

Neovascularização da retina em hemoglobinopatia SC e hemorragia vítrea*

*Neovascularization of the retina in SC hemoglobinopathy and *vitreous hemorrhage*

Maria Teresa B. C. Bonanomi ⁽¹⁾
Sérgio Lustosa da Cunha ⁽²⁾

RESUMO

Foram estudados 31 olhos com retinopatia proliferativa falciforme nos estágios III (9 olhos) e IV (22 olhos) de Goldberg em 20 pacientes com genótipo SC. A idade média foi de 31,7a (variação: 19-55; DP: 9,74). O total de 98 lesões proliferativas, ou "Sea Fan" (SF) foram analisadas quanto ao tamanho, número por olho e extensão circunferencial. Foi feita a correlação destas duas últimas variáveis com a presença de hemorragia vítrea (HV). Dos 22 olhos no estágio IV, apenas 7 (31,81%) apresentavam diminuição de acuidade visual relacionada à HV. Dividindo-se o comprometimento circunferencial em intervalos de 15°, concluiu-se que houve correlação entre este e a presença de HV (P=0,0476). A extensão circunferencial de até 30° ocorreu em 9,09% dos olhos no estágio IV e em 55,5% no III, enquanto que lesões mais extensas que 30° ocorreu em 90,91% dos olhos no estágio IV e em 44,45% no III (P=0,0195). Dos 98 SFs, 31,63% tinham 30° ou menos de extensão circunferencial e mais da metade (51,01%) 45° ou menos. Não houve correlação entre o número de SFs e a presença de HV.

Concluimos que olhos com extensão circunferencial de SF maior que 30° têm maior probabilidade de apresentar HV (estágio IV) e que os SFs são, em sua maioria, lesões pequenas de 7 a 8mm de extensão.

Palavras-chave: Hemoglobinopatia SC; Retinopatia proliferativa; Hemorragia vítrea.

INTRODUÇÃO

Os pacientes com anemia falciforme são susceptíveis à neovascularização da retina periférica, caracterizada pelo aparecimento de neovasos típicos, ditos "Sea Fan" (SF) entre a zona vascular e avascular da retina ¹⁻⁵. Estas alterações são mais frequentes e graves nos pacientes com o genótipo SC ²⁻⁶. Muitos pacientes apresentam os neovasos de forma assintomática, que podem ter uma evolução benigna ou mesmo involuarem espontaneamente ⁷⁻⁹. Outros, po-

dem apresentar hemorragia vítrea (HV) maciça e, ocasionalmente, descolamento de retina (DR) regmatogênico, tracional ou exsudativo ^{10,11}, que acarretam o risco de perda permanente da visão ⁷. Justifica-se o estudo de fatores de risco no desenvolvimento da HV pois há grande morbidade ocular relacionada ao tratamento da HV e do DR nesta doença vaso-oclusiva ^{9,12,13}. O objetivo deste trabalho é relacionar algumas características dos SFs com a presença de HV em pacientes com hemoglobinopatia SC.

* Resumo da tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para a obtenção do Título de Doutor em Medicina na Área de Oftalmologia. Tese orientada pelo prof. Sérgio Lustosa da Cunha e aprovada em abril de 1992.

⁽¹⁾ Doutora em Oftalmologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médica Assistente da Divisão de Retina da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁽²⁾ Professor Associado do Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Rua José Bonifácio, 87, Jacareí, Brasil, CEP: 12300-000.

PACIENTES E MÉTODOS

Fazem parte deste estudo, pacientes heterozigotos para as hemoglobinas S e C que apresentassem retinopatia proliferativa falciforme (RPF) nos estágios III ou IV de Goldberg ². Estes correspondem respectivamente à presença de SF e, de SF com hemorragia vítrea. A seleção foi feita a partir de todos os pacientes com hemoglobinopatia examinados no Serviço de Retina da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), entre os anos de 1981 e 1991. O diagnóstico laboratorial foi feito através da eletroforese de hemoglobina (Hb) em acetato de celulose e em gel de agar ¹⁴. A presença da HbS foi confirmada pelo teste de solubilidade. Foram excluídos os pacientes com outra doença sistêmica concomitante.

