

Retinopatia proliferativa em paciente com Anemia Falciforme: relato de caso

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues*
Luiz Oscar Machado Martins**
Felipe Affonsêca Pedreira**
Carlos Marcelino de Oliveira***
Mônica de Albuquerque Costa***
Luis Cláudio Ribeiro***

RESUMO

A Anemia Falciforme é uma anemia hemolítica que resulta da mudança estrutural na molécula de hemoglobina, devido à mutação no gene de globina no cromossomo 11. Esta mutação causa uma substituição de ácido glutâmico por valina na posição 6, com a formação da hemoglobina S. A hemoglobina S exposta à desoxigenação desencadeia fenômenos de vaso-oclusão na microcirculação com isquemia e injúria aos tecidos. As alterações oftalmológicas mais importantes relacionadas à Anemia Falciforme ocorrem principalmente pela obstrução dos vasos da retina. A retinopatia falciforme apresenta várias manifestações fundoscópicas, podendo, inclusive, levar à amaurose. Os autores relatam caso de paciente com retinopatia proliferativa falciforme severa e baixa acuidade visual que evoluiu com resposta favorável após intervenção terapêutica. Os autores discutem as opções terapêuticas disponíveis e a necessidade da avaliação oftalmológica periódica aos pacientes com Anemia Falciforme, visando o diagnóstico e monitoramento de progressão ou regressão das lesões da retina.

Palavras-chaves: Anemia Falciforme. Manifestações Oculares. Retina. Fotocoagulação. Hidroxiuréia.

1 INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é uma desordem hematológica hereditária que se caracteriza por uma substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 do segmento A da cadeia polipeptídica beta do cromossoma 11, com consequente modificação físico-química na molécula da hemoglobina originando a Hemoglobina S anômala (HbS). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; VILELA; BANDEIRA; SILVA, 2007; BISOL, et. al., 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). No Brasil, a prevalência de AF é estimada ente 25.000 a 30.000 casos, com 3.500 novos casos a cada ano. (Figura 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; CANÇADO; JESUS, 2010). A AF é uma doença hemolítica crônica com grande variabilidade clínica, determinada pelos fenômenos de vaso-oclusão, ativação de substâncias pró-inflamatórias e hiperviscosidade sanguínea. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; VILELA;

BANDEIRA; SILVA, 2007; BISOL, et. al., 2000; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

As manifestações oculares da AF podem afetar conjuntiva, úvea, retina, coróide, região periorbitária e câmara anterior do olho (LIM, 2012). A retinopatia falciforme é classificada em não-proliferativa e proliferativa (RP) (HOANG, et. al., 2011; FREITAS, 2011) e ambas possuem a mesma gênese. Segundo DOWNES et al., 2005, a RP desenvolveu-se em 14% dos pacientes. A RP pode ocorrer em crianças, mas a faixa etária mais acometida pela doença é entre 20 e 39 anos (BISOL, et. al., 2000; FREITAS, 2011; LUTTY, et. al., 1994; ELAGOUZ, 2010; BONANOMI; LAVEZZO, 2013).

Este artigo relata o caso de um paciente com AF com diagnóstico tardio que evoluiu com RP com perda de campo visual, sua evolução após intervenção oftalmológica e seu controle com a utilização de Hidroxiuréia (HU) conforme protocolo estabelecido pela Portaria SAS/MS nº 872 de 2002

