

Análise da camada de fibras nervosas da retina pela tomografia de coerência óptica em pacientes com anemia falciforme

“Evaluation of the retinal nerve fiber layer in sickle cell disease with optical coherence tomography”

Leiser Franco¹, Luis Alexandre Rassi¹, Marcos Pereira Ávila², Leopoldo Magacho³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a camada de fibras nervosas da retina (CFNR) em pacientes com anemia falciforme sem glaucoma através da tomografia de coerência óptica (OCT). **Métodos:** O estudo selecionou pacientes com anemia falciforme (homozigotos SS), provenientes do ambulatório de hematologia da Universidade Federal de Goiás, e voluntários normais controlados por raça e idade. Para serem incluídos, os integrantes de ambos os grupos deveriam apresentar acuidade visual e” 20/30 sem correção, pressão intraocular (Pio) d” 21mmHg, campo visual SITA Standard 24-2 e disco óptico sem alterações sugestivas de glaucoma. Os pacientes eram encaminhados para exame da CFNR por meio do OCT, estratégia *Fast RNFL*, e os dados comparados entre os grupos. **Resultados:** Foram selecionados 24 pacientes (24 olhos) por grupo. A média da idade foi de 25,2 ± 14,9 anos no grupo da anemia falciforme e 20,5 ± 12,5 anos nos pacientes normais (p=0,09). Não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar a espessura média da CFNR entre o grupo de estudo e o grupo controle para todos os quadrantes pesquisados. **Conclusão:** O presente estudo não evidenciou lesão da CFNR aferida através da Tomografia de Coerência Óptica em pacientes com anemia falciforme sem alterações oftalmológicas presentes ao exame clínico.

Descritores: Glaucoma; Anemia falciforme; Fibras nervosas/patologia; Retina; Técnicas de diagnóstico oftalmológico; Lasers/uso diagnóstico; Tomografia de coerência óptica

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the retinal nerve fiber layer (RNFL) in sickle cell disease with optical coherence tomography (OCT). **Methods:** The present study selected patients with sickle cell disease (SS) from the Federal University of Goiás, and normal volunteers, controlled by age and sex. Inclusion criteria for both groups were: visual acuity e” 20/30 without correction, intraocular pressure d” 21mmHg and a reliable and normal 24-2 Sita Standard visual field and optic disc. Thereafter, all subjects were submitted to OCT, *Fast RNFL* strategy, and the results compared between groups. **Results:** Twenty-four patients (24 eyes) were included per group. The mean age was 25.2 ± 14.9 years in the sickle cell group and 20.5 ± 12.5 years in the normal subjects (p=0.09). There was no statistically difference in the mean RNFL thickness between both groups in all areas evaluated. **Conclusion:** There was no statistically difference in the mean RNFL thickness measured by OCT between normal individuals and patients with sickle cell disease with normal ophthalmic examination.

Keywords: Glaucoma; Sickle cell disease; Nerve fibers/pathology; Retina; Diagnostic techniques ophthalmological; Lasers/diagnostic use; Tomography optical coherence

¹Médicos oftalmologistas Centro de Referência em Oftalmologia Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil;

²Professor Titular, Chefe do Centro de Referência em Oftalmologia Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil;

³Coordenador do Setor de Glaucoma do Centro de Referência em Oftalmologia Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil; Professor do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil.

Os autores declaram inexistir conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 16/9/2010 - Aceito para publicação em 20/3/2011

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme deve-se a uma única substituição de aminoácido, ou recolocação: valina, em vez do ácido glutâmico na posição 6 da cadeia de polipeptídeo *B*^(1,2). Acomete preferencialmente indivíduos da raça negra, sendo também encontrada em pessoas de ascendência mediterrânea. Nos Estados Unidos, o número de pessoas homozigóticas para a doença é de 1 em 400 nascimentos. Esses valores são maiores em áreas da África Ocidental^(1,2).

Entre as condições clínicas da doença, encontramos o traço falciforme, geralmente assintomático (heterozigotos para a doença) e indivíduos homozigóticos^(1,2). No último grupo, os indivíduos têm invariavelmente uma anemia hemolítica compensada de gravidade variável. As principais morbidades sofridas devem-se às crises vaso-oclusivas dolorosas e lesões de órgãos terminais, como consequência direta da oclusão da microvasculatura, causando possíveis lesões cerebrais, renais, pulmonares, hepáticas e outras⁽³⁾. No olho, a lesão de pequenos vasos pode levar à hifema⁽⁴⁾, neovascularização retiniana⁽⁵⁾ e glaucoma secundário⁽⁴⁻⁷⁾.