Durante o período de estudo, 20 pacientes (31 olhos) preencheram estes critérios e foram submetidos ao exame oftalmológico completo por um dos autores. O mapeamento de retina com oftalmoscópio indireto foi cuidadoso, visando demarcar o início e final de cada SF. A angiofluoresceinografia, com especial atenção a toda periferia retiniana, foi dirigida às lesões encontradas à oftalmoscopia.

Todas as marcações foram feitas sobre os mapeamentos de retina originais de cada paciente. O início da divisão da circunferência, ou o marco de "Zero graus", situava-se às 12h. Para o olho direito (OD), a progressão de 0° a 360° foi colocada no sentido anti-horário e para o olho esquerdo (OE), no sentido horário. Foram situados os pontos de início e término de cada SF e traçada uma linha radial que, partindo do centro de mapa, cruzava a circunferência passando pelas extremidades dos SFs. Com um transferidor, usaram-se as linhas radiais previamente desenhadas para determinar o arco de circunferência comprometido por cada SF (fig. 1).

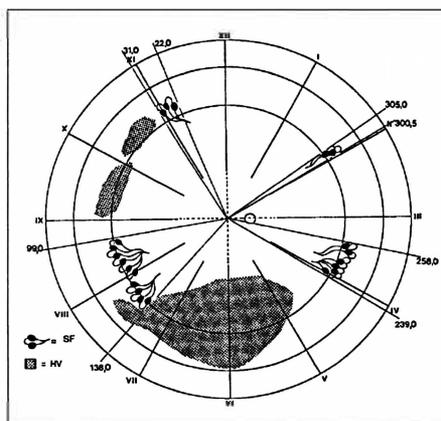


Figura 1 - Representação esquemática da medida do arco de circunferência ocupado por cada SF no OD. A progressão de 0° a 360° é feita no sentido anti-horário.

Para determinar em qual comprometimento circunferencial da retina ocorre a HV, a medida dos arcos e sua soma em cada olho foi relacionada aos estágios III e IV. Esta soma foi dividida, empiricamente, em intervalos de 15°. Baseados nos dados obtidos foi feita a correlação dos estágios III e IV com comprometimento circunferencial maior e menor que 30°. Também foi feita a correlação entre o número de SFs presentes, bem como o comprometimento da retina nasal e temporal com os estágios III e IV. Dividiram-se os pacientes em três grupos etários; até 30 anos (a), de 31 a 40a e acima de 40a, para se estudar a prevalência dos SFs nestas faixas etárias e relacioná-las com os estágios III e IV. Para a análise do tamanho de cada SF, este foi somado ao intervalo subsequente com o objetivo de diminuir ao máximo, a subjetividade inerente ao mapeamento de retina. Esta nova variável também foi dividida em intervalos de 15°.

Todos os intervalos são apresentados em número redondos para facilidade gráfica. O número maior de um intervalo pertence a ele e o menor ao intervalo anterior. Assim, no intervalo de 15° a 30°, o valor redondo de 30° pertence a este intervalo já o redondo de 15° pertence ao anterior, que no caso seria de 0° a 15°.

A análise estatística foi feita com os testes do Qui-quadrado de Pearson (x²), t-Student (S) e de Man-Whitney (U). Considerou-se como significativo, o p menor que 0,05.

RESULTADOS

Dos 20 pacientes, oito eram do sexo masculino (40%) e doze do sexo feminino (60%). Quanto à cor, dois (10%) eram brancos, cinco (25%) pretos e treze (65%) pardos. A idade média foi de 31,7a (variação: 19-55; DP: 9,74).

Dos 20 pacientes estudados, cinco não apresentavam antecedentes clínicos relacionados à anemia falciforme. Dos 15 pacientes com sintomas clínicos, seis referiam antecedentes de anemia e nove de dores articulares ou "Reumatismo crônico". Dos seis pacientes com antecedentes importantes de anemia, dois haviam sido submetidos à cirurgia da cabeça do fêmur com prótese.