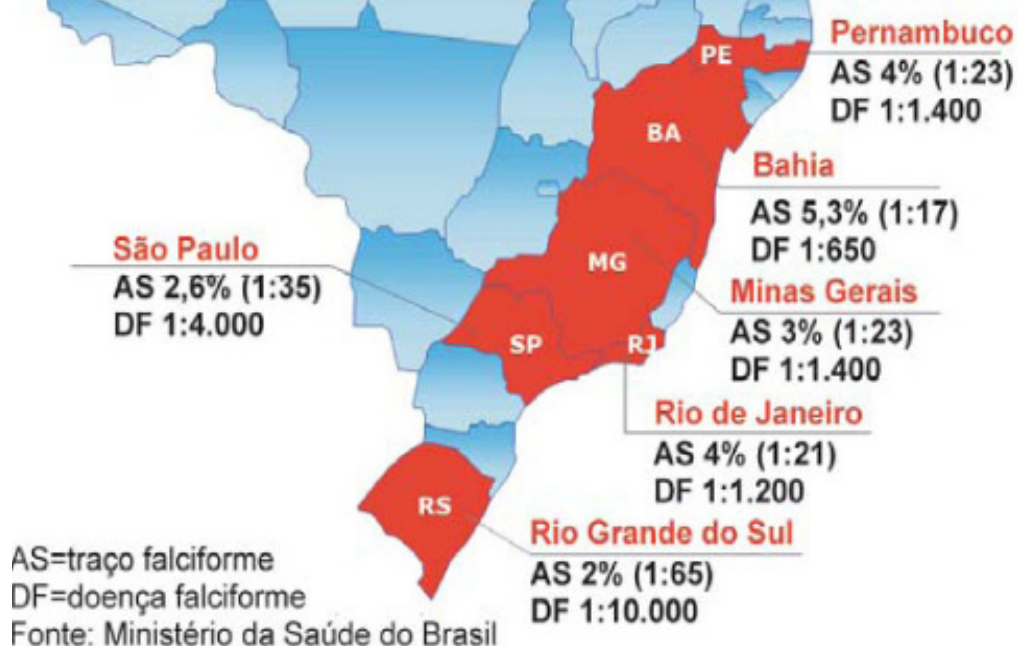
* Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)/FAME- Departamento de Hematologia, Juiz de Fora, MG; E-mail: danielawerneckhemato@hotmail.com

** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora – MG.

*** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina da Criança-Juiz de Fora, MG.

Frequência do gene S no Brasil

População
186,7 milhões



Ano 2012

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; CANÇADO, et al., 2009). Os autores fazem uma revisão de literatura e discutem a necessidade de avaliação oftalmológica periódica nos pacientes com hemoglobinopatias e as opções terapêuticas disponíveis como fotocoagulação com laserterapia (LUTTY, et. al., 1994; BONANOMI; LAVEZZO, 2013; FARBER, et. al., 1991) e utilização da HU, potente droga indutora da síntese da Hemoglobina Fetal (HbF), como também redutora dos fenômenos inflamatórios e de vaso-oclusão. Discutem a necessidade de intercâmbio entre as diversas áreas da Medicina para diagnóstico precoce de lesões severas e incapacitantes como a retinopatia grave com amaurose.

2 RELATO DO CASO CLÍNICO

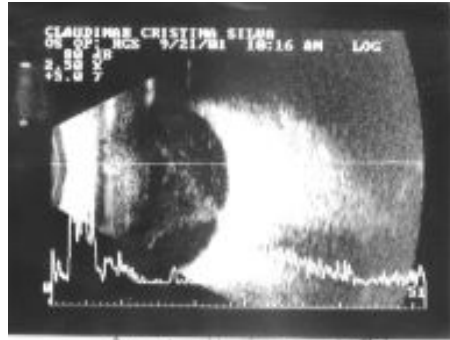
Paciente de 46 anos, feminina, afrodescendente sabidamente portadora de AF e Hipertensão Arterial Sistêmica, natural e residente em Juiz de Fora – Minas Gerais com controle no Serviço de Hemoglobinopatia da Fundação Hemominas desde 1996. Em Março de 2001 procurou a Hemominas com queixas de

borramento visual, dor aguda retrocular à esquerda e escotomas visuais com diminuição da acuidade. Foi encaminhada com urgência à Oftalmologia quando foi realizado mapeamento de retina que evidenciou área de hemorragia vítrea em olho esquerdo (OE), realizado fotocoagulação e indicado angiofluoresceinografia.

A retinografia e angiofluoresceinografia, em Junho de 2001, evidenciaram papila bem delimitada em olho direito (OD), com palidez, aumento da tortuosidade vascular, diminuição dos reflexos foveal e perimacular, e trântos coroidal e retiniano sem anormalidades significativas. No OE não foi possível à visualização da retina. A ecografia ocular em Setembro de 2001 revelou deslocamento incompleto posterior do vítreo (Fotografias 1 e 2) e hemorragia vítrea tênue no OE, confirmando o diagnóstico de retinopatia proliferativa falciforme estágio IV, conforme classificação de Goldberg (Tabela 1). A paciente foi submetida a sessões de fotocoagulação/laserterapia com melhora da acuidade visual e redução da dor. Foi decidido manter controle rigoroso com a Oftalmologia e a introdução da HU conforme preconizado pelo

protocolo do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; CANÇADO, et. al., 2009).

