/3CzwzVBfmv5g3F9KPJ6vsgJ/>
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 20;376(16):1561–73. <https://doi.org/10.1056/nejmra1510865>
4. Andreza Aparecida Felix, Moraes H, Félix B. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Oct 5];32(3):203–8. <https://doi.org/10.1590/s1516-84842010005000072>
5. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-2031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61029-X
6. Do BK, Rodger DC. Sickle cell disease and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):623-628. doi:10.1097/ICU.0000000000000423.
7. Lim JI. Ophthalmic manifestations of sickle cell disease: Update of the latest findings. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(6):533-536. doi:10.1097/ICU.0B013E328358B921.
8. "Orbital Infarction in Sickle Cell Disease." *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):595-601.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.041.
9. Wanek J, Gaynes BI, Lim JI, et al. Human bulbar conjunctival hemodynamics in hemoglobin SS and SC disease. *Ophthalmology*. 2013;88(8):661-664.
10. Bisol T, Fior O, Esteves JF, et al. Influence of sickle cell hemoglobinopathy genotype on retinal manifestations in patients from a university hospital. *Ophthalmology*. 2000;63(4):273-276.
11. Alexandre C, Fernandes MH, Bezerra U, et al. Fundoscopic findings in children with sickle cell anemia in the state of Rio Grande do Norte. *Ophthalmology*. 2002;65(6):615-618.
12. Khansari MM, Garvey SL, Farzad S, et al. Relationship between retinal vessel tortuosity and oxygenation in sickle cell retinopathy. *Int J Retin Vitre*. 2019;5(1).

13. McBride C, Kim BT, Kumar KS. Orbital infarction due to Sickle Cell Disease without Orbital Pain. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2016;2016:1-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5116510/>.
14. Saidkasimova S, Shalchi Z, Mahroo OA, et al. Risk Factors for Visual Impairment in Patients with Sickle Cell Disease in London. 2016;26(5):431-435.
15. Sundu C, Dinç E, Sari A, et al. Bilateral Subperiosteal Hematoma and Orbital Compression Syndrome in Sickle Cell Disease. *J Craniofac Surg.* 2017;28(8):e775-e776.
16. Jampol LM, Condon PI, Dizon-Moore RV, et al. Salmon-Patch Hemorrhages After Central Retinal Artery Occlusion in Sickle Cell Disease. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(2):237-240. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/633685>. Acesso em: 15 de agosto de 2023.
17. Ali MA, Shalchi Z. Sea-fan neovascularization in sickle-cell retinopathy. *QJM: Int J Med.* 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/qjmed/article/114/10/747/6308955?login=false>. Acesso em: 01 de setembro de 2023.
18. Henry MD, Chapman A. Vitreous Hemorrhage and Retinopathy Associated with Sickle-Cell Disease. *Am J Ophthalmol.* 1954;38(2):204-209. Disponível em: [https://www.ajo.com/article/0002-9394\(54\)90121-X/pdf](https://www.ajo.com/article/0002-9394(54)90121-X/pdf). Acesso em: 29 de setembro de 2023.
19. Al-Suleiman AM. Diagnosis: Orbital Compression Syndrome in Sickle Cell Disease. *Ann Saudi Med.* 2006;26(1):76-76. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6078556/>. Acesso em: 29 de setembro de 2023.
20. Tripathy K, Quint JM. Angioid Streaks. *Nih.gov.* Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538151/>. Acesso em: 29 de setembro de 2023.