Dos 31 olhos considerados, 22 apresentavam acuidade visual (AV) de 20/20. Houve sintomas de "Moscas Volantes" ou de baixa da AV, compatíveis com HV, em 18 dos 22 olhos no estágio IV. Em quatro olhos ela foi assintomática, tendo sido diagnosticada ao exame oftalmoscópico. A diminuição da AV decorrente da HV ocorreu em 7 olhos (31,81%). Destes, um apresentava AV de 20/30 e outro de 20/60 sendo que os 5 restantes apresentavam AV menor ou igual a 20/200. Dois pacientes apresentavam AV de 20/400 não relacionada a HV. Um deles era portador de pregressão fixa macular e outro de maculopatia de causa indeterminada.

A refração esteve entre -1,00DE e + 1,00DE de equivalente esférico em 25 olhos e de -1,75DE em um, foi impossível em cinco devido a HV. A pressão intra-ocular foi normal em todos os olhos.

Dos olhos estudados, 9 (29,03%) estavam no estágio III e 22 (70,97%) no estágio IV. Quanto à lateralidade,

TABELA 1
Correlação entre a soma dos setores de SF e os estágios III e IV.

Graus	Estágio III		Estágio IV		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0 a 15	4	44,44	1	4,55	5	16,13
15 a 30	1	11,11	1	4,55	2	6,45
30 a 45	0	0,00	6	27,27	6	19,35
45 a 60	3	33,33	4	18,18	7	22,58
60 a 75	0	0,00	4	18,18	4	12,90
75 a 90	0	0,00	2	9,09	2	6,45
90 a 105	1	11,11	1	4,55	2	6,45
105 ou +	0	0,00	3	13,64	3	9,68
Total	9	100,00	22	100,00	31	100,00

16 (51,61%) eram OD e 15 (48,39%) OE. Dos nove olhos no estágio III, cinco (55,56%) eram OD e quatro (44,44%) OE. Os 22 olhos no estágio IV eram divididos igualmente entre OD e OE. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à lateralidade.

A idade média dos pacientes no estágio III foi de 31,89a (variação: 20-49; DP: 10,28). No estágio IV foi de 33,05a (variação: 19-55; DP: 10,25). Não há diferença significativa entre estes dados. A distribuição da idade dos pacientes foi: 48,39% até 30a; 29,03% entre 31a e 40a e 22,58% com 41a ou mais. Não houve diferença significativa quando estes grupos foram relacionados aos estágios III e IV.

Também não houve associação entre o número de SFs e a presença de HV. Estudou-se então a população de olhos com um SF no estágio III (4 olhos) e no IV (5 olhos). As medidas médias destes SFs únicos foi de 24,25° com DP de 23,22 no estágio III e de 58,4° com DP de 28,05 no IV, sendo que a média de todos os SFs foi de 19,0°. A diferença entre estes números não foi significativa (U=19 ou p=0,050).

Considerou-se a soma dos setores da circunferência ocupados pelos SFs relacionada com os estágios (tabela 1). Compreende-se a partir do teste estatístico realizado que quanto maior a extensão circunferencial dos SFs, maior a tendência a sangramento (Zu =

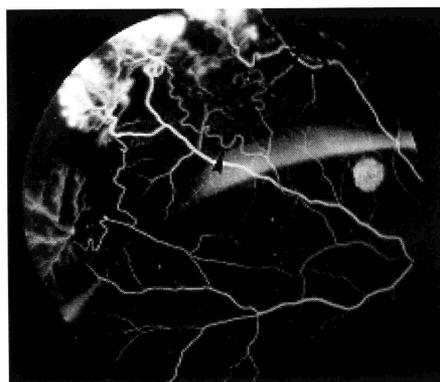


Figura 2 - Angiofluoresceinografia mostrando 4 SFs contíguos. Arteriola nutrique, tipicamente tortuosa (ponta de seta) e HV localizada próxima ao SF superior (seta).