O controle da retinografia e angiografias em Novembro de 2001, mostraram no OD (Fotografia 3) papila bem delimitada, com palidez temporal, aumento da tortuosidade vascular, diminuição dos



Fotografias 1 e 2: OE: Descolamento incompleto posterior do vítreo.
Fonte: Os autores (2001).

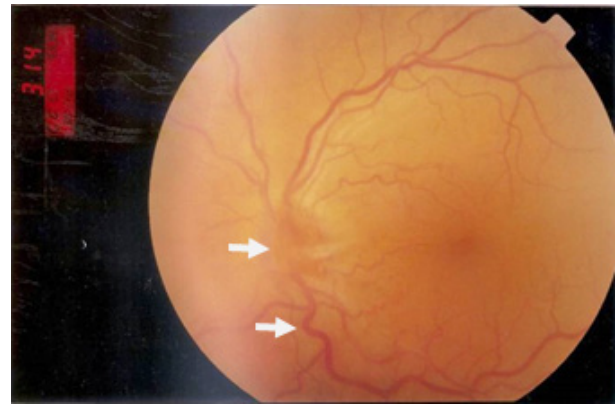
reflexos foveal e perimacular, além de trânsitos coroidal e retiniano sem anormalidades significativas. No OE (Fotografia 4) havia hiperemia com acentuada hipofluorescência, presença de tecido fibroso, hemorragia vítrea, acentuada tortuosidade vascular, aumento do reflexo luminoso dorsal, cruzamentos vasculares com desvio e ocultamento e rarefação do epitélio pigmentar em polo posterior. A equipe médica optou por nova sessão de laserterapia.

Paciente evoluiu com melhora importante do quadro oftalmológico com recuperação quase completa dos campos visuais. Em Dezembro de 2002 foi realizada nova angiografias que revelou acentuada hiperfluorescência papilar no OE com congestão e grande aumento da tortuosidade vascular sugerindo neovascularização. Foi mantido o procedimento de fotocoagulação em OE.

A retinografia e angiografias em Fevereiro de 2004 mostrou resíduo fibroso na papila em OE com traves em região macular inferior, rarefação difusa do epitélio pigmentar, áreas de isquemia em



Fotografia 3: OD: Aumento da tortuosidade vascular.
Fonte: Os autores (2001).



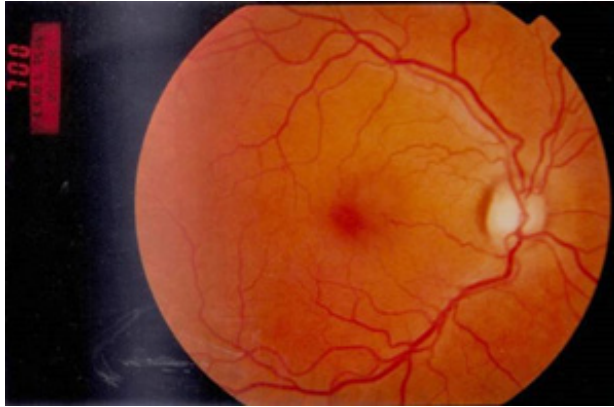
Fotografia 4: OE: Hiperemia com acentuada hipofluorescência e presença de tecido fibroso. Presença de hemorragia vítrea e acentuada tortuosidade.
Fonte: Os autores (2001).

região temporal, aumento da tortuosidade vascular e do reflexo luminoso dorsal. As sessões de laserterapia foram suspensas considerando a resposta clínica e melhora das lesões oftalmológicas.

A retinografia de Maio de 2007 permitiu a visualização da escavação papilar, no OD (Fotografia 5), e vasos retinianos com aumento da tortuosidade e da turgência em ambos os olhos sobretudo em OE. A mácula e a coriorretina do OD tinham aspecto fisiológico. No OE (Fotografia 6), a mácula apresentava lesão hiperpigmentada arredondada e com bordos regulares sugestiva de buraco macular. A coriorretina do OE mostrou uma periferia temporal que apresentava exsudatos duros e hemorragias.

