

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Retinopatia Pigmentar

Revisão Bibliográfica

Pedro Daniel Araújo Fernandes Rodrigues

Porto, Julho de 2016

Retinopatia Pigmentar
Dissertação de Mestrado – Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina 2015/2016

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Nome: Pedro Daniel Araújo Fernandes Rodrigues

Categoria: Aluno 6º ano

Nº de Aluno: 201106297

Contacto: pedrorodrigues20@hotmail.com

Orientadora: Dr.^a Maria Angelina Costa Meireles Silva

Categoria: Docente do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto e Assistente Hospitalar Graduada Sénior do Serviço de Oftalmologia do Hospital Santo António – CHP.

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Porto, Julho de 2016

Agradecimentos

Chegou ao fim mais uma etapa da minha vida, terminando o Mestrado em Medicina. Desde 2011, o meu percurso no Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar permitiu-me desenvolver novas capacidades, tanto a nível profissional como a nível pessoal e atingir um objetivo/sonho de vida. Este percurso terminou com a presente artigo, e para a qual tive a sorte de ser acompanhado por excelentes profissionais e de conhecer pessoas que não esquecerei para toda a vida. Deixo um profundo e sincero obrigado ao Miguel Ferreira e ao Luís Magalhães que me acompanharam durante este percurso.

À minha orientadora, Dr.^a Maria Angelina Costa Meireles Silva, pela disponibilidade, orientação prestada e da generosidade em aceitar a orientação científica deste trabalho, expresse o meu sincero agradecimento. O seu empenho, dedicação, conhecimento e saber transmitido, permitiram que este trabalho fosse executado com maior rigor e qualidade científica.

Ao meu pai, David Rodrigues, portador de Retinopatia Pigmentar, por me terem transmitido a força de lutar por um objetivo. À minha mãe, Maria Rodrigues, por toda a sua ajuda humana. Agradeço a ambos pelo apoio possível dado ao longo do curso.

Às minhas irmãs, Carla Rodrigues e Ana Rodrigues, pela sua preocupação, apoio, mas sobretudo por estarem sempre disponíveis.

É com extrema gratidão e com um eterno, Obrigado, que agradeço à Sofia Marques, minha namorada e futura esposa, por ter “vivido comigo esta grande viagem”, por me ter apoiado e sobretudo por todo o seu Amor, carinho e paciência ao longo destes anos. Acompanhou-me sempre incansavelmente neste percurso mesmo com muitos obstáculos e de termos adiado muitas coisas na nossa vida pessoal. Sem a sua presença, tudo teria sido mais difícil e sem a sua ajuda, não teria sido possível alcançar este objetivo. Obrigada pela dedicação permanente e pelos momentos de grande felicidade! Por estas razões e como forma de agradecimento dedico-te este trabalho.

“A cegueira que cega cerrando os olhos, não é a maior cegueira;
a que cega deixando os olhos abertos, essa é a mais cega de todas”

Padre António Vieira, in "Sermões"

Resumo

Introdução: A Retinopatia Pigmentar (RP) tem sido alvo de múltiplos estudos que abordam a identificação de novos genes e da alteração de mecanismos bioquímicos da retina. No entanto, esta patologia ainda não tem um tratamento efetivo, mas há grandes avanços nesse sentido, devido à realização de vários ensaios clínicos na aplicação de tratamentos inovadores, tais como, a terapia genética, a terapia com células estaminais, fatores de crescimento, implantes e administração ocular de fármacos.

Objetivos: Elaborar uma revisão bibliográfica sobre a RP Não Síndrômica, com informação atual e mais relevante, focalizando-se na fisiopatologia, na genética, no diagnóstico e nas abordagens terapêutica.

Métodos: Pesquisar artigos científicos na base de dados *MEDLINE*, através dos motores de busca de publicações científicas *PubMed*, *Science Direct*, *Research Gate*. Dos resultados obtidos foram selecionados os artigos com relevância para o tema e as publicações com descobertas mais recentes, frequentemente referenciadas e altamente consideradas na atualidade, e que são pertinentes para a patologia em estudo.

Desenvolvimento: Com base na revisão da literatura efetuada, os tratamentos em investigação demonstram a eficácia e a segurança e têm apresentado modestas melhorias na visão dos pacientes com RP, apesar de ainda ser insuficientes para restaurar completamente a sua visão.

Conclusão: Apesar dos resultados dos tratamentos em investigação serem limitados, várias equipas de investigação têm ensaios clínicos em curso no sentido de melhorar as técnicas aplicadas com objetivo de alcançarem futuramente resultados mais promissores.

Palavras-chave: “Retinopatia Pigmentar”, “Retinite Pigmentosa”, “Retinitis Pigmentosa”, “Retinose Pigmentar”, “Gene Therapy”, “Stem Cell Therapy”, “Transplantation”, “Growth Factors”

Abstract

Introduction: Retinitis Pigmentosa (RP) has been the subject of multiple studies that discuss the identification of new genes and the alteration of biochemical mechanisms of retina. Although, this condition has not an effective treatment, there are important strides due to the various clinical trials in the application of innovative treatments, such as gene therapy, stem cell therapy, growth factors, implants and ocular drugs administration.

Objectives: Prepare a literature review with the most relevant and current information about Non-syndromic RP, focusing on the pathophysiology, genetics, diagnosis and therapeutic approaches.

Methods: Research for scientific papers in the MEDLINE database, through search engines of scientific publications PubMed, Science Direct and Research Gate. The results obtained were selected from relevant articles and publications with more recent findings, often referenced and highly regarded nowadays, and that are relevant to the pathology under the study.

Development: Based on the literature review performed, the treatments under investigation demonstrate efficacy and safety and have shown modest improvements in the vision of patients with RP, although still insufficient to fully restore their vision.

Conclusion: Although the results of the treatments under investigation are limited, many research teams have ongoing clinical trials to improve the techniques applied aiming to achieve better results.

Keywords: “Retinopatia Pigmentar”, “Retinite Pigmentosa”, “Retinitis Pigmentosa”, “Retinose Pigmentar”, “Gene Therapy”, “Stem Cell Therapy”, “Transplantation”, “Growth Factors”

Lista de Abreviaturas

AAV - Vetor Associado ao Adenovírus

ACL - Amaurose Congênita de Leber

EPR - Epitélio Pigmentar da Retina

ERG - Eletrorretinograma

ESC - Células Estaminais Embrionárias

FNTC - Fator Neurotrófico Ciliar

hMSC - Células Estaminais Derivadas das Células de Muller

iPSCS - Células Estaminais Somáticas Pluripotentes

RP - Retinopatia Pigmentar

RPad - Retinopatia Pigmentar Autossômica Dominante

RPar - Retinopatia Pigmentar Autossômica Recessiva

RPlx - Retinopatia Pigmentar ligada ao cromossoma X

TGO - Terapia Genética Ocular

Índice

1. Introdução	1
2. Epidemiologia e Padrões de Hereditariedade	2
3. Formas Não Síndromicas de Retinopatia Pigmentar	2
4. Genes da Retinopatia Pigmentar	5
5. Mecanismos Bioquímicas Afetados	8
6. Aconselhamento Genético	9
7. Tratamento	
7.1. Terapia Genética Ocular	10
7.2. Terapia com Células Estaminais	11
7.3. Transplantação Retiniana	12
7.4. Fatores de Crescimento	13
7.5. Visão Artificial	14
7.5.1. Implantes Sub-retinianos	15
7.5.2. Implantes Epirretinianos	16
7.6. Intervenções Nutricionais	18
7.7. Administração Ocular de Fármacos	19
8. Conclusão	20
9. Bibliografia	22

1. Introdução

Retinopatia Pigmentar é o termo dado ao conjunto de doenças degenerativas hereditárias da retina que apresentam uma distrofia retiniana causada pela perda progressiva dos fotorreceptores (bastonetes e os cones), e do epitélio pigmentar da retina, são geneticamente e fenotipicamente heterogéneas.¹

As distrofias hereditárias da retina humana constituem um vasto leque de patologias oftálmicas, dentro do qual se insere a Retinopatia Pigmentar ou Retinite Pigmentar (ou Retinite Pigmentosa, Retinitis Pigmentosa, Retinose Pigmentar, RP) e que poderá ser Síndrónica e Não Síndrónica.

A degenerescência retiniana familiar com pigmentação retiniana intraneural, foi descrita pela primeira vez em 1985 por Donders.² Apesar dos termos retinose ou retinite implicarem uma causa inflamatória, a histopatologia não mostra evidência de invasão de macrófagos ou de outras respostas inflamatórias na camada dos fotorreceptores ou em qualquer outro local da retina. Atualmente, sabe-se que a maioria dos casos tem uma etiologia genética que afeta vários mecanismos bioquímicos nos fotorreceptores.

A RP é um grupo heterogéneo de alterações retinianas, constituído por um conjunto de características principais comuns nomeadamente, a disfunção progressiva e morte dos fotorreceptores (inicialmente dos bastonetes e mais tarde dos cones), a degeneração clínica das camadas externas da retina com depósito de pigmento, de onde advém o nome da patologia. Esta patologia provoca nictalopia, perda concêntrica do campo visual, redução progressiva da acuidade visual e perda de resposta dos bastonetes e dos cones no ERG.³

Frequentemente apresenta manifestações associadas, tais como graus variáveis de perda inicial da acuidade visual, pouca correlação entre a acuidade e extensão da “visão em túnel”, adaptação reduzida à variação da luminosidade, redução do diâmetro das arteríolas retinianas, palidez cérea da papila devido à gliose reativa, atrofia óptica com atrofia progressiva do epitélio pigmentar da retina e coriocapilar, envolvimento geográfico altamente variável, catarata subcapsular posterior na meia-idade, formação de uma membrana epirretiniana e edema macular cistoide. Pode ainda não existir história familiar, e as alterações sistémicas associadas serem incomuns mas importantes.⁴

Os sintomas visuais, indicam a perda gradual dos bastonetes e cones. A maioria dos pacientes fica invisual aos 40 anos, devido a uma acentuada diminuição do campo visual.

2. Epidemiologia e Padrões de Hereditariedade

A RP é o subtipo mais comum das distrofias da retina, apresentando uma prevalência a nível mundial de aproximadamente 1:3.500-1:5.000 indivíduos^{3, 5} ou 14-33 em 100.000.⁶ A prevalência nos EUA e na Europa é de cerca de 1: 3.500 e 1:4.000, na Dinamarca é 1: 2500,⁶ na República Popular da China é 1:1.000 e na Índia é 1:930⁷ Estima-se que 100.000 pessoas nos EUA, mais de 15.000 em Espanha e mais de 1 milhão em todo o mundo têm RP.⁸

Não existe nenhuma predisposição racial ou étnica, sendo os homens um pouco mais afetados que as mulheres, devido à hereditariedade ligada ao X. Um estudo epidemiológico, realizado com 239 pacientes no Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Santiago de Cuba, desde Julho de 1993 até Junho de 2011, identificou que 54,3% eram do sexo masculino, 28,0% do total encontravam-se na faixa etária dos 41-50 anos, 74,9% apresentavam RP clássica, 44,7% com aparecimento precoce. O glaucoma, miopia, cataratas e os Síndromes de Usher e Bardet Biedl foram as oftalmopatias mais comumente associadas à RP.⁹

Num estudo multicêntrico no Japão, que incluiu 29 centros de reabilitação da visão, em 25% dos pacientes a RP era a principal causa de deficiência visual ou cegueira.¹⁰ No Kuwait, esta doença foi a principal causa de incapacidade visual em indivíduos com idade inferior a 60 anos,¹¹ e na Dinamarca a RP e a Neuropatia Ótica foram as principais causas de cegueira em 29% dos casos com idades entre os 20-64 anos.¹²

A RP tem padrões de hereditariedade diferentes, tais como, autossómica dominante (30%), autossómica recessiva (20%), ou recessivo ligado ao X (15%) ou formas esporádicas/simples (30%) e 5% pode ser de início precoce e agrupados como a Amaurose Congénita de Leber. Existem ainda outras formas mais raras, nomeadamente, dominantes ligadas ao X, mitocondriais, e digênicas (devido a mutações em dois genes diferentes).^{13, 14}

3. Formas Não Síndrómicas de Retinopatia Pigmentar

A classificação da RP divide-se em duas formas, uma designada por Não síndrómica ou simples, que não afeta outros órgãos ou tecidos e outra designada por Síndrómica, podendo esta envolver outros sistemas neuro-sensoriais, tais como a audição ou manifestar-se a nível sistémico como doenças metabólicas.

A RP Síndrónica representa 20-30% da RP e atualmente são conhecidos mais de 30 síndromes diferentes para a RP não síndrónica.¹⁵

Quanto aos tipos, a RP não síndrónica divide-se em distrofia bastonetes-cones, distrofia cones-bastonetes, RP sectorial, RP sem pigmento, RP unilateral, Amaurose Congénita de Leber e a Retinopatia Punctata Albescens (Retinite Punctata).¹⁵

É na sua forma não síndrónica do tipo bastonetes-cones, que a RP é mais frequente, motivo pelo qual é também designada RP “clássica” ou “típica”, sendo as restantes formas extremamente raras.⁴

Distrofia Bastonete-Cone

Afeta de uma forma mais precoce e severa os bastonetes, o que reduz gravemente o campo visual. Verificando-se apenas nos estádios finais o envolvimento dos cones e consequentemente, uma redução da acuidade visual e a má discriminação das cores, com cegueira eventual após várias décadas.

As características clássicas, incluem o depósito anormal de pigmento em forma de “espículas ósseas” ou em agregados de pigmento, inicialmente na retina da média periferia, avançando em direção à mácula e à fóvea. Verifica-se a preservação do epitélio pigmentar da retina na mácula, até uma fase tardia da doença.⁴

É comum o aparecimento de escotomas médio-periféricos em anel, à medida que o campo visual vai diminuindo, e habitualmente também se verifica um acometimento bilateral semelhante.

Quanto à sintomatologia, o primeiro sintoma é a nictalopia, seguido da perda progressiva do campo visual periférico (consequente à progressão degenerativa dos bastonetes), mantendo-se intacta a visão central, tipicamente próxima de 20/20 (escala de Snellen) durante muitos anos. Com a evolução da doença, há uma diminuição significativa da visão periférica, verificando-se a visão em túnel e por fim a perda da visão central.

Apesar da dificuldade de adaptação ao escuro, muitos pacientes são mesmo capazes de conduzir à noite em ruas bem iluminadas, denotando no entanto, maior sintomatologia quando por exemplo entram em locais mal iluminados, provindo do exterior com luz solar intensa. O limiar de adaptação ao escuro piora, à medida que o campo visual se torna mais restrito por existirem apenas cones a mediar a visão. Nesta fase, verifica-se já uma nictalopia severa. Entretanto, as alterações ocorrerão lentamente e o paciente jovem deverá ser advertido, que apesar de alguma visão persistir por anos, o prognóstico a longo prazo é sombrio.

Nos estádios finais, verifica-se a perda da visão periférica e central, a discriminação cromática está prejudicada e os campos visuais muito reduzidos, o que se fica a dever ao acometimento dos cones. Nesta fase, as respostas dos cones no ERG encontram-se profundamente reduzidas, todas as respostas são denominadas de “incapazes de serem registadas” e a acuidade visual é tipicamente menos de 20/40.^{4,15}

Muitos pacientes, na meia-idade, apresentarão apenas alguma visão central funcional, perdendo-a completamente numa fase posterior.

Distrofia Cone-Bastonete

Clinicamente, apresenta-se de forma inversa à distrofia bastonetes-cones. Primeiro encontram-se afetados os cones, com o aparecimento de ilhas centrais e regista-se uma maior redução da acuidade visual comparativamente com a perda de campo visual.

Nos estádios iniciais, o fundo do olho pode apresentar uma aparência benigna, com retinopatia difusa mínima, vasos e disco óptico normal. As alterações no fundo do olho, são bastantes variáveis, nem todos os pacientes apresentam maculopatia em alvo. A progressão da doença gera um aumento das ilhas centrais, que por sua vez, provocam uma degradação da acuidade visual e da visão cromática, bem como maior sensibilidade à luz intensa e nestas condições os pacientes terão apenas a perceção de vultos.⁴

A combinação do ERG com testes psicofísicos, nomeadamente o limiar de adaptação ao escuro dos bastonetes, tem-se revelado a melhor forma de diagnóstico deste tipo de distrofia. Raramente, uma distrofia de cones-bastonetes apresenta uma ERG normal dos bastonetes, sendo os resultados muito reduzidos para os cones.

Os pacientes com menor envolvimento dos bastonetes, têm um melhor prognóstico a médio prazo, sendo que, alguns ficam sintomáticos apenas a partir dos 50 anos de idade. Nestes pacientes e devido à idade avançada de apresentação da doença, o diagnóstico torna-se mais difícil. Os resultados marginalmente normais do ERG, obtidos numa fase inicial, apresentam uma progressão subnormal.¹⁶

Por outro lado, existem pacientes que são diagnosticados ainda na infância com “degeneração macular”; os que desenvolvem um escotoma central logo no início da sua vida são ainda mais raros. Quando se verifica um depósito mais abundante de espículas de pigmento na retina, a condição é denominada de “RP inversa”.

Amaurose Congénita de Leber

Trata-se de uma RP de início muito precoce. As crianças com Amaurose Congénita de Leber, não desenvolvem uma boa visão, sendo o nistagmo o primeiro sinal clínico perceptível por parte dos pais. Um outro sinal muito frequente é o chamado “sinal óculo-digital” de Franceschetti, observado em crianças com perda visual severa devido à insistência destas em esfregar os olhos, que desencadeia a produção de fosfenos.

Esta distrofia apresenta diferentes achados na observação do fundo de olho, que vão desde alterações moderadas da pigmentação até às alterações significativas de atrofia da retina, com uma diminuição acentuada do diâmetro dos vasos retinianos.

O exame complementar essencial será a EGR, no qual será possível observar uma diminuição acentuada nas respostas obtidas, permitindo o diagnóstico diferencial de outras doenças oftalmológicas, associadas à perda visual congénita e ao nistagmo.

4. Genes da Retinopatia Pigmentar

A descoberta e o mapeamento dos genes envolvidos na RP revelaram causas genéticas e moleculares extraordinariamente complicadas.

Na RP Não-Sindrómica, a maioria dos casos são monogénicos; trata-se de uma doença geneticamente heterogênea que pode ser transmitida de forma autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X.¹³ As formas digénicas são muito raras, ocorrem em indivíduos que são heterozigóticos para os genes ROM1 e para uma variante patogénica do gene PRPH2.³

Até à data, existem mais de 100 genes envolvidos na RP síndrómica e não síndrómica ¹⁷, ¹⁸ e destes foram identificados pelo menos 79 genes e 7 loci associados à RP Não-Sindrómica, dos quais 21 genes e 1 locus provocam exclusivamente RPad, 49 genes e 3 loci provocam exclusivamente RPar, 6 genes podem provocar ambas e 3 genes e 3 loci provocam exclusivamente RPlx.¹⁹

Em 2006 apenas 45 genes/loci encontravam-se identificados como causa da RP Não Síndrómica, além disso, em 30-35% dos pacientes com RP as mutações não estavam identificadas.^{4, 20}

Genes da RP Autossômica Dominante

As mutações genéticas conhecidas para a RPad representam pelo menos 58% dos casos, as mutações mais frequentes ocorrem nos genes RHO, PRPH2, PRPF31 e são responsáveis por 35% de todos os casos. Nos restantes casos são encontradas novas mutações, sendo o gene da rodopsina (RHO) responsável por cerca de 30-40% dos casos de RPad.

Este gene RHO codifica a rodopsina, um pigmento fotossensível dos bastonetes, foram descritas mais de 100 variantes patogénicas do RHO, uma delas, associada à RP Sectorial, é encontrada em cerca de 12% -14% dos americanos com origem europeia que têm RPad.¹⁴

No que respeita às variantes do PRPH2 (RDS), estas estão associadas a diferentes fenótipos clínicos, que variam de RP a degeneração macular ou maculopatias complexas.

Em relação à mutação de PRPF31, anteriormente pensava-se que representava cerca de 5-6% da RPad, atualmente sabe-se que representa 5-10% das RPad, porque 2,5% das RPad são causadas por rearranjos genómicos deste gene.

Das variantes patogénicas RP1 conhecidas, duas são responsáveis por metade da RPad causadas pela variante RP1.¹⁴

Neste últimos 5 anos, foram descobertos pelo menos mais 4 novos genes e 1 locus que causam RPad, nomeadamente, o gene HK1, OR2W3, PRPF6, PRPF4 e o locus 6q23.

Genes da RP Autossômica Recessiva

As variantes patogénicas do gene USH2A, a causa mais comuns de RPar, são responsáveis por 10-15% das RPar (incluindo muitas com Síndrome de Usher tipo II), precedidas pelos genes ABCA4, PDE6A, PDE6B e o RPE65, cada um com 2-5%.³

Foram encontradas mais de 60 mutações diferentes no gene RPE65, correspondentes a 2% das RPar e a 16 % dos pacientes com ACL, os sintomas de RPar podem-se sobrepor a outras retinopatias autossômicas recessivas, nomeadamente, a RPar de início precoce e a ACL, que são muito semelhantes.¹⁴

Neste últimos 5 anos, foram descobertos, pelo menos, mais 21 novos genes que causam RPar, nomeadamente o gene C2ORF71, MAK, PDE6G, ZNF513, IMPG2, C8ORF37, IFT140, ZNF408, EMC1, GPR125, KIAA1549, MVK, NEK2, ARL2BP, IFT140, SLC7A14, DHX38, KIZ, HGSNAT, IFT172, NEUROD1.

Genes da RP ligada ao X

Em geral a grande proximidade dos vários genes relacionados com a RPlx, faz com que o mapeamento genético e as suas variantes sejam de difícil detecção.

A fase inicial da RPlx caracteriza-se por um fenótipo mais severo, normalmente a doença da retina nas mulheres com RPlx, é menos grave do que a observada no sexo masculino, em contraste com a RPad onde homens e mulheres, são em média igualmente afetados. Alguns pacientes, têm associado à RPlx um desenvolvimento de esperma anormal, deficiência auditiva e defeitos no trato respiratório devido a alterações ciliares.¹⁴

As mulheres portadoras, podem apresentar um fenótipo mais leve, provavelmente devido à inativação não aleatória ou distorcida de um cromossoma X. As mulheres com genes heterozigóticos para a RP, com uma variante patogénica ligada ao X podem não ser afetadas ou expressar uma degenerescência da retina de leve a grave, nas famílias com RPlx algumas mulheres afetadas, podem ser confundidas com as famílias com RPad. Por exemplo, num cohort de 215 famílias com aparente RPad, três famílias (1,4%) tinham RPlx causada por variantes patogénicas do RPGR.²¹ Esta observação provavelmente subestima a frequência real da variante patogénica RPGR, em heredograma consistentes com RPad.

As variantes patogénicas do RPGR (também chamado RP3) e do RP2 são as causas mais comuns de RPlx, estes genes correspondem a 70-90% e 10%-20% respetivamente.

As mutações do RPGR são responsáveis por pelo menos 15% das mutações esporádicas (isoladas) nos casos de RP no sexo masculino.^{3,14}

Estudos anteriores do RPGR, não conseguiram, na maioria das famílias, encontrar variantes patogénicas no mapeamento do RPGR, no entanto, a identificação de um exão adicional em RPGR, um ponto quente de mutação chamado ORF15, aumentou substancialmente a taxa de detecção da mutação. O ORF15 é o local onde muitas variantes patogénicas atuam como dominantes neste locus.¹⁴

RP digénica

RP digénica é causada pela presença simultânea de mutações heterozigótica em PRPH2 e uma variante patogénica ROM1.¹⁴ Apesar de a mesma variante PRPH2, p.Leu185Pro, ser encontrada em todos os casos, foram identificadas três variantes patogénicas diferentes ROM1. No cohort de 215 famílias com aparente RPad, apenas uma família (0,5%) teve RP digénica.²¹

O PRPH2 heterozigótico causa doença digênica, e os homozigóticos recessivos causam mutações *missenses*, dando origem a ACL ou a RP de início precoce e clinicamente, mais heterogêneas.

5. Mecanismos Bioquímicos Afetados

Muitos dos genes da RP estão associados à codificação de proteínas, que estão envolvidas em vários mecanismos bioquímicos, nomeadamente na cascata da fototransdução, nos ciclos visuais (a produção e reciclagem do cromóforo da rodopsina), no metabolismo da vitamina A, nas estruturas dos fotorreceptores (proteínas de membrana e de adesão e citoesqueleto), na sinalização, interação célula-célula e interação sináptica, na regulação do pH dos coriocapilares, na fagocitose dos segmentos externos dos fotorreceptores e nos genes de transcrição dos fotorreceptores.¹⁴

As mutações envolvidas na RP levam, provavelmente, a um desarranjo na fisiologia associado ao produto do gene defeituoso ou ausente, que provocam por sua vez a morte dos fotorreceptores. Por exemplo, a cGMP-fosfodiesterase é uma isomerohidrolase que hidrolisa o AMPc, presente no EPR, a sua inativação ocorre devido ao defeito recessivo no PDE6A ou no PDE6B, as concentrações do cGMP aumentam na camada externa dos fotorreceptores, que por sua vez, abre uma quantidade excessiva de canais iónicos, que são ativados por GMPc na membrana plasmática.¹⁴

Um outro exemplo são as mutações da rodopsina dominante, provavelmente, prejudiciais para os bastonetes porque as formas mutadas da rodopsina são tóxicas para os bastonetes. Os efeitos tóxicos são atribuíveis às interferências com o metabolismo, talvez pela formação intracelular de agregados de proteínas, a partir de um defeito no transporte intracelular ou a partir de uma falha na estrutura dos segmentos externos dos fotorreceptores.

Não se compreende, ainda, porque é que as mutações nos genes que são exclusivamente expressos nos bastonetes, causam a morte quer nos bastonetes quer nos cones. A morte secundária dos cones, apesar de não existir explicação plausível, faz presumir a necessidade dos seus vizinhos bastonetes para sobreviver. Compreender a interação entre cones e bastonetes e os fatores, a partir dos quais os bastonetes promovem a sobrevivência dos cones, pode fornecer pistas para tratamento.

Permanece ainda desconhecido, o mecanismo de ação de algumas mutações genéticas que causam RP.²²

6. Aconselhamento Genético

Após ser estabelecido o diagnóstico, os pacientes podem ser orientados para a realização do aconselhamento genético, particularmente útil na ausência de história familiar ou nos casos esporádicos, uma vez que, várias formas genéticas podem ser encontradas na RP. Além disso, permite ainda ao indivíduo com RP e respectivos familiares, compreenderem o tipo de RP da família e o risco de transmissão aos descendentes.⁴

Os testes genéticos da RP podem ser realizados com testes para um único gene ou com um painel multi-genes.²³

Relativamente à interpretação dos resultados dos testes de genética molecular, é de aproximadamente 50% a probabilidade média, para encontrar uma variante patogénica com os testes genéticos num determinado indivíduo.²³

Dada a complexidade da RP, é um grande desafio interpretar os resultados dos testes de genética e determinar as implicações dos respetivos resultados, pois a gravidade clínica e o fenótipo da doença, diferem muitas vezes entre indivíduos com a mesma variante patogénica. Assim sendo, a idade de início e/ou a progressão da doença não pode ser prevista apenas com base no padrão de hereditariedade ou na variante patogénica.²⁴

A altura ideal para determinar o risco genético, será antes da gravidez, para assim clarificar o estado de portador e discutir sobre a existência de testes pré-natal (amniocentese ou biopsia coriónica). É conveniente oferecer o aconselhamento genético (incluindo a discussão dos potenciais riscos para a descendência e opções reprodutivas) aos adultos jovens afetados, portadores, ou com risco de serem portadores. O diagnóstico pré-natal pode ser realizado em famílias onde o gene responsável foi identificado e especialmente naquelas onde o aparecimento de RP foi precoce e grave.⁴

Os pedidos de testes pré-natais para doenças como a RP não são comuns. Existem diferentes perspetivas sobre o seu uso, pois levantam várias questões éticas como por exemplo, saber se os riscos associados a esses procedimentos pré-natais invasivos se justificam numa doença que não ameaça a vida ou quando o teste é realizado para mediar uma possível interrupção da gravidez em vez de um diagnóstico precoce.⁴

7. Tratamento

7.1. Terapia Genética Ocular

A Terapia Genética Ocular (TGO), apresenta-se como uma promessa para uma ampla variedade de doenças neurodegenerativas hereditárias da retina humana. Estas doenças são alvos especialmente atrativos para a terapia de substituição de genes, que parece ser clinicamente eficaz para várias doenças monogénicas. Até à data, a TGO foi avaliada com sucesso, inicialmente em modelos animais e pela primeira vez em pacientes com ACL, em 2007 no Reino Unido. O efeito terapêutico da TGO, produz-se apenas em células oculares geneticamente mutadas e o objetivo é desacelerar ou parar a progressão degenerativa da retina.

Desde então tem havido múltiplos ensaios clínicos com TGO e os resultados permitem alimentar expectativas para futura aplicação clínica.²⁰

O vetor associado ao adenovírus (AAV), é o mais utilizado para introduzir genes oculares em geral e para a RP em particular. A razão está na capacidade para transportar esses genes para os vários tipos de células da retina, nomeadamente, para os fotorreceptores ou para EPR, devido à eficiência do seu pequeno tamanho em relação a outros vetores virais.²⁰

Além disso, os modelos animais (transgénicos e camundongos), fornecem evidências pré-clínicas de segurança e de eficácia.²⁰

As estratégias de TGO variam muito, dependendo do padrão de hereditariedade da doença ou, mais precisamente, do tipo de mutação alvo. Para a TGO ser eficaz, a terapia deve substituir o produto do gene em falta ou insuficiente.

A TGO humana encontra-se mais avançada para a forma de ALC associada às mutações do RPE65.²⁵ Os resultados observados em vários ensaios clínicos, em humanos com mutações no gene RPE65, realizados separadamente nos EUA, Reino Unido e Itália, têm sido encorajadores. Bainbridge et al.²⁵ e Maguire et al.²⁶, através de ensaios clínicos independentes, investigaram pela primeira vez a segurança a curto e longo prazo e a eficácia preliminar da TGO em humanos com ACL e com graves défices visuais documentados, através de testes de acuidade visual e do ERG. Inicialmente ambos os estudos apresentaram dados, a curto prazo (12 e 5 meses, respetivamente), de três pacientes com ACL recrutados para os ensaios com AAV recombinante, para introduzir o gene humano RPE65 no espaço sub-retiniano.

Bainbridge et al., verificaram que os três pacientes em estudo não apresentaram alterações clinicamente significativas, na acuidade visual, no campo visual periférico, nem no ERG. Apenas um paciente teve melhorias significativas na função visual na microperimetria, na

perimetria de adaptação ao escuro e no teste subjetiva de orientação espacial. Neste estudo não se verificou qualquer evento adverso grave e os resultados obtidos, fornecem suporte para futuros estudos clínicos experimentais, em pacientes com RPE65 mutado.²⁵

Maguire et al., referiram que os três pacientes apresentaram modestas melhorias na função da retina, avaliada através de testes subjetivos de acuidade visual, uma melhoria do campo visual e uma diminuição dos nistagmos.²⁶

Um estudo do mesmo autor, realizado em 2010, para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo, dos efeitos globais sobre a função da retina/visual, resultantes da administração sub-retiniana de AAV2-hRPE65v2. Em 3 pacientes com ACL, a segurança e eficácia observadas no início do estudo, mantiveram-se até pelo menos 1,5 anos, observou-se um aumento transitório de anticorpos para neutralizar o cápside do AAV, mas não houve uma resposta humoral à proteína RPE65. A manutenção da melhoria funcional, sugere que a transferência dos genes transportados pelo AAV para a retina humana, não desenvolve respostas imunológicas que causem a perda significativa de células manipuladas e a persistência do efeito fisiológico fazem crer que a TGO pode limitar a progressão da doença ACL2. A segurança da intervenção e a estabilidade da melhoria da função visual e retiniana, justificam a utilização da terapia de reposição de genes mediada por AAV para o tratamento de doenças retinianas hereditárias.²⁶

Em 2009, num estudo com um total de 12 pacientes com ACL submetidos TGO, concluiu-se que todos tiveram uma melhoria na resposta pupilar, tendo-se observado um maior efeito nas crianças.²⁷

7.2. Terapia com Células Estaminais

Os recentes progressos na investigação com células estaminais, têm fornecido uma esperança emergente na restauração da visão em doenças degenerativas da retina, utilizando abordagens terapêuticas celulares.

Um exemplo representativo de tal possibilidade foi fornecido por um estudo recente sobre a transplantação de células do EPR, que derivaram de células estaminais embrionárias (ESC).²⁸

As células somáticas adultas, