RETINOSE PIGMENTAR NO BRASIL: integração entre avaliação clínica, genética no diagnóstico e tratamento

Hallison Severino Barbosa[1]
Sabrina Aparecida Mota Dias[1]
Anna Karolina Rodrigues de Oliveira[1]
Guilherme Símaro[2]

RESUMO

A retinose pigmentar é uma doença genética e progressiva caracterizada pela degeneração dos fotorreceptores, especialmente dos bastonetes, levando à perda gradual da visão. Afeta cerca de 1 em cada 3.500 a 4.000 pessoas e pode ocorrer nas formas autossômica dominante, recessiva ou ligada ao cromossomo X. Os sintomas incluem cegueira noturna e restrição do campo visual periférico. O diagnóstico é realizado por exames oftalmológicos e genéticos, e embora não haja cura, novas terapias vêm sendo estudadas. O objetivo é analisar os achados clínicos mais comuns, as terapias disponíveis e as principais causas genéticas da RP no Brasil, com base em estudos e relatos da literatura científica. Trata-se de uma revisão integrativa de artigos publicados nos últimos 15 anos sobre RP no Brasil, disponíveis nas bases SciELO, PubMed, Nature/Science e sociedades médicas brasileiras. Utilizaram-se os descritores “retinose pigmentar”, “doenças hereditárias da retina”, “retinitis pigmentosa” e “retinitis pigmentosa in Brazil”. A RP está associada a mais de 90 genes, com destaque para RPE65 e RPGR. No Brasil, há prevalência significativa de mutações em RPE65, que possibilitam terapias gênicas específicas. Cerca de 40% dos casos ocorrem sem histórico familiar, evidenciando sua complexidade genética. O sequenciamento genético favorece o diagnóstico preciso, mas seu acesso é limitado. A terapia gênica Luxturna, aprovada para mutações em RPE65, representa avanço, porém ainda é restrita. Os avanços genéticos indicam potencial para terapias de precisão, mas no Brasil o alto custo e a falta de infraestrutura dificultam o acesso. Investimentos em diagnóstico precoce e equidade terapêutica são fundamentais.

***Palavras-chave**: Doenças Hereditárias da Retina; Retinose Pigmentar; Terapia Gênica.*

[1] Hallisson Severino Barbosa - Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.
[2] Guilherme Símaro - Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

ABSTRACT

Retinitis Pigmentosa is a genetic and progressive disease characterized by the degeneration of photoreceptors, especially rods, leading to gradual vision loss. It affects approximately 1 in every 3,500 to 4,000 people and may occur in autosomal dominant, recessive, or X-linked forms. Symptoms include night blindness and restriction of the peripheral visual field. Diagnosis is made through ophthalmological and genetic examinations, and although there is no cure, new therapies are being studied. The objective is to analyze the most common clinical findings, available therapies, and the main genetic causes of RP in Brazil, based on studies and reports from the scientific literature. This is an integrative review of articles published in the last 15 years on RP in Brazil, available in the SciELO, PubMed, Nature/Science databases, and Brazilian medical societies. The descriptors used were "retinose pigmentar," "doenças hereditárias da retina," "retinitis pigmentosa," and "retinitis pigmentosa in Brazil." RP is associated with more than 90 genes, with emphasis on RPE65 and RPGR. In Brazil, there is a significant prevalence of RPE65 mutations, which enable specific gene therapies. About 40% of cases occur without a family history, highlighting its genetic complexity. Genetic sequencing supports accurate diagnosis, but access remains limited. The gene therapy *Luxturna*, approved for RPE65 mutations, represents a major advance, although still restricted. Genetic progress demonstrates potential for precision therapies, but in Brazil, high costs and lack of infrastructure limit access. Investments in early diagnosis and therapeutic equity are essential.