A angiografias em Maio de 2007 visualizou trânsitos coroidal e retiniano normais no OD. No OE teve diminuição da afluorescência macular e hiperfluorescência temporal periférica relacionada às fases do exame por extravasamento do corante.

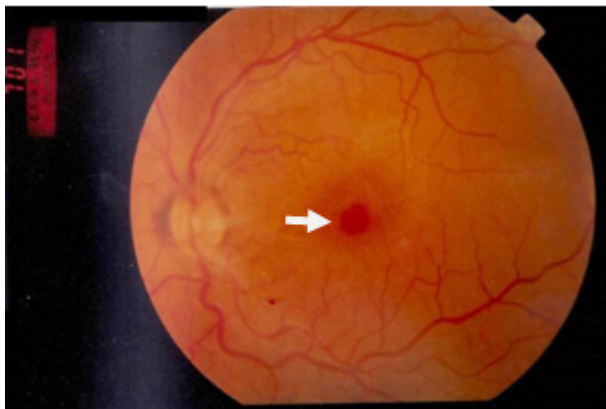
Em Outubro de 2013 foi realizada retinografia de controle que evidenciou em OD (Fotografia 7)



Fotografia 5: OD: Discreto aumento da tortuosidade e da turgência nos vasos retinianos.
Fonte: Os autores (2007).



Fotografia 7: OD: Disco óptico com escavação de 0,5 e contornos regulares. Vasos com aumento da tortuosidade e turgência.
Fonte: Os autores (2013).



Fotografia 6: OE: Lesão hiperpigmentada arredondada e com bordos regulares sugestiva de buraco macular.
Fonte: Os autores (2007).



Fotografia 8: OE: Mácula com lesão hiperpigmentada e arredondada. Retina com exsudatos duros e hemorragias. Vasos com aumento da tortuosidade e turgência.
Fonte: Os autores (2013).

a permanência da escavação no disco óptico de 0,5 com contornos regulares e presença de discreto aumento da tortuosidade e turgência dos vasos. O vítreo encontrava-se limpo e a retina sem alterações significativas. No OE (Fotografia 8), o disco óptico apresentava escavação 0,2 com contorno mal delimitado e presença de tecido fibroso. A mácula mostrou lesão hiperpigmentada e arredondada. A periferia da retina evidenciava exsudatos duros e hemorragias. Os vasos do OE apresentavam aumento da tortuosidade e turgência. O vítreo encontrava-se limpo.

Em Março de 2014 a paciente foi submetida à nova avaliação oftalmológica e apresentava acuidade visual com correção em OD de 20/25 e vultos em OE resultante do buraco macular. Do ponto de vista hematológico a paciente segue em uso de HU com elevação dos níveis de Hemoglobina Média e Fetal, controle trimestral e sem outras intercorrências.

O estudo do caso encontra-se autorizado pelo CEP e autorizado pelo paciente através de documento de consentimento livre esclarecido assinado.

3 DISCUSSÃO

As lesões oculares mais frequentes da AF ocorrem na retina (FREITAS, 2011) e caracterizam-se pela tortuosidade e dilatação das vênulas. Em 1930, (COOK, 1930) foi descrito pela primeira vez as alterações fundoscópicas na AF que foram confirmadas por outros pesquisadores em 1954 (HENRY; CHAPMAN, 1954). A retinopatia falciforme é classificada em não-proliferativa e proliferativa (FREITAS, 2011). A retinopatia falciforme apresenta incidência de 3% na AF, já a retinopatia falciforme proliferativa se desenvolve em 14% dos pacientes. Além disso, a incidência da RP aumenta proporcionalmente com a idade e sua regressão espontânea foi observada em 32% dos casos (DOWNES, et. al., 2005).

A perda da acuidade visual nos pacientes com AF não tratados da retinopatia ocorre em mais de 10%, com uma incidência estimada de perda visual em RP de 31/1000 olhos/anos comparada com 1,4/1000 olhos/anos nos pacientes sem RP (FADUGBAGBE, et. al., 2010).

