

 IMIP - Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

 Faculdade Pernambucana de Saúde

Alterações retinianas em mulheres com doença falciforme acompanhadas em um ambulatório de ginecologia de um hospital de ensino no Nordeste do Brasil: um estudo transversal

### **Relatório final**

#### **Autores:**

Guilherme Torres Lisboa Furtado – PIBIC e TCC – 8º período, Medicina

Alécia Nicole Medeiros Coelho – TCC – 8º período, Medicina

Larissa Vasconcelos Alencar Coelho – TCC – 8º período, Medicina

#### **Orientadora:**

Ariani Impieri de Souza – IMIP e FPS

#### **Coorientadores:**

Ana Laura Carneiro G Ferreira - IMIP

Flávia Anchielle Carvalho da Silva – IMIP e FPS

Evelyne Nascimento Pedrosa – IMIP e FPS

Manuela Freire Hazin Costa – IMIP

*Este relatório será apresentado no formato de artigo e está formatado de acordo com as normas da Revista de Medicina da USP (ISSN – online – 1679-9836)*



A “Revista de Medicina” é um periódico bimestral, que tem por finalidade a publicação de artigos de profissionais e estudantes de medicina e ciências afins, bem como a exploração de temas importantes para a formação médico-acadêmica.

Recife, 12 de Outubro de 2020

**Título:**

Alterações retinianas em mulheres com Doença Falciforme acompanhadas em um hospital no Nordeste do Brasil

Retinal changes in women with sickle cell disease seen at a hospital in Northeast, Brazil

**Autores:**

Guilherme Torres Lisboa Furtado\*<sup>1,2</sup>; ORCID: 0000-0002-8915-4254;  
[guilhermetlfurtado@gmail.com](mailto:guilhermetlfurtado@gmail.com)

Alécia Nicole Medeiros Coelho<sup>2</sup>; ORCID: 0000-0002-1551-3779;  
[nicolecoelho07@hotmail.com](mailto:nicolecoelho07@hotmail.com)

Larissa Vasconcelos Alencar Coelho<sup>2</sup>; ORCID: 0000-0002-5584-7853;  
[larissavacoelho@gmail.com](mailto:larissavacoelho@gmail.com)

Flávia Anchielle Carvalho da Silva <sup>1,2</sup>; ORCID: 0000-0002-6468-3694;  
[flaviaanchielle83@gmail.com](mailto:flaviaanchielle83@gmail.com)

Evelyne Nascimento Pedrosa<sup>1,2</sup>; ORCID: 0000-0003-1178-8465;  
[velpedrosa@gmail.com](mailto:velpedrosa@gmail.com)

Ana Laura Carneiro Gomes Ferreira<sup>1</sup>; ORCID: 0000-0001-9172-6162;  
[analaura@imip.org.br](mailto:analaura@imip.org.br)

Manuela Freire Hazin Costa<sup>1</sup>; ORCID: 0000-0001-5564-555X;  
[manuhazin@yahoo.com.br](mailto:manuhazin@yahoo.com.br)

Ariani Impieri Souza<sup>1,2</sup>; ORCID: 0000-0002-7917-5983; [ariani@imip.org.br](mailto:ariani@imip.org.br)

**Instituição:**

1 - Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

2 - Faculdade Pernambucana de Saúde

\*Bolsista do Programa de Iniciação Científica PIBIC/CNPq/IMIP no período 2019-2020 – Processo: 120887/2019-3

Autor para correspondência:

Ariani Impieri Souza – Rua dos coelhos, 300, Boa Vista, 50070-550 - Recife, PE

Tel. (81) 21224770 – IMIP

## **Resumo**

**Objetivo:** Descrever e classificar os achados das alterações retinianas em mulheres com Doença Falciforme (DF). **Método:** Estudo de corte transversal com 23 mulheres com DF acompanhadas em um ambulatório de ginecologia de um hospital de ensino no Recife, no período de agosto de 2019 e fevereiro de 2020. Os 46 olhos foram submetidos ao exame de biomicroscopia com lente auxiliar de Volk Super Field® para o exame do fundo de olho, realizados pelo mesmo observador, oftalmologista do serviço. As alterações foram registradas em formulários, bem como os dados sociodemográficos e sobre a DF. As alterações foram descritas em tabelas de frequência. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisas do IMIP. **Resultados:** As mulheres eram predominantemente na faixa etária de 25 a 39 anos e da raça parda ou negra. A maioria tinha o genótipo HbSS (69,6%). Dos 46 olhos examinados foram identificadas alterações de fundoscopia em 28 (60,9%). Apenas 6 mulheres (12 olhos) não apresentaram alterações de retina em nenhum dos olhos. Quase 70% das mulheres com genótipo HbSS apresentaram alterações na retina, enquanto isto ocorreu em 100% das mulheres com genótipo HbSC. Cada olho alterado poderia apresentar uma ou mais alterações e, ao todo, foram encontradas 46 alterações. As alterações mais encontradas foram as retinopatias não proliferativas (69,6%), representadas principalmente pela tortuosidade vascular retiniana que foi encontrada em 17 olhos, seguido da mancha *black sunburst* em 9 olhos. Por outro lado, as alterações proliferativas ocorreram em apenas 3 olhos (6,5%), 2 deles no genótipo HbSC. As demais alterações foram encontradas em menor frequência. **Conclusão:** Mulheres com DF apresentaram alta frequência de alterações retinianas, principalmente as do genótipo HbSC. As alterações retinianas foram principalmente do tipo retinopatia não proliferativa.

**Palavras-chave:** Doença falciforme; Doença da hemoglobina S; Anemia falciforme; Doenças retinianas.

## **Abstract**

**Objective:** To describe and classify findings on retinal changes in women with sickle cell disease (SCD). **Method:** This is a cross-sectional study with 23 women with SCD assisted at a gynecology clinic in a teaching hospital in Recife, from August 2019 to February 2020. The 46 eyes were submitted to biomicroscopy exam with a Volk Super Field® auxiliary lens for retinal examination, performed by the same observer, ophthalmologist at the service. The changes were recorded on forms, as well as the sociodemographic and SCD data. The changes were described in tables. The study was approved by the IMIP Research Ethics Committee. **Results:** Women were predominantly in the age group of 25 to 39 years old and mixed or black race. Most of them had HbSS genotype (69.6%). Of the 46 eyes examined, changes were identified in 28 (60.9%) eyes. Only 6 women (12 eyes) had no retinal changes in either eye. Almost 70% of women with HbSS genotype showed changes in the retina, while this occurred in 100% of women with HbSC genotype. 46 alterations were found in all and each altered eye could present one or more alterations. The most common alteration was non-proliferative retinopathy (69.6%), mainly represented by retinal vascular tortuosity found in 17 eyes, followed by black sunburst spot in 9 eyes. On the other hand, proliferative changes occurred in only 3 eyes (6.5%), 2 of them in HbSC genotype. The other changes were found less frequently. **Conclusion:** Women with SCD have a high frequency of retinal changes, especially those with HbSC genotype. Retinal changes were mainly of nonproliferative retinopathy type.

**Key Words:** Sickle cell disease; Hemoglobin S disease; Sickle cell anemia; Retinal Diseases.

## **Introdução:**

A Doença Falciforme (DF), hemoglobinopatia hereditária que leva a alterações na forma, função e síntese da hemoglobina (Hb),<sup>1</sup> é uma das hemoglobinopatias mais prevalentes no Brasil<sup>2,3,4</sup> Estima-se o aparecimento de 700 a 1.000 novos casos da DF por ano no país, com prevalência de mais de 2 milhões de pessoas com o gene da HbS.<sup>1</sup> Em Pernambuco, segundo estado de maior incidência da doença no Brasil, superado apenas pela Bahia, estima-se que a cada 1,4 mil crianças nascidas vivas, uma tenha a DF.<sup>5</sup>