1,98 com p = 0,0476). Baseado nesta tabela, o gráfico da figura 2 mostra que, a partir dos 30° de extensão circunferencial, o estágio IV fica mais freqüente. O estudo da correlação entre o envolvimento circunferencial maior ou menor que 30° e os estágios III e IV (tabela 2) mostra que os olhos com comprometimento de 30° ou mais têm maior probabilidade de estar no

estágio IV ($x^2 = 5,45$ com p = 0,0195).

O número total de lesões proliferativas estudadas foi 98 com maior acometimento da retina temporal, 68 SFs estavam localizados de 0° a 180° da circunferência. Não houve diferença significativa na relação entre as hemi-retinas afetadas e os estágios III e IV. O estudo da população total de SFs somada a seu intervalo subsequente, em ambos os estágios, está representado na tabela 3. Nesta, vê-se que 31,63% das lesões somadas a seu intervalo está entre 15° e 30° e que 51,01% está entre 0° e 45°. Ou seja, mais da metade dos SFs somados a seus intervalos subsequentes comprometem 1h e meia do mapeamento da retina ou menos. São lesões pequenas, de aproximadamente 7 a 8mm (fig. 2).

DISCUSSÃO

O estudo demográfico de nossos pacientes revelou que dois pacientes eram brancos. Sabe-se que esta doença afeta a raça negra ^{1,2,3,10} porém, os genes responsáveis pela formação das Hb S e C não estão presentes apenas em negros, mas também em indivíduos de origem turca, italiana, grega, indiana e, evidentemente naqueles provenientes de regiões onde houve miscigenação racial. Poucos estudos fazem distinção entre o sexo dos pacientes devido ao caráter autossômico de transmissão desta doença ¹⁵. Na literatura há concordância com uma leve predominância do sexo feminino ^{1,2,10}.

Os pacientes com o genótipo SC apresentam, em geral, um bom estado

TABELA 2
Comprometimento circunferencial maior e menor que 30° relacionados aos estágios III e IV.

Extensão circunferencial	Estágio III		Estágio IV		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0 a 30°	5	55,55	2	9,09	7	22,58
30° ou +	4	44,45	20	90,91	20	77,42
Total	9	100,00	22	100,00	31	100,00

*Neovascularização da retina em hemoglobinopatia SC
e hemorragia vítrea **

TABELA 3
Distribuição de freqüência da variável transformada "Tamanho + Intervalo" nos estágios III e IV.

	Estágio III	Estágio IV	Total
Tamanho+Intervalo			
0° a 15°	5 (6,67%)	2 (8,70%)	7 (7,14%)
15° a 30°	27 (36,00%)	4 (17,39%)	31 (31,63%)
30° a 45°	8 (10,67%)	4 (17,39%)	12 (12,24%)
45° a 60°	4 (5,33%)	0	4 (4,08%)
60° a 75°	2 (2,67%)	0	2 (2,04%)
75° a 90°	5 (6,67%)	1 (4,35%)	6 (6,12%)
90° a 105°	3 (4,00%)	1 (4,35%)	4 (4,08%)
105° a 120°	0	1 (4,35%)	1 (1,02%)
120° a 135°	0	0	0
135° a 150°	3 (4,00%)	1 (4,35%)	4 (4,08%)
150° a 165°	0	0	0
165° a 180°	2 (2,67%)	1 (4,35%)	3 (3,06%)
180° a 195°	1 (1,33%)	1 (4,35%)	2 (2,04%)
195° a 210°	0	1 (4,35%)	1 (1,02%)
210° a 225°	1 (1,33%)	0	1 (1,02%)
225° a 240°	0	0	0
240° a 255°	1 (1,33%)	0	1 (1,02%)
255° a 270°	1 (1,33%)	1 (4,35%)	2 (2,04%)
270° a 285°	1 (1,33%)	1 (4,35%)	2 (2,04%)
285° a 300°	2 (2,67%)	0	2 (2,04%)
300° a 315°	2 (2,67%)	0	2 (2,04%)
315° a 330°	2 (2,67%)	0	2 (2,04%)
330° a 345°	0	0	0
345° a 360°	5 (6,67%)	4 (17,39%)	9 (9,18%)
Total	75 (100,00%)	23 (100,00%)	98 (100,00%)