A evolução dos eventos oculares pode ser acompanhada pela análise da angiofluoresceinografia (BISOL, et. al., 2000; BONANOMI; LAVEZZO, 2013; GOLDBERG, 1971; GOLDBERG, 1971). Os principais achados da fase não-proliferativa são: as hemorragias pré-retinianas do tipo “salmon patch” e hiperpigmentações retinianas tipo “black sunburst”. A RP foi classificada em cinco estágios segundo Goldberg, em 1971 (Tabela 1) (FREITAS, 2011; FADUGBAGBE, et. al., 2010; SOBRINHO, et. al., 2011; CURY, et. al., 2010).

TABELA 1
Estágios da retinopatia falciforme proliferativa

| Estágios | Achados |
|----------|----------------------------|
| I | Obstrução Arteriolar |
| II | Anastomoses artériovenosas |
| III | Proliferação neovascular |
| IV | Hemorragia Vítrea |
| V | Deslocamento de Retina |

Fonte: Goldberg et al, 1971

O estágio I é caracterizado pela oclusão arteriolar definitiva, com consequente hipóxia retiniana e rearranjo dos capilares adjacentes. No estágio II, inicia-se eventos angiogênicos, com dilatação vascular, na tentativa nutrir a retina avascular. Os estágios I e II ocorrem em dois terços dos pacientes (LUTTY, et. al., 1994; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). No estágio III ocorre a neovascularização pré-retiniana, formando uma imagem em leque (sea fan) (FREITAS, 2011; FADUGBAGBE, et. al., 2010; BONANOMI; LAVEZZO, 2013; GOLDBERG, 1971; GOLDBERG, 1971). As neoformações vasculares, desenvolvidas a partir de alças ou cruzamentos arteriovenosos, podem sofrer processos isquêmicos (LUTTY, et. al., 1994; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; CONDON; SERJEANT, 1980). Os novos vasos são frágeis, imaturos e aderentes ao gel vítreo, com possibilidade de hemorragia vítrea que caracteriza o estágio IV da RP na AF. Quando esta hemorragia atinge o eixo visual, causa sintomas de “moscas volantes” e de diminuição ou perda da visão. A repetição destes fenômenos hemorrágicos potencializa a tração, criada pelo tecido fibrogliar, e a adesão do vítreo à neovascularização, levando à rutura, descolamento da retina e perda da visão (estágio V), estágio final da RP (BISOL, et. al., 2000; FREITAS, 2011; LUTTY, et. al., 1994; FADUGBAGBE, et. al., 2010; GOLDBERG, 1971; GAGLIANO; GOLDBERG, 1989).

Os eventos oclusivo-neovascular-hemorrágicos na RP ocorrem em associação inicial com um evento necrótico e terminam com uma atrofia severa da

retina periférica. A cegueira é rara devido à localização periférica desses eventos. A complicação que mais frequentemente leva à cegueira é o descolamento de retina (LUTTY, et. al., 1994; BONANOMI; LAVEZZO, 2013; FARBER, et. al., 1991). Os neovasos devem ser submetidos à fotocoagulação com laser assim que detectados (LUTTY, et. al., 1994; BONANOMI; LAVEZZO, 2013; FARBER, et. al., 1991; FADUGBAGBE, et. al., 2010).

A prevenção das complicações oculares pode ser atingida através da utilização de drogas que modificam a fisiopatologia da AF. A natureza multifacetada da AF predispõe às alterações embólicas e isquêmicas da microcirculação. As novas opções terapêuticas que são empregadas incluem drogas como a HU que estimula a síntese da HbF, promove a diminuição do número dos neutrófilos, reduz a expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, aumenta da síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico pela ativação da guanilil ciclase e consequente aumento da GMP cíclico intraeritrocitária e endotelial (ELAGOUZ et. al., 2010; CANÇADO, et. al., 2009), outros tratamentos que modulam a densidade eritrocitária (clotrimazol, pidolato magnésio), drogas com efeito antiinflamatório e com redução da adesividade plaquetária (anticorpos anti-adesão, anticorpos antiintegrina, anti Fator Willebrand, sulfassalazina e estatinas), terapia antioxidante (glutamina, deferiprona), agentes antitrombóticos (heparina, ticlopidina, warfarina), vasodilatadores (óxido nítrico e arginina), aférese ou exsanguíneo terapêutica, utilização de células tronco hematopoéticas e terapia gênica estão sendo validados e ainda requerem mais estudos para serem introduzidos na prática médica com o objetivo de reduzir ou tratar a retinopatia falciforme proliferativa (BONANOMI; LAVEZZO, 2013; SIQUEIRA, 2012).

O protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para o uso de HU na AF esclarece a vantajosa relação aos riscos a curto e longo prazos da terapia com essa droga. A RP é um dos critérios clínicos de indicação da utilização dessa droga. Observou-se que o uso de HU está associado com o aumento da produção intracelular e intra-eritrocitária de óxido nítrico o que facilita a vasodilatação e aumento dos níveis de HbF ((MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; CANÇADO, et. al., 2009).

A prevenção da retinopatia falciforme é o tratamento mais efetivo. Em 2009, o Ministério da Saúde, ciente da necessidade da prevenção e diagnóstico precoce das alterações retinianas publicou o Manual de Saúde Ocular em Doença Falciforme (DF) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; VILELA; BANDEIRA; SILVA, 2007) que orienta a conduta a

ser seguida. O protocolo define que os indivíduos com DF devem ser submetidos ao exame oftalmológico a cada dois anos, até os dez anos de idade e, anualmente, a partir de então. Caso seja identificado alguma alteração ocular, a periodicidade do controle e o tratamento devem ser reestabelecidos de acordo com a situação de cada paciente e discutida pela equipe médica. Os pacientes com retinopatia moderada e grave devem ser submetidos à angiofluoresceinografia e devem ser acompanhados pelo oftalmologista ((LUTTY, et. al., 1994; EMERSON; LUTTY, 2005; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1995; YAWN, 2014).

A integração entre a Hematologia e Oftalmologia é muito importante para os cuidados de prevenção, promoção e reabilitação dos pacientes com AF considerando que as complicações podem culminar com a redução da acuidade visual, muitas vezes, irreversível (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; VILELA; BANDEIRA; SILVA, 2007).

Os autores através deste relato de caso mostraram a efetividade do tratamento conjunto com laserterapia e HU em um paciente com AF culminando com a recuperação importante das lesões retinianas.

Proliferative retinopathy in a patient with Sickle Cell Anemia: case report

ABSTRACT

Sickle Cell Anemia is a hemolytic anemia that results from structural changes in the hemoglobin molecule due to a mutation in the globin gene on chromosome 11. This mutation causes a substitution of glutamic acid for valine in position 6, with the formation of hemoglobin S. Deoxygenation of hemoglobin S triggers phenomena of vascular occlusion in the microcirculation with ischemia and injury to tissues. The most important ocular changes related to Sickle Cell Anemia occur mainly by obstruction of retinal vessels. Sickle cell retinopathy presents various fundus manifestations, and may even lead to blindness. The authors report a case of a patient with severe sickle cell retinopathy and low visual acuity who developed a favorable response to therapeutic intervention. The authors discuss the treatment options available and the need for periodic ophthalmologic evaluation for patients with Sickle Cell Anemia, targeting the diagnosis and the monitoring of progression or regression of retinal lesions.

Keywords: Sickle cell anemia. Eye Manifestations. Retina. Light Coagulation. Hydroxyurea.

REFERÊNCIAS

- BISOL, T.; FIOR, O.; ESTEVES, J.F.; FRIDERICH, J.R. Influencia do genótipo da hemoglobinopatia falciforme nas manifestações retinianas em pacientes de um hospital universitário. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2000; 63(4):273-6.
- BONANOMI, M.T.B.C.; LAVEZZO, M.M. Sickle cell retinopathy: diagnosis and treatment. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2013;76(5):320-7.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Portaria nº 872, de 06 de novembro de 2002. Estabelece o uso de Hidroxiúreia. Disponível em <www.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_d14_01.pdf> Acesso em: 10 dez. 2013.
- CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia* 2007; 29(3):203–206.
- CANÇADO, R.D.; LOBO, C.; ÂNGULO, I.L.; ARAÚJO, P.I.C.; JESUS, J.A. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia* 2009;31(5):361-66.
- CONDON, P.I.; SERJEANT, G.R. Behaviour of untreated proliferative sickle retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 1980;64:404-11.
- COOK, W.C. A case of sickle cell anemia with associated subarachnoid hemorrhage. *J Med* 1930;11:541.
- CURY, D.; SORTE, N.B.; LYRA, I.M.; ZANETTE, A.D.; LIMAT, H.C.; CASTRO, B.G. et al. Lesões oculares em pacientes com doença falciforme da Bahia, Brasil. *Revista Brasileira de Oftalmologia* 2010; 69 (4): 259-63.
- DOWNES, S.M.; HAMBLETON, I.R.; CHUANG, E.L.; LOIS, N.; SERJEANT, G.R.; BIRD, A.C. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology* 2005;112(11):1869-75.
- ELAGOUZ, M.; JYOTHI, S.; GUPTA, B.; SIVAPRASAD, S. Sickle cell disease and the eye: old and new concepts. *Survey of Ophthalmology* 2010;55(4):359-77.
- EMERSON, G.G.; LUTTY, G.A. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2005;19(5):957-73.

- FADUGBAGBE, A.O.; GURGEL, R.Q.; MENDONÇA, C.Q.; CIPOLOTTI, R.; SANTOS, A.M.; CUEVAS, L.E. Ocular manifestations of sickle cell disease. *Annals of Tropical Paediatrics* 2010; 30: 19–26.
- FARBER, M.D.; JAMPOL LM, F.O.X.P.; MORIARTY, B.J.; ACHESON, R.W.; RABB, M.F. et al. A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Archives of Ophthalmology* 1991;109:363-7.
- FREITAS, L.G.A.; ISAAC, D.L.C.; TANNURE, W.T.; LIMA, E.V.S.; ABUDI, M.B.; TAVARES, R.S.; FREITAS, C.A.; ÁVILA, M.P. Alterações retinianas apresentadas em pacientes portadores de hemoglobinopatia falciforme atendidos em um Serviço Universitário de Oftalmologia. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2011;74(5):335-7.
- GAGLIANO, D.; GOLDBERG, M.F. Evolution of the salmon patch in sickle cell retinopathy. *Archives of Ophthalmology* 1989;107:1814-5.
- GALLO, H. Anemia falciforme e complicações oculares. Disponível em <www.fglaboratorio.com.br/artigo_02.htm> Acessado em 15 jan. 2013.
- GOLDBERG, M.F. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 1971;71:649-65.
- GOLDBERG, M.F. Natural history of untreated proliferative sickle retinopathy. *Archives of Ophthalmology* 1971;85:428-37.
- HENRY, M.D.; CHAPMAN, A.Z. Vitreous hemorrhage and retinopathy associated with sickle cell disease. *American Journal of Ophthalmology* 1954;38:204-9.
- HOANG, Q.V.; CHAU, F.Y.; SHAHIDI, M.; LIM, J.I. Central Macular Splaying and Outer Retinal Thinning in Asymptomatic Sickle Cell Patients by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology* 2011; 151(6): 990–994.
- LIM, J.I. Ophthalmic manifestations of sickle cell disease: update of the latest findings. *Current Opinion in Ophthalmology* 2012; 23:533–536.
- LUTTY, G.A.; GOLDBERG, M.F.; EMBURY et. al. Ophthalmologic complications in: Sickle cell disease: basic principles and clinical practice. Ed Raven Press; 1994; p 703-24.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília; 2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Manual de Saúde Ocular em Doença Falciforme. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília; 2009.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (USA). Management and therapy of sickle cell disease. 3 ed. 1995.
- REES, D.C.; WILLIAMS, T.N.; GLADWIN, M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018–31.
- SIQUEIRA, R.C. Stem cell therapy in retinal diseases. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2012;34(3):222-6.
- SOBRINHO, E.F.A.; SARAIVA, J.C.P.; SILVA, J.N.; SILVA, A.P.S.; LIMA, R.C. Manifestações retinianas em pacientes portadores de anemia de células falciformes. *Rev Bras Oftalmol* 2011; 70 (5): 284-9.
- VILELA, R.Q.B.; BANDEIRA, D.M.; SILVA, M.A.E.; Alterações oculares nas doenças falciformes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2007;29(3):285-287.
- YAWN, B.P.; BUCHANAN, G.R.; AFENYI-ANNAN, A.N.; BALLAS, S.K.; HASSELL, K.L.; et. al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312:1033–1048.

Enviado em 28/04/2014

Aprovado em 06/11/2015