A HbS é originada de uma mutação no gene que codifica a cadeia  $\beta$  da globina de uma hemoglobina normal (HbA), produzindo uma modificação estrutural em sua molécula através da substituição da base nitrogenada adenina (A) por timina (T), no sexto códon do gene  $\beta$ . Em presença de baixas concentrações de oxigênio, ocorre o fenômeno da polimerização, com a alteração do formato das hemácias levando as mesmas a assumirem a forma de foice.<sup>6,7</sup>

Além da homozigose (HbSS), forma mais frequente da DF, conhecida como anemia falciforme (AF), existem a doença SC (HbSC), a S- $\beta$  talassemia (S $\beta$  Tal.) e S- $\alpha$  talassemia (S $\alpha$  Tal), entre outras mais raras.<sup>3,7</sup>

As hemácias falciformes são frágeis e possuem uma tendência à hemólise, levando à anemia hemolítica, bem como à vaso-oclusão devido a sua inflexibilidade e maior interação entre sua superfície e as células do endotélio vascular. O resultado é a redução do fluxo sanguíneo nos capilares, estase venosa e hipóxia, gerando danos progressivos em diferentes órgãos.<sup>3, 8, 9, 10,</sup>

O acometimento ocular é considerado uma manifestação crônica da doença, podendo agredir a órbita, conjuntivas, úveas, papilas e, principalmente, retina, onde as lesões são mais evidentes e destrutivas.<sup>11</sup> Entre as diversas complicações vasculares da doença falciforme, a retinopatia é uma das mais frequentes, com maior morbidade e cujo manejo sistêmico pode reduzir o seu impacto e progressão.<sup>12</sup> O comprometimento da visão ocorre devido a micro oclusões vasculares a nível das arteríolas retinianas associadas a fenômenos trombóticos e consequente isquemia. A liberação de fatores teciduais que estimulam o processo de crescimento e os fenômenos de neovascularização possibilitam a classificação da retinopatia falciforme em: retinopatia não-proliferativa (RNP) e retinopatia proliferativa (RP), sendo esta última a principal causa de cegueira nesse grupo de pacientes.<sup>13</sup> Na RNP, os achados mais comuns são:

tortuosidade vascular, hemorragia retiniana, estrias angioides, hemorragias pré-retinianas do tipo “*salmon patch*” (devido a coloração alaranjada proveniente da degradação sanguínea) e hiperpigmentações retinianas do tipo “*black sunburst*” nas hemorragias mais profundas, se assemelhando a uma cicatriz de coriorretinite.<sup>13-17</sup>

A retinopatia proliferativa foi classificada, segundo achados clínicos, em cinco estágios (Classificação de Goldberg): I – oclusão arteriolar periférica com consequente hipóxia retiniana e reorganização capilar; II – surgimento do neovaso com dilatação que busca unir a retina vascular com a avascular; III – neovascularização em leque denominada “*sea fan*” devido a uma comparação com uma espécie de coral marinho (*Gorgonia flabellum*), além de fibrose e proliferação fibroglial; IV - hemorragia vítrea decorrente da fragilidade do neovaso; V - descolamento de retina tracional (DRT) e perda da visão, fruto da repetição dos fenômenos hemorrágicos.<sup>15, 17-18</sup>

A retinopatia falciforme é uma doença de progressão e severidade variáveis cujo agravamento está relacionado com o avançar da idade e retardo/ausência de tratamento.<sup>19</sup> Embora as manifestações sistêmicas da DF sejam menos frequentes e intensas nos indivíduos HbSC e S-βTal, acredita-se que eles possuam maior risco de desenvolver a retinopatia proliferativa quando comparados aos indivíduos com HbSS.<sup>15,17</sup> Uma possível explicação seria que os níveis mais baixos na concentração de hemoglobina e consequente hemodiluição nos indivíduos HbSS possam diminuir o risco tromboembólico nesse grupo de indivíduos.<sup>15,16</sup>