Keywords: *Hereditary Retinal Diseases; Retinitis Pigmentosa; Gene Therapy.*

INTRODUÇÃO

A retinose pigmentar (RP) é uma doença hereditária e progressiva da retina, caracterizada pela degeneração dos fotorreceptores, principalmente os bastonetes, resultando em perda gradual da visão. Com uma prevalência de cerca de 1 em cada 3.500 a 4.000 indivíduos, a RP pode se manifestar de diferentes formas genéticas, como autossômica dominante, recessiva ou ligada ao cromossomo x (PEREIRA DE ÁVILA, 2023). A progressão da doença começa frequentemente na periferia da retina e avança em direção a mácula, comprometendo a visão central em estágios mais avançados (PARMEGGIANI et al., 2011).

Os principais sintomas iniciais incluem a cegueira noturna e a perda do campo visual periférico, com o desenvolvimento da visão em túnel. A progressão da doença varia, sendo mais rápida em formas de

início precoce (O'NEAL; LUTHER, 2024). O diagnóstico é realizado por exames como o fundoscópio, a tomografia de coerência óptica e exames genéticos (SCHATZ et al., 2017).

Embora ainda não exista cura definitiva, novas terapias estão sendo exploradas, incluindo terapias gênicas, tratamentos com células tronco e suplementação nutricional (SIQUEIRA et al., 2015; CEHAJIC-KAPETANOVIC et al., 2020). Em 2020, o Brasil aprovou o Luxturna (voretigene neparvoec), uma terapia gênica para formas específicas da doença (ANVISA, 2020; RUSSELL, 2017). No Brasil, a RP atinge cerca de 50 mil pessoas, com muitas outras portadoras de genes relacionados a condição, mas sem sintomas evidentes (PEREIRA DE ÁVILA, 2023).

Apesar dos avanços na compreensão genética da RP, existem lacunas nos diagnósticos e na implementação de tratamentos eficazes na população brasileira. A diversidade genética da população brasileira e a variabilidade clínica da doença apresentam desafios significativos para o diagnóstico e tratamento (IANNE PESSOA HOLANDA et al., 2024). Estudos indicam que a herança autossômica recessiva é a forma mais comum de RP no Brasil (QUEIROZ et al., 2013).

Assim, esse estudo visa analisar dados, estudos e relatos de casos da literatura científica relacionados ás teorias genéticas acerca da retinose pigmentar e suas condutas, como foco na população brasileira. A compreensão aprofundada dos aspectos clínicos e genéticos da RP é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico mais eficazes e tratamentos mais assertivos, melhorando assim a qualidade de vida das pessoas afetadas pela doença.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, ou seja, estudo que busca analise e descrição do que já é conhecido pela comunidade cientifica para responder as hipóteses decorrentes do estudo. Classifica-se como uma revisão integrativa buscando analisar diferentes tipos de estudos na literatura para integrar os resultados. As fontes de dados do projeto são de artigos científicos disponíveis no Scielo, Nature, science, PubMed e federações/sociedades brasileiras, dos últimos 15 anos. Que abordem os aspectos clínicos, genéticos e terapêuticos da RP. Os descritores utilizados foram: Retinose pigmentar, doenças hereditárias da retina, retinitis pigmentosa e retinitis pigmentosa no brazil.

DESENVOLVIMENTO

A retinose pigmentar é uma doença hereditária rara que afeta principalmente os fotorreceptores da retina, causando degeneração progressiva e perda de visão. Os sinais característicos são: aglomerados pigmentares com aspecto de "espículas ósseas" na periferia da retina, atenuação dos vasos e palidez "cérea" do nervo óptico (RIOS et al., 2013). A doença pode ser passada por diferentes padrões genéticos, incluindo autossômicos dominantes, recessivos e ligados ao cromossomo x, com mutações em diversos genes, como RPE65, RPGR, USH2A, RHO, entre outros (PARMEGGIANI et al., 2011). No Brasil, estudos indicam uma frequência maior de RP autossômica recessiva,

especialmente em algumas regiões devido á diversidade genética da população (IANNE PESSOA HOLANDA et al., 2024).

Em 2014 a CBO estimou a prevalência dessa doença entre 1 para 3.500 a 4.000 pessoas, com consideráveis variações entre diferentes populações, e a existência de cerca de 50 mil brasileiros afetados pela retinose pigmentar, com cerca de 2,25 a 3,6 milhões de portadores assintomáticos dos genes, demonstrando a relevância da doença no cenário nacional (PEREIRA DE ÁVILA, 2023).

A doença é caracterizada por nictalopia e perda progressiva do campo visual devido à disfunção primária dos bastonetes. A RP afeta principalmente a visão noturna e periférica, podendo levar a uma perda progressiva da visão central á medida que a doença avança. Levando à visão em túnel e, eventualmente, cegueira legal ou, em muitos casos, cegueira completa (FRASSON et al., 2010). Essa perda progressiva da visão central é devido à degeneração secundária dos cones (WANG et al., 2024). Na maioria dos casos, também cursa com discromatopsia. No exame, os pacientes têm uma aparência clássica de fundo com "espículas ósseas" - aglomerados escuros de pigmento nas áreas médias periféricas e perivenosas - e vasos retinianos atenuados, edema macular cistoide e palidez cerosa do disco óptico (SILVA et al., 2020).

A RP é uma doença geneticamente heterogenia com mais de 90 genes conhecidos associados á doença incluindo os genes RPE65 e RPGR que desempenham papéis cruciais no funcionamento das células fotorreceptores da retina. A mutação no gene RPE65 é uma das causas mais comuns de RP em diversas populações, inclusive no Brasil (ÖZMERT; ARSLAN, 2020; QUEIROZ et al., 2013). Em estudos de base genética no Brasil, observou uma maior prevalência de mutações no gene RPE65, que pode influenciar o desenvolvimento de terapias específicas, como a terapia gênica, direcionada a essa mutação (PEREIRA DE ÁVILA, 2023). Além disso, cerca de 40% dos casos de RP não apresenta histórico familiar da doença, o que demonstra a complexidade genética da doença (QUEIROZ et al., 2013).

O sequenciamento de genes tem se mostrado uma ferramenta valiosa para o diagnóstico preciso e para implementação de tratamentos direcionados para a mutação. No entanto, a realização de testes genéticos no Brasil ainda é um desafio pelo custo e a infraestrutura limitada, especialmente nas regiões mais carentes do país (IANNE PESSOA HOLANDA et al., 2024). A identificação de mutações genéticas também tem impulsionado o desenvolvimento de terapias baseadas em modificações genéticas e células tronco (MURRO et al., 2023).

A introdução do Luxturna que é uma terapia genica baseada no RPE65, representou um marco importante no tratamento da RP (MURRO et al., 2023). Essa terapia envolve injeções supracoroidais ou a aplicação de um vírus adenoassociado (AAV) contendo o gene correto para as células da retina, restaurando parcialmente a visão em alterações nesse gene (RUSSELL et al., 2017; DRAG; FAROKH DOTIWALA; UPADHYAY, 2023). Embora seja uma inovação significativa, o acesso ao Luxturna no Brasil é restrito devido aos altos custos do tratamento e a necessidade de infraestrutura específica para a sua aplicação (FERREIRA; ANTUNES-FOSCHINI; FURTADO, 2022). Além disso, o tratamento ainda é uma alternativa para um número limitado de pessoas com a mutação específica no gene RPE65 (DRAG; FAROKH DOTIWALA; UPADHYAY, 2023).

Além da terapia gênica, outras abordagens terapêuticas estão em desenvolvimento, como a utilização de células tronco para regeneração da retina e a técnica de edição genética CRISPR/Cas9 para a correção de mutações específicas. Essas terapias ainda estão em fases iniciais, mas tem mostrado potencial em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos em execução (AMATO et al., 2021;

DRAG; FAROKH DOTIWALA; UPADHYAY, 2023). O uso de células tronco para a regeneração de tecidos com mutações na retina apresenta um enorme potencial terapêutico (ÖZMERT; ARSLAN, 2020). Mas as investigações sobre essas terapias ainda estão em estágios iniciais, entretanto, apresentam um caminho promissor para restaurar a visão em pacientes com RP em estágios avançados da doença (DRAG; FAROKH DOTIWALA; UPADHYAY, 2023).

O diagnóstico da RP envolve uma combinação de exames clínicos, como a observação de fundo de olho, testes de campo visual, eletrofisiologia da retina (ERG), além de exames genéticos (MURRO et al., 2023). Embora as tecnologias tenham avançado, o acesso a testes genéticos ainda é limitado em muitas partes do Brasil, o que pode atrasar o diagnostico (MARIAELENA MALVASI et al., 2023; FERREIRA; ANTUNES-FOSCHINI; FURTADO, 2022). A melhoria da infraestrutura da saúde e o aumento do acesso a testes genéticos são passos essenciais para garantir que mais pacientes possam se beneficiar das novas terapias (FERREIRA; ANTUNES-FOSCHINI; FURTADO, 2022).

De acordo com o relatório da CBO de 2023, a RP é a principal cauda de cegueira irreversível em adultos jovens, afetando de forma significativa a qualidade de vida. O tratamento precoce, através de diagnósticos mais rápidos e acesso a terapias emergentes, pode fazer uma diferença substancial na preservação da visão.

Dessa forma, o aumento do acesso ao diagnóstico genético e a melhoria de infraestruturas na saúde do Brasil, são essenciais para tornar esses tratamentos mais acessíveis para a população. Pois, o diagnóstico precoce e a implementação de novas terapias são fundamentais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com retinose pigmentar. Apesar dos desafios enfrentados no Brasil, o futuro da RP no país parece promissor com os avanços na pesquisa genética e nas novas terapias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A retinose pigmentar representa um importante desafio para a oftalmologia moderna, não apenas pela sua natureza progressiva e hereditária, mas também pelas limitações de diagnóstico e tratamento observadas no contexto brasileiro. A diversidade genética da população contribui para a ampla variabilidade fenotípica e genotípica da doença, tornando essencial a ampliação do acesso aos testes genéticos para uma abordagem mais precisa e personalizada.

Os avanços científicos, especialmente nas áreas de terapia gênica, uso de células-tronco e edição genética, têm trazido novas perspectivas terapêuticas, com destaque para a introdução do *Luxturna*, que marcou um ponto de virada no manejo de casos com mutação em RPE65. No entanto, o alto custo e a necessidade de infraestrutura especializada ainda limitam o acesso a essas inovações no Brasil, reforçando a desigualdade no tratamento entre diferentes regiões.

Portanto, é imprescindível que políticas públicas e investimentos em pesquisa e infraestrutura sejam fortalecidos, a fim de viabilizar o diagnóstico precoce, ampliar o acesso às terapias emergentes e promover maior equidade na assistência. Com o avanço das tecnologias

genéticas e a consolidação de terapias de precisão, o futuro do tratamento da retinose pigmentar tende a ser mais promissor, oferecendo esperança de melhora na qualidade de vida e preservação da visão dos pacientes afetados.

Referências

AMATO, A. et al. **Terapia Gênica em Doenças Hereditárias da Retina: Uma Atualização sobre o Estado da Arte**. Frontiers in Medicine , v. 8, 15 out. 2021

CEHAJIC-KAPETANOVIC, J. et al. **Initial results from a first-in-human gene therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR**. Nature Medicine, v. 26, n. 3, p. 354–359, 1 mar. 2020.

DRAG, S.; FAROKH DOTIWALA; UPADHYAY, AK **Terapia gênica para doenças degenerativas da retina: progresso, desafios e direções futuras**. investigative ophthalmology and visual science , v. 64, n. 7, p. 39–39, 30 jun. 2023.

FERREIRA, MM; ANTUNES-FOSCHINI, R.; FURTADO, JM **Causas de baixa visão funcional em um serviço de reabilitação brasileiro**. Scientific Reports , v. 12, n. 1, 18 fev. 2022.

FERREIRA, MM; ANTUNES-FOSCHINI, R.; FURTADO, JM **Causas de baixa visão funcional em um serviço de reabilitação brasileiro**. Scientific Reports , v. 12, n. 1, 18 fev. 2022.

FRASSON, M. et al. **Cisto vítreo e retinose pigmentária: relato de caso**. v. 73, n. 2, p. 179–181, 1º abr. 2010.

IANNE PESSOA HOLANDA et al. **Retinite pigmentosa sindrômica: um estudo com 15 pacientes**. Genes, v. 15, n. 4, pág. 516–516, 20 de abril de 2024.

MARIAELENA MALVASI et al. **Terapia Gênica em Distrofias Hereditárias da Retina: A Utilidade das Ferramentas Diagnósticas na Seleção de Pacientes Candidatos**. International Journal of Molecular Sciences , v. 24, n. 18, p. 13756–13756, 6 set. 2023.

MURRO, V. et al. **Uma abordagem multidisciplinar para distrofias retinianas hereditárias, do diagnóstico ao tratamento inicial: uma revisão narrativa com contribuições da prática clínica**. Orphanet Journal of Rare Diseases , v. 18, n. 1, 31 jul. 2023.

O'NEAL, T. B.; LUTHER, E. E. **Retinitis Pigmentosa**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519518/>.

ÖZMERT, E.; ARSLAN, U. **Tratamento da retinite pigmentosa com células-tronco mesenquimais derivadas da gelatina de Wharton: análise prospectiva dos resultados de 1 ano**. Stem Cell Research & Therapy , v. 11, n. 1, 12 ago. 2020.

PARMEGGIANI, F. et al. **Retinite Pigmentosa: Genes e Mecanismos da Doença**. Current Genomics , v. 12, n. 4, p. 238–249, 1 jun. 2011.

PEREIRA DE ÁVILA, M. Cristiano Caixeta Umbelino . [sl: sn]. Disponível em: <https://static.poder360.com.br/2023/06**/condicoes-saude-ocular-cbo-2023**-oftalmologia.pdf>

QUEIROZ, A. C. C. DE et al. **Estudo clínico e padrão de herança em pacientes com retinose pigmentar.** Revista Brasileira de Oftalmologia, v. 72, n. 1, p. 26–28, fev. 2013.

RIOS, D. F. DE C. et al. **Retinose pigmentar unilateral ou pseudorretinose pigmentar?: relato de caso**. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 76, n. 6, p. 383–385, dez. 2013.

RUSSELL, S. et al. **Eficácia e segurança do voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) em pacientes com distrofia retiniana hereditária mediada por RPE65: um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, de fase 3**. The Lancet , v. 390, n. 10097, p. 849–860, 26 ago. 2017.

SCHATZ, A. et al**. Transcorneal Electrical Stimulation for Patients With Retinitis Pigmentosa: A Prospective, Randomized, Sham-Controlled Follow-up Study Over 1 Year.** Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 58, n. 1, p. 257–269, 1 jan. 2017.

SILVA, R. S. et al. **Retinitis Pigmentosa Due to Rp1 Biallelic Variants. Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1603, 31 jan. 2020.

SIQUEIRA, RC et al. **Qualidade de vida em pacientes com retinite pigmentosa submetidos ao uso intravítreo de células-tronco derivadas da medula óssea** (Reticell - ensaio clínico). Stem Cell Research & Therapy , v. 6, n. 1, 14 mar. 2015.

WANG, J. et al. **Terapia de substituição gênica na distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti:** um ensaio exploratório aberto, de braço único. Transdução de Sinal e Terapia Alvo , v. 9, n. 1, 23 abr. 2024.

ATENÇAO NÃO MODIFICAR CABEÇALHO OU RODAPE E FORMATO EXPLICITADO

POSTAR ARQUIVO EM FORMATO DOCX

O ARTIGO DEVERÁ SER POSTADO EM

https://revistas.atenas.edu.br/resic/about/submissions

Cadastrar todos os autores

Dúvidas no cadastro – assista o vídeo

https://abre.ai/resic