A camada de fibras nervosas da retina (CFNR) também seria, então, uma localização em potencial para o fenômeno vaso-oclusivo inerente da anemia falciforme. Postula-se que essa estrutura seja precocemente lesada na patogenia do glaucoma, antes do aparecimento de dano ao campo visual⁽⁸⁾, e reconhecimento de lesão à CFNR um potencial indicador para o tratamento precoce do glaucoma^(9,10). Portanto, se os pacientes com anemia falciforme sem glaucoma apresentarem lesão da CFNR, seria racional formular uma hipótese de que a monitorização dessa estrutura, tanto para detectar a doença em estágios iniciais, como para avaliar progressão estaria praticamente inutilizado pelos fatores de interferência nesses pacientes. Além disso, uma outra hipótese que se pode aventar seria que o glaucoma teria formas mais severas nesses pacientes, ou pelo menos na sua apresentação nos testes funcionais e/ou de imagem, devido a uma lesão prévia e concomitante na CFNR pela doença de base.

Até o presente momento não existe relato desse porte na literatura mundial (pesquisa na base de dados do MEDLINE). Esse estudo visa avaliar a CFNR em pacientes com anemia falciforme (homozigotos SS) sem glaucoma através da tomografia de coerência óptica (OCT) e compará-la com a população normal, controlados por faixa etária e raça.

MÉTODOS

O estudo selecionou pacientes com anemia falciforme (apenas o olho direito), provenientes do ambulatório de hematologia da Universidade Federal de Goiás, e voluntários normais (sem anemia falciforme ou traço falcêmico), controlados por raça e idade. Os indivíduos normais foram selecionados entre funcionários, ou parentes de pacientes da mesma instituição. Apenas pacientes homozigotos para a doença participaram do estudo, aferidos através de eletroforese de proteínas. Os pacientes foram incluídos após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

A seguir, os pacientes foram encaminhados para o Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF) da mesma Universidade, para exame oftalmológico. Para serem incluídos, deviam apresentar acuidade visual e" 20/30 sem correção, pressão intraocular (Pio) d" 21mmHg (tonômetro de aplanção de Goldmann), campo visual SITA Standard 24-2 dentro dos padrões da normalidade, disco óptico sem alterações suspeitas de glaucoma (isto é: escavação d" 0,5, ausência de perda localizada da rima, alterações vasculares típicas ou hemorragia de disco óptico)⁽⁹⁾, fundoscopia sob midríases e biomicroscopia sem qualquer alteração capaz de alterar a tonometria (como cicatrizes corneanas ou ceratocone).

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram encaminhados para exame da CFNR através do OCT (OCT *Stratus*, modelo 3000, Carl Zeiss Modifec Inc. Dublin, CA, USA.), estratégia *Fast RNFL*, sob midríases e sempre pelo mesmo examinador, já experiente com o aparelho. O examinador não tinha ciência do grupo do paciente.

A análise estatística foi realizada com o *software* SPSS, versão 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). O teste de Kolmogorov-Smimov foi utilizado para checar a normalidade das amostras. A comparação dos parâmetros do OCT entre pacientes normais e com anemia falciforme foi realizada com o teste t de *Student* independente, com valores de $p < 0,05$ considerados como significativos.

RESULTADOS

Foram selecionados 24 olhos (olho direito) de pacientes com anemia falciforme (forma SS) e 24 olhos (olho direito) de indivíduos para o grupo controle (sem anemia falciforme ou traço falcêmico). Cada grupo apre-

Comparação da espessura da CFNR nos quadrantes entre pacientes normais e com anemia falciforme

Quadrante	Grupo	Média	DP	Valor de p
Superior	Estudo	149,20 μ c	23,0	0,9
	Controle	146,40 μ c	31,6	
Inferior	Estudo	148,95 μ c	36,0	0,2
	Controle	138,03 μ c	23,3	
Nasal	Estudo	93,50 μ c	33,5	0,8
	Controle	95,20 μ c	26,9	
Temporal	Estudo	80,50 μ c	19,7	0,9
	Controle	80,41 μ c	18,0	

sentou 11 pacientes do sexo feminino (45,8%) e 13 do sexo masculino (54,2%), $p=1,0$. A idade variou de 7 a 45 anos com média de $25,2 \pm 14,9$ anos no grupo da anemia falciforme e entre 5 e 48 anos com média de $20,5 \pm 12,5$ anos nos pacientes normais ($p=0,09$).

Não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar a espessura média da CFNR entre os grupos estudo e controle para todos os quadrantes

DISCUSSÃO

As manifestações oculares da hemoglobinopatia falciforme são representadas por alterações orbitárias, conjuntivais, uveais, papilares e retinianas. Com relação às alterações retinianas, podemos dividir a retinopatia por células falciforme em não proliferativa e proliferativa⁽¹⁰⁾.

O presente estudo selecionou pacientes com exame oftalmológico normal, descartando pacientes com lesões fundoscópicas prévia, no intuito de avaliar a camada de fibras nervosas da retina evitando fatores de confusão que poderiam representar um importante viés na avaliação da camada de fibras nervosas da retina. Assim, eventuais alterações na CFNR encontradas levariam a uma hipótese de alterações estruturais provenientes da anemia falciforme. Com isso, o foco primário deu-se na eventual busca de lesões silenciosas, não clinicamente evidentes. Essa informação é importante, tanto na avaliação oftalmológica primária dos pacientes com anemia falciforme, como para diagnóstico e seguimento de enfermidades que necessitam de estudo periódico da CFNR, como o glaucoma. Lesões silenciosas da CFNR originadas da anemia falciforme seriam, teoricamente, difíceis de diferenciar das lesões iniciais de quadros glaucomatosos.

Não foi evidenciado perda de camada de fibras

nervosas através do exame com o OCT *Stratus* no grupo com anemia falciforme comparado ao grupo controle. Esse resultado foi válido para todos os quatro quadrantes pesquisados. Apesar de terem sido incluídos pacientes com idade abaixo da normativa do OCT, não foi utilizado o pacote estatístico do aparato, mas sim uma comparação direta com indivíduos normais da mesma faixa etária. Dessa maneira, apenas utilizou-se valores absolutos da espessura da CFNR obtidos pelo OCT em ambos os grupos. Esse detalhe é importante pelo fato da anemia falciforme ser uma doença com manifestações ainda nos primeiros anos de vida⁽¹⁰⁾.

A ausência de perda da CFNR nos pacientes com anemia falciforme apresenta duas possíveis explicações para o presente estudo. Inicialmente, trata-se de pacientes adultos jovens, com pequeno tempo relativo de exposição a doença. É possível que alterações da CFNR possam ocorrer em pacientes mais velhos, no curso natural da doença. Apenas o seguimento longitudinal desses pacientes seria capaz de sanar esse questionamento. Além disso, não pode-se descartar a possibilidade do OCT *Stratus* não ser sensível a pequenas alterações da CFNR decorrentes dos fenômenos vasculares da CFNR. A avaliação desses pacientes com outros métodos diagnósticos pode ser capaz de melhorar o entendimento do assunto. Entretanto, a avaliação histológica seria atualmente a única maneira de um diagnóstico preciso, impossível por razões óbvias.

Outra possibilidade seria o fato de não ocorrer microlesões na camada de fibras nervosas da retina de forma incidiosa. A lesão patológica básica resulta da combinação de baixa PO₂, que induz a falcização, e a redução do diâmetro dos vasos sanguíneos que ocorrem com maior frequência no equador da retina. A oclusão trombótica arteriolar parece ser a lesão patológica básica⁽¹¹⁾. Podemos supor assim que o fenômeno vaso-oclusivo ocorra sempre em cascata, dando forma aos sinais característicos da doença na retina de isquemia, neovascularização e hemorragia.

Após pesquisa bibliográfica na base de dados do Medline, não houve registro de um estudo avaliando a influência da anemia falciforme na CFNR. Outros estudos incluindo pacientes com um tempo maior da doença poderão colaborar para o melhor entendimento da perda de camadas de fibras nervosas da retina nesse subgrupo de pacientes e tentar incluir a análise da camada de fibras nervosas da retina como propedêutica no acompanhamento de pacientes com anemia falciforme.

CONCLUSÃO

O presente estudo não evidenciou lesão da CFNR em pacientes com anemia falciforme sem alterações oftalmológicas presentes ao exame clínico.

REFERÊNCIAS

1. Bunn HF, Forget BG. Sickel cell disease - clinical and epidemiological aspects; and molecular basis of sickle cell disease. In: Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin—molecular, genetic and clinical aspects. Philadelphia: W.B. Saunders Co.;1986 p. 502-54.
2. Forget BG. Sickel cell disease. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennet JC, editors. Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; c1992. p. 907-12.
3. Francis RB Jr, Johnson CS. Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. Blood. 1991;77(7):1405-14.
4. Goldberg MF. Sickled erythrocytes, hyphema, and secondary glaucoma: I. The diagnosis and treatment of sickled erythrocytes in human hyphemas. Ophthalmic Surg. 1979;10(4):17-31.
5. Bergren RL, Brown GC. Neovascular glaucoma secondary to sickle-cell retinopathy. Am J Ophthalmol. 1992;113(6):718-9.
6. Goldberg MF. The diagnosis and treatment of secondary glaucoma after hyphema in sickle cell patients. Am J Ophthalmol. 1979;87(1): 43-9.
7. Cohen SB, Fletcher ME, Goldberg MF, Jednock NJ. Diagnosis and management of ocular complications of sickle hemoglobinopathies—Part I. Ophthalmic Surg. 1986;17(1):57-9.
8. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. Arch Ophthalmol. 1991;109(1):77-83.
9. Shaffer R. 'Glaucoma suspect' or 'ocular hypertension'. Arch Ophthalmol. 1977;95(4):588.
10. Roy H. Sickel cell disease. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/1201996-overview>. Updated: Jan 28, 2009.
11. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas de oftalmologia clínica. 3a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

Endereço para correspondência:

Leiser Franco

**Rua 227-A, nº 234, apto.1001, Setor Universitário
Goiânia - (GO), Brasil**

Tel: (62) 3261-7124

E-mail: leiserfranco@hotmail.com