Diante das alterações retinianas, já bem documentadas em pacientes com DF,<sup>1,13-17</sup> e considerando a possibilidade de evolução para formas graves e cegueira pelo descolamento da retina,<sup>16,20</sup> evidenciando a importância do diagnóstico precoce no manejo da doença, o objetivo do estudo foi descrever e classificar as alterações retinianas em mulheres com DF acompanhadas em um ambulatório de ginecologia de um hospital de ensino no Nordeste do Brasil.

## **Material e Métodos**

Foi realizado um estudo transversal com 23 mulheres atendidas no ambulatório de DF do Centro de Atenção à Mulher de um hospital de ensino em Recife, Pernambuco, no período de agosto de 2019 a julho de 2020. A amostra foi consecutiva e de conveniência. As mulheres foram convidadas a participar do estudo no dia da consulta no ambulatório de ginecologia. Após explicação dos objetivos da pesquisa, leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), as

mulheres que aceitaram participar, responderam a um questionário contendo informações sociodemográficas e foram conduzidas a uma interconsulta com um oftalmologista do serviço. Os dados foram complementados com informações dos prontuários. O exame de biomicroscopia do fundo de olho foi realizado com uma lâmpada de fenda (biomicroscópio) e lente de Volk Super Field® sob midríase.

Os dados foram digitados em planilha Excel® e analisados no programa Stata v.12. As variáveis numéricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas. Valores numéricos foram também apresentados em medidas de tendência central e dispersão. Foram realizados teste de associação entre variáveis considerando  $p < 0,05$ .

O presente estudo seguiu a Resolução N°466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira sob o número CAAE: 16724219.9.0000.5201.

## Resultados

Foram estudadas 23 pacientes com DF, totalizando 46 olhos. Pouco mais da metade da amostra tinha entre 25 e 39 anos (56,5%) e vivia com o companheiro. A cor foi autorreferida e 87% se considerou parda/negra. A maioria das pacientes não exercia atividade remunerada (82,6%), possuía mais de 10 anos de escolaridade (73,9%) e era procedente de Recife e Região Metropolitana (78,3%). (Tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas das mulheres com DF que realizaram exame de oftalmoscopia entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020, IMIP, Recife.

Características	N = 23	%
<b>Idade (em anos)</b>		
19-24	03	13,0
25-39	13	56,5
40-49	07	30,5
<b>Raça/Cor</b>		
Branca	3	13,0
Parda/negra	20	87,0
<b>Procedência</b>		
Recife e RMR <sup>1</sup>	18	78,3
Interior de Pernambuco	05	21,7

<b>Situação conjugal</b>		
Sem companheiro	10	43,5
Com companheiro	13	56,5
<b>Atividade remunerada</b>		
Sim	04	17,4
Não	19	82,6
<b>Escolaridade (em anos de estudo)</b>		
0- 5	1	4,4
6-9	5	21,7
> 10	17	73,9

Fonte: IMIP, 2020

<sup>1</sup> Região Metropolitana do Recife

Dezesseis mulheres (69,6%) eram do genótipo HbSS, 5 (21,7%) eram HbSC e 2 (8,7%), S-β Tal. Alterações no exame de fundo de olho foram vistas em 17 das 23 mulheres (73,9%). Não houve associação entre o genótipo e a presença de retinopatia (p=0,18). Todas as 5 mulheres HbSC apresentaram alterações retinianas no exame de fundo de olho. (Tabela 2).

Tabela 2. Associação da presença de alteração retiniana e genótipo da Doença Falciforme em mulheres atendidas no ambulatório do IMIP. Recife, 2019-2020.

Genótipo	N (%)	Alteração Retiniana				p*
		Presente		Ausente		
		N	%	N	%	
HbSS	16 (69,6)	11	68,8	5	31,2	0,18
HbSC	5 (21,7)	5	100,0	0	0	
S-β Tal	2 (8,7)	1	50,0	1	50,0	
<b>Total</b>	<b>23 (100,0)</b>	<b>17</b>	<b>73,9</b>	<b>6</b>	<b>26,1</b>	

Fonte: IMIP, 2020; \*Exato de Fisher

Das 23 mulheres, 6 não apresentaram alterações retinianas em nenhum olho e 17 mulheres apresentaram alterações em 28 olhos. Ao todo foram 46 alterações identificadas, sendo 32 (69,6%) do tipo não proliferativa (RNP), seguido de 11 (23,9%) alterações não relacionadas à DF e 3 (6,5%) alterações de retinopatia proliferativa (RP). As principais alterações de RNP foram: aumento da tortuosidade vascular (n=17),

mancha *black sunburst* (n=6) e mancha *salmon patch* (n=3). Foram observadas 3 alterações de RP: proliferação fibroglial (n=2) e áreas de fibrose (n=1). Outras alterações não relacionadas à DF foram pontuadas como: palidez retiniana (n=6), drusas do disco óptico (n=2), palidez do nervo óptico, degeneração em Lattice e alteração arteriolar em fio de prata. (Tabela 3).

Tabela 3. Achados de alterações de exame de fundo de olho segundo o genótipo nos 46 olhos estudados das mulheres com DF que realizaram exame de oftalmoscopia entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020, IMIP, Recife.

Tipo de alteração na retina	Genótipo				
	HbSS	HbSC	S-β Tal.	Total	%
<b>Retinopatia não proliferativa (RNP)</b>					
Aumento da tortuosidade vascular	16	1	0	17	
Mancha black sunburst	6	3	0	9	
Mancha Salmon patch	3	0	0	3	69,6
Hemorragia retiniana	1	0	0	1	
Estrias angióides	2	0	0	2	
<b>Retinopatia proliferativa (RP)</b>					
Áreas de fibrose	1	0	0	1	
Proliferação fibroglial	0	2	0	2	6,5
<b>Outras Alterações</b>					
Palidez retiniana	6	0	0	6	
Palidez do nervo óptico	0	0	1	1	
Drusas de disco óptico	2	0	0	2	23,9
Degeneração em Lattice	1	0	0	1	
Alteração arteriolar em fio de prata	0	1	0	1	

Fonte: IMIP, 2020

## Discussão

A maioria das mulheres estudadas apresentaram alterações retinianas ao exame oftalmoscópico, sendo que todas as do genótipo HbSC apresentaram alterações retinianas. As lesões RNP foram mais frequentes que as RP.

As mulheres desta amostra eram predominantemente jovens, viviam com companheiro e se declararam da cor parda ou negra, cor compatível com os dados encontrados sobre a DF, doença originada na África e predominante na população

afrodescendente que foi trazida para o Brasil no período da migração do trabalho escravo.<sup>4</sup> O nível de escolaridade das mulheres da amostra foi considerado bom e está de acordo com o nível de escolaridade da população brasileira que vem crescendo nos últimos anos e particularmente nas pessoas com DF, as quais tem mostrado melhora na sobrevivência com os avanços na terapêutica, proporcionando melhor qualidade de vida bem como oportunidade de estudo e trabalho a essa população.<sup>2</sup>

Em relação ao genótipo da doença, como era esperado, o genótipo HbSS foi o mais prevalente, seguido pela Doença SC e S-β Talassemia, compatível com os dados epidemiológicos já descritos na literatura, que demonstra sempre a ocorrência da homozigose da hemoglobina S sendo a mais comum no mundo<sup>10, 14, 21</sup>.

Observou-se alta frequência de alterações no exame de fundo de olho das mulheres estudadas, explicada pelos eventos fisiopatológicos da DF que são comumente marcados por alterações vasculares.<sup>6, 18</sup>

Apesar de não ter sido encontrada associação entre o genótipo e a presença de retinopatia, todas as mulheres do genótipo HbSC apresentaram alterações fundoscópicas, e isto tem sido descrito nos estudos que avaliam alterações oculares em pessoas com DF, nos quais se observou menor frequência de complicações clínicas e, paradoxalmente, maior frequência de alterações retinianas.<sup>1, 16, 17</sup>

Na amostra estudada, a maioria das alterações retinianas foram do tipo RNP, corroborando com os achados de outros estudos publicados.<sup>14, 22</sup> Evidências apresentadas no *University of Jordan Hospital*<sup>14</sup> e na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA)<sup>23</sup> descreveram que as alterações retinianas mais encontradas nos olhos estudados foram tortuosidade vascular e manchas *black sunburst*, resultados compatíveis com o presente estudo. Além destas lesões, foram encontradas, em menor prevalência, manchas *salmon patch*, hemorragia retiniana e estrias angioides, todas essas também classificadas como RNP.<sup>24</sup>

A tortuosidade vascular, achado mais comum no presente estudo, advém, como descrito por Khansari et al<sup>24</sup>, de mudanças no tônus da musculatura lisa localizada na parede dos vasos. Essas alterações têm sido relatadas em casos de hipóxia decorrentes de retinopatias, como é o caso da DF.<sup>24</sup> Além disso, tal achado apresenta-se numa frequência de até 50% em casos das mulheres HbSS.<sup>25</sup>

Em relação ao grupo das alterações mais graves (RP), a proliferação fibrogliosa está presente na fase 3 de Goldberg, assim como a lesão fibrótica<sup>18, 24</sup>. Essas foram as únicas lesões observadas em nosso estudo no que se refere à RP, representando 6,5%

dos achados fundoscópicos. Isso difere de um estudo sobre a epidemiologia da saúde ocular<sup>14</sup>, no qual o estágio 1 de Goldberg foi o achado mais frequente.

Salienta-se que os estágios 1 e 2 de Goldberg são usualmente assintomáticos e não requerem terapia.<sup>25,26</sup> Isso acontece devido ao fato de ocorrerem autoinfartos na região que levam à involução de novos vasos. Todavia, a partir da fase 3, na qual ocorrem proliferações fibrovasculares, a retinopatia pode evoluir com hemorragias e descolamento (estágio 4 e 5), tornando-se sintomática e, por vezes, irreversível.<sup>26</sup> Na fase 3, a fotocoagulação está indicada, com o objetivo de realizar a ablação da retina isquêmica e diminuição da formação de neovasos, que são mais propensos a sangrar.<sup>25</sup> Esse grupo de pacientes classificados na fase 3, semelhantes aos encontrados no presente estudo, necessitam de maior atenção e avaliação oftalmológica regular.

Quase 25% das alterações encontradas foram lesões comumente não relacionadas à DF, assim classificadas devido à ausência de estudos que as associem à fisiopatologia da doença retiniana secundária à DF. A palidez do nervo ótico foi encontrada em doenças de compressão de nervo ótico, doenças desmielinizantes e inflamatórias.<sup>27</sup> As drusas do disco ótico já foram descritas associadas a doenças como aneurisma da artéria oftálmica, glaucoma e cegueira noturna congênita, entre outros.<sup>28</sup> A alteração arteriolar em fio de prata advém de doença ocular arterioesclerótica.<sup>29</sup> Já a degeneração em Lattice é uma das degenerações encontradas na retina do olho míope.<sup>30</sup>

Entre as limitações deste estudo, o pequeno tamanho da amostra não permitiu fazer associações que pudessem mostrar diferenças de alterações entre os diferentes genótipos, porém foi suficiente para demonstrar que o genótipo HbSC são os que apresentam maior frequência de alterações.

Felizmente, as RP tiveram baixa frequência, porém, chama atenção para a necessidade de enfoque especial na assistência oftalmológica das pessoas com DF de modo a diagnosticar precocemente as lesões retinianas, prevenindo a evolução das alterações proliferativas que podem culminar com descolamento de retina e cegueira.

Ademais, considerando as complicações da retinopatia, a qual poderá culminar em neovascularização, hemorragias sucessivas e descolamento retiniano, torna-se necessária a realização de estudos com melhor delineamento metodológico na área.

## **Conclusão**

Mulheres com DF apresentaram alta frequência de alterações retinianas, principalmente as mulheres com genótipo HbSC. As alterações retinianas foram principalmente do tipo retinopatia não proliferativa.

### **Agradecimentos**

Ao Dr. Luciano Lira, pela disponibilidade em realizar os exames de fundo de olho.

### **Referências**

1. Ribeiro MVMR, De Omena Jucá JV, Dos Santos Alves ALC, Ferreira CVO, Barbosa FT, Ribeiro ÊAN. Sickle cell retinopathy: A literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(12):1100–3. DOI: 10.1590/1806-9282.63.12.1100
2. de Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RM. [Sickle cell disease as a public health problem in Brazil]. *Rev Saúde Publica* [Internet]. 1993;27(1):54–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8310270>
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença Falciforme: Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado. Vol. 1, Brasília, DF. 2015. 84 p.
4. Santiago RP, Oliveira RM, Soares LF, Figueiredo CVB, Silva DO, Hurtado-Guerrero AF, et al. Hemoglobin Variant Profiles among Brazilian Quilombola Communities. *Hemoglobin* [Internet]. 2017;41(2):83–8. DOI: 10.1080/03630269.2017.1321014
5. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29(3):204-206. DOI: 10.1590/S1516-84842007000300002
6. Azevedo MRA. Hematologia Básica: Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial, 6ª ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2019. Capítulo 9.
7. BRASIL MDS. Doença Falciforme: o que se deve saber sobre herança genética [Internet]. 2014. 1-49 p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca\\_falciforme\\_deve\\_saber\\_sobre\\_heranca.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf)  
[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca\\_falciforme\\_deve\\_saber\\_sobre\\_heranca.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf)

8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Distúrbios eritrocitários e hemorrágicos. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins & Cotran. Bases Patológicas das Doenças 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 657-658.
9. Souza JM, Rosa PEL, Souza RL, Castro GFP. Fisiopatologia Da Anemia Falciforme. Rev Transform [Internet]. 2016;8(8):162–78. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60/56>
10. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. Lancet [Internet]. 2017;390(10091):311–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30193-9
11. Oliveira D De, Rodrigues W. Retinopatia proliferativa em paciente com Anemia Falciforme: relato de caso. 2015;129–35. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/09/1809/2404-14383-1-pb-1.pdf>
12. Elsayed MEAA, Mura M, Dhibi HA, Schellini S, Malik R, Kozak I, Schatz P. Sickle cell retinopathy. A focused review. Graefes Arch Clin Ophthalmol. 2019, 257: 1353-1364. DOI: 10.1007/s00417-019-04294-2
13. Dos Santos AM, De Almeida Faro GB, Do Amaral MVM, De Queiroz Mendonça C, Leal BC, Cipolotti R. Alterações retinianas em jovens portadores de anemia falciforme (hemoglobinopatias) em hospital universitário no nordeste do brasil. Arq Bras Oftalmol. 2012;75(5):313–5. DOI: 10.1590/S0004-27492012000500003.
14. AlRyalat SA, Nawaiseh M, Aladwan B, Roto A, Alessa Z, Al-Omar A. Ocular Manifestations of Sickle Cell Disease: Signs, Symptoms and Complications. Ophthalmic Epidemiol [Internet]. 2020;27(4):259–64. DOI: 10.1080/09286586.2020.1723114
15. Vilela RQB, Bandeira DM, Silva MAE. Alterações oculares nas doenças falciformes. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(3):285–7. DOI: 10.1590/S1516-84842007000300018
16. Bisol T, Fior O, Esteves JF, Friderich JR. Influência do genótipo da hemoglobinopatia falciforme nas manifestações retinianas em pacientes de um hospital universitário. Arq Bras Oftalmol. 2000;63(4):273–6. DOI: 10.1590/S0004-27492000000400006
17. De Freitas LGA, Isaac DLC, Tannure WT, Da Silva Lima EV, Abud MB, Tavares RS, et al. Alterações retinianas apresentadas em pacientes portadores de hemoglobinopatia falciforme atendidos em um serviço universitário de

- oftalmologia. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(5):335–7. DOI: 10.1590/S0004-27492011000500005
18. Oliveira DC de A. Alterações fundoscópicas em um grupo de portadores de doença falciforme em Salvador – Bahia [mestrado]. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2006. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/34990/2/Dayse%20Cury%20de%20Almeida%20Oliveira%20%20Alter%C3%A7%C3%B5es...2006.pdf>
  19. Amissah-Arthur KN, Mensah E. The past, present and future management of sickle cell retinopathy within an African context. *Eye*, 2018, 32:1304–1314. DOI: 10.1038/s41433-018-0162-8
  20. BRASIL., Ministério da Saúde. Manual de Saúde Ocular em Doença Falciforme. 2009;4–28. Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_saude\\_ocular\\_doenca\\_falciforfa.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_saude_ocular_doenca_falciforfa.pdf)
  21. Sarat CNF, Ferraz MB, Ferreira Júnior MA, Corrêa Filho RAC, Souza AS de, Cardoso AI de Q, et al. Prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio. *Acta Paul Enferm.* 2019;32(2):202–9. DOI: 10.1590/1982-0194201900028
  22. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1971;71(3):649–65. DOI: 10.1016/0002-9394(71)90429-6
  23. Oliveira DC de A, Carvalho MOS, do Nascimento VML, Villas-Bôas FS, Galvão-Castro B, Goncalves MS. Sickle cell disease retinopathy: Characterization among pediatric and teenage patients from northeastern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2014;36(5):340–4. DOI: 10.1016/j.bjhh.2014.07.012
  24. Khansari MM, Garvey SL, Farzad S, Shi Y, Shahidi M. Relationship between retinal vessel tortuosity and oxygenation in sickle cell retinopathy. *Int J Retin Vitro* [Internet]. 2019;5(1):1–7. DOI: 10.1186/s40942-019-0198-3
  25. Bonanomi MTBC, Lavezzo MM. Sickle cell retinopathy: Diagnosis and treatment. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(5):320–7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abo/v76n5/16.pdf>
  26. Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, Jenney M, Lancashire E, Reulen R, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population

- structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1018–25. DOI: 10.1002/pbc.21335.
27. Yang HK, Oh JE, Han SB, Kim KG, Hwang JM. Automatic computer-aided analysis of optic disc pallor in fundus photographs. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(4):e519–25. DOI: 10.1111/aos.13970
  28. Dias MR, Ghirelli W. Drusa de nervo ótico associada à estafiloma peripapilar congênito. *Rev Bras Oftalmol (Rio de Janeiro)*. 2018; 77 (3): 146-8. DOI: 10.5935/0034-7280.20180032
  29. Jacomini CZ, Hannouche RZ. Retinopatia hipertensiva. *Ver Bras Hipertensão (São Paulo)*. 2001;8(62):321–7. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-3/retinopatia.pdf>
  30. João JNJ, Belquiz AN. Degenerações periféricas da retina do olho míope X LASIK. *Arq Bras Oftalmol [Internet]*. 2004;(8):353–8. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492004000200031](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492004000200031)