clínico em relação aos pacientes com genótipo SS. Entretanto, já nos primeiros casos de RPF publicados em 1956 por HANNON¹⁶, as complicações sistêmicas em pacientes SC semelhantes às dos nossos eram comuns. Entre elas, estão as crises dolorosas abdominais, a necrose da cabeça do fêmur, o infarto pulmonar e a hematúria de origem renal. As complicações clínicas da doença falciforme ocorreram em 75% de nossa população.

Em nossa casuística, a faixa etária mais freqüente foi a inferior a 30a (48,39%). Apesar da RPF ocorrer na infância⁵, não estudamos faixas etárias menores separadamente. Segundo alguns autores, a RPF aumenta com a idade^{3,10} tendo seu pico entre 20a e 29a³. A idade média dos pacientes no estágio III foi de 31,89a e de 33,05a no IV. Não há diferença significativa entre estes dois grupos, ou seja, com o aumento da idade não há maior tendência a HV, o que está de acordo com

a literatura^{7,10}. A falta de uma progressão contínua da doença ocular com a idade é explicado pela co-existência de regressão espontânea e aparecimento de novos SFs⁷.

Em geral, a retinopatia não proliferativa, característica nesta doença, não compromete a visão^{2,3,8,15}. A RPF é associada à sintomatologia visual infreqüente^{2,7}. Com a involução espontânea por auto-infarto^{6,9}, há diminuição da possibilidade de complicações visuais causadas pelos SFs. É provável que a contração centrípeta progressiva das arcadas vasculares da retina periférica seja a causa do auto-infarto⁸. O acotovelamento dos vasos nutrientes das lesões, quando elas deixam o plano retiniano e se dirigem para o vítreo (fig. 3), associado às características trombóticas inerentes a esta doença, provocaria a oclusão dos SFs. Segundo CONDON; SERJEANT⁷, três quartos de seus 119 olhos apresentaram auto-infarto após HV. Acre-

ditando em uma correlação entre estas ocorrências, comentam não ficar claro se a HV ocorre a partir do SF necrótico secundário à oclusão espontânea da arteriola aferente ou se a HV causa o fenômeno vaso-oclusivo.

As complicações dos SFs, como a HV, são a causa habitual de baixa visão nestes pacientes. Em nossos pacientes, dos 22 olhos no estágio IV, apenas 7 (31,81%) apresentaram diminuição da AV secundária a HV, sendo que a maioria dos olhos com HV ao exame não apresentava alterações visuais. Outros autores também encontraram HV associada aos SFs em muitos casos assintomáticos^{3,6,10}. A HV pode ocorrer espontaneamente ou após um trauma mínimo, não tendo sido demonstrados fatores sistêmicos ou exógenos implicados em seu aparecimento. Na maioria das vezes pode-se demonstrar

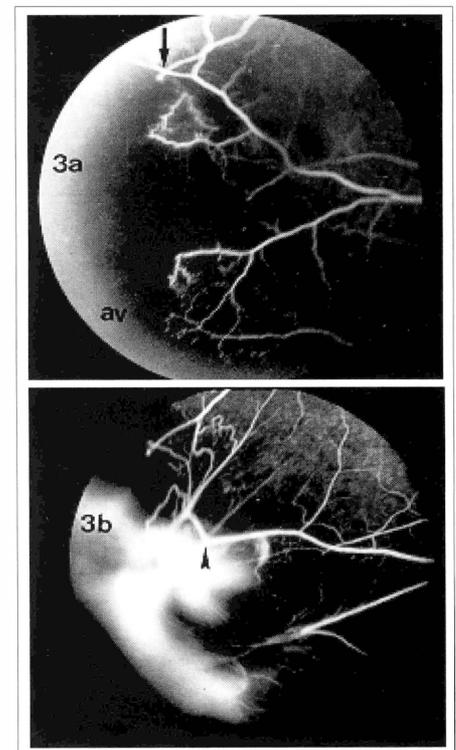


Figura 3 - Angiofluoresceinografia com a evolução, em nove meses, de uma área isquêmica da retina (3a) em um SF tracionado para o vítreo (3b). Pontos correspondentes da retina (setas), retina vascularizada (v), retina avascular (av), vaso acotovelado (ponta de seta).

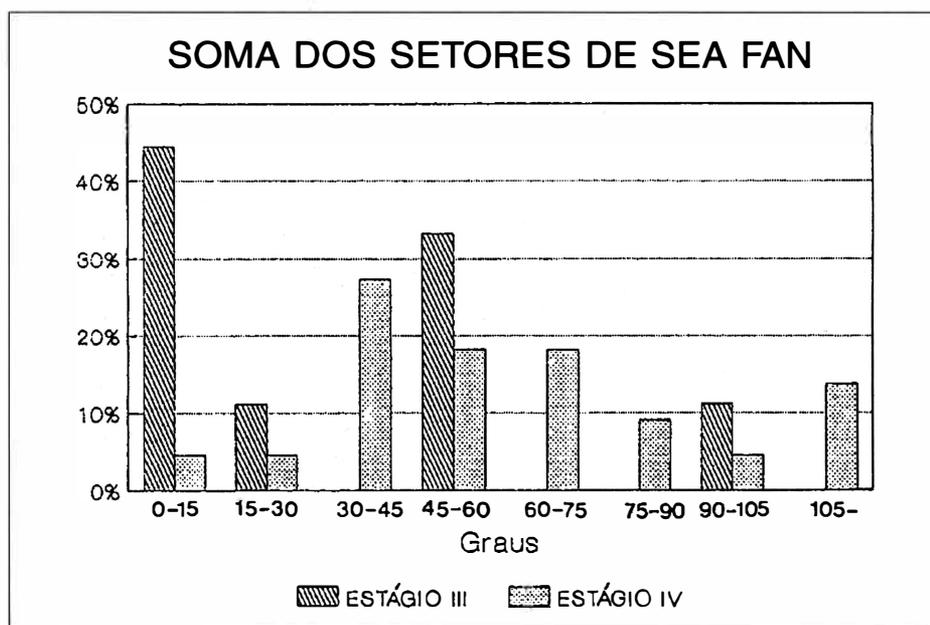


Figura 4 - Gráfico baseado na tabela 1.

HV próxima aos SFs (Fig. 2). Como as proliferações contendo os neovasos, projetam-se para o vítreo em vários intervalos, é possível que a HV ocorra por um processo de contração vítrea, como ocorre na retinopatia diabética. Um dos nossos pacientes demonstrou este fato, não apresentando HV recidivante após seis anos de vitrectomia, apesar de ter seus SFs ainda perfundidos (ausência de tração vítrea).

A RPF não pode ser considerada uma doença de comportamento benigno, já que há olhos nos quais ela progride de um modo rápido e agressivo (fig. 3), sendo de até 12% a perda irreversível da visão a ela relacionada⁷. O comprometimento circunferencial da retina sempre foi uma preocupação entre os pesquisadores. Em 1971, GOLDBERG² fez uma classificação baseada na evolução das lesões isquêmicas, demonstradas à angiofluoresceinografia, e no envolvimento circunferencial. Estipulou como 90° o limite de extensão clinicamente importante pois a maioria dos SFs apresentava esta medida. Ressalta que as lesões são, em geral, diagnosticada à oftalmoscopia mas que SFs menores passam desper-

cebidos. Aí impõe-se o exame angiográfico que foi realizado em todos os nossos pacientes.

O comprometimento da retina deve ser caracterizado no sentido de extensão equatorial pois somente contar o número de SFs seria errado. Uma pequena lesão ocupando 1° a 2° da retina e outra contínua ocupando 360° seriam consideradas como lesões únicas mas evidentemente apresentam um comportamento diferente⁷. No presente trabalho, todas as lesões foram medidas com transferidor e os intervalos entre elas foram excluídos para o cálculo do comprometimento circunferencial. Desta maneira tentamos diminuir os erros de um exame subjetivo mas consagrado e usado por todos os autores, o mapeamento de retina. Usando como rotina a angiofluoresceinografia, pudemos avaliar com maior precisão as zonas de SFs. Lesões muito pequenas, de 4,5° ou 5° foram consideradas separadamente (figura 2). Na literatura, não há citação de mensuração dos SFs para estudar a importância do comprometimento circunferencial em originar a HV.

Ao somar os arcos de circunferên-

cia comprometidos por SFs e relacionar esta soma aos estágios III e IV, houve diferença significativa, mostrando que existe uma maior probabilidade de HV (estágio IV) quanto maior o envolvimento circunferencial do globo ocular ($p=0,0476$). Esta relação fica evidente quando observamos o gráfico da figura 4. Tomando o comprometimento de 30° com linha divisória para os cálculos, conclui-se que quando a soma dos arcos de circunferência ocupados por SFs em um olho passa do limite de 30°, ou seja uma hora de relógio, há maior tendência à HV ($x^2 = 5,45$ com $p = 0,0195$). FARBER et al.⁶ também deram importância ao comprometimento circunferencial quando estudaram os benefícios da fotocoagulação nesta doença e concluíram que há maior prevalência de complicações da RPD no grupo de olhos não tratados e com comprometimento circunferencial maior que 60°. A diferença de complicações entre o grupo tratado e o controle não foi estatisticamente significativa quando os olhos eram menos afetados. Comentam que estes olhos também devem ser fotocoagulados dada a baixa morbidade relacionada ao laser aplicado setorialmente e a possibilidade, sempre existente, destes olhos desenvolverem HV e suas complicações. Neste estudo, concluímos que os olhos com 30° de comprometimento por SFs têm maior tendência a HV. Baseados nestes dados, cremos que os SFs devem ser tratados mesmo quando pequenos, especialmente porque eles são mais susceptíveis ao laser setorial quando estão situados no plano retiniano, não tendo ainda se projetando para o vítreo. Para isto enfatizamos o exame preventivo e detalhado da periferia retiniana, utilizando-se da angiofluoresceinografia, para o diagnóstico dos SFs em formação.

A relação entre o número de SFs em um olho e a presença de HV não foi significativa. Como a extensão circunferencial dos SFs é importante no desenvolvimento da HV, seria de se

esperar que um maior número de SFs estivesse relacionado ao estágio IV. O estudo da população de olhos com um SF e nos estágios III e IV mostrou que a medida média destes SFs foi respectivamente de 24,25° e de 58,3°. Os SFs únicos dos olhos no estágio IV parecem ser maiores que os no estágio III, porém não houve diferença estatisticamente significativa. O estudo de um maior número de olhos poderia demonstrar este fato.

Quanto a segunda variável, criada para o estudo do tamanho das lesões, devemos lembrar que se em um olho há apenas um SF, a lesão foi de extensão equivalente a 360°. Na tabela 3, vemos a variável agrupada de 15° em 15° para análise dos dados. Observa-se que 31,63% dos SFs somados a seu intervalo subsequente mede de 15° a 30° ou seja, o equivalente a uma hora no impresso de mapeamento de retina. Se considerarmos uma hora e meia no mapeamento ou menor, a prevalência desta nova variável sobe para 51,01%.

Considerando os resultados deste trabalho, devemos concluir que os SFs são geralmente pequenos, e mesmo assim podem provocar HV. Devem ser procurados com cuidado para serem diagnosticados e, muitas vezes são evidentes apenas à angiofluoresceinografia. Concluímos também que as proliferações neovasculares com extensão circunferencial acima de 30° têm maior tendência a HV.

SUMMARY

We studied 31 eyes with proliferative sickle retinopathy at Goldberg's stage III (9 eyes)

and IV (22 eyes), from 20 SC patients.

The mean age was 31.7 years (range: 19-55, SD: 9,74). The size, number per eye and circumferential extension were analysed in 98 sea fan lesions (SF).

We did a correlation between the two last variables and the presence of vitreous hemorrhage (VH). When we divided the circumferential extension in 15 degrees intervals, we concluded that the greater the interval,

the greater the chance of an eye to present VH (p=0.0476).

The circumferential involvement of 30° or less was present in 9,09% of the eyes in the stage IV and in 55.5% of the eyes in stage III, and the same involvement larger than 30° occurred in 90.91% in stage IV and in 44.45% in stage III (p=0.0195). From the 98 SFs, 31.63% measured 30° or less and more than a half (51.01%) measured 45° or less. The number of SFs is not related to VH, but we concluded that in eyes with SFs extending circumferentially more than 30° have a greater chance to present with VH (stage IV) and that the SFs are small lesions, usually with 7 or 8mm of extension.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WELCH, R. B.; GOLDBERG, M. F. - Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. *Arch. Ophthalmol.* **75**: 353-62, 1966.
2. GOLDBERG, M. F. - Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **71**: 649-65, 1971.

3. CONDON, P. I.; SERJEANT, G. R. - Ocular findings in hemoglobin SC disease in Jamaica. *Am. J. Ophthalmol.* **74**: 921-31, 1972.
4. BONANOMI, M. T. B. C.; CUNHA, S. L.; ARAUJO, J. T. - Fundoscopic alterations in SS and SC hemoglobinopathies. Study of a Brazilian population. *Ophthalmologica* **197**(1): 26-33, 1988.
5. GONÇALVES, J. C. M.; BRAGA, J. A. P.; NIONE, A. S.; SIMOCELLI, R. A.; YAMAMOTO, M. - Retinopatia falciforme em crianças. *Arq. Bras. Oftal.* **53**(4): 158-61, 1990.
6. FARBER, M. D.; JAMPOL, L. M.; FOX, P.; MORIARTY, B. J.; ACHESON, R. W.; RABB, M. F.; SERJEANT, G. R. - A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* **109**: 363-7, 1991.
7. CONDON, P. I.; SERJEANT, G. R. - Behaviour of untreated proliferative sickle retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* **64**: 404-11, 1980.
8. NAGPAL, K. C.; PATRIANAKOS, D.; ASDOURIAN, G. K.; GOLDBERG, M. F.; RABB, M.; JAMPOL, L. - Spontaneous regression (autoinfarction) of proliferative sickle retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **80**: 885-92, 1975.
9. CONDON, P. I.; SERJEANT, G. R. - Photocoagulation in proliferative sickle retinopathy: results of a 5-year study. *Br. J. Ophthalmol.* **64**: 832-40, 1980.
10. GOLDBERG, M. F. - Natural history of untreated proliferative sickle retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* **85**: 428-37, 1971.
11. DURANT, W. J.; JAMPOL, L. M.; DAILY, M.; Exudative Retinal Detachment in hemoglobin SC Disease. *Retina.* **2**: 152-4, 1982.
12. GALINOS, S. O.; ASDOURIAN, G. K.; WOOLF, M. B.; GOLDBERG, M. F.; BUSSE, B. J. - Choroido-vitreous neovascularization after argon laser Photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* **93**: 524-30, 1975.
13. JAMPOL, L. M.; GOLDBERG, M. F. - Retinal breaks after photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* **98**: 676-9, 1980.
14. ARAUJO, J. T. - Hemoglobinas anormais em São Paulo. Métodos de estudo. Incidência. *J. Brasil. Med.* **9**(11): 64-83, 1965.
15. LIEB, W. A.; GEERAETS, W. J.; GUERRY, D. - Sickle-cell retinopathy. Ocular and systemic manifestations of sickle-cell disease. *Acta Ophthalmol.* **58**: 1-45, 1959. Supplement.
16. HANNON, J. F. - Vitreous hemorrhages associated with sickle cell-hemoglobin C disease. *Am. J. Ophthalmol.* **42**: 707-12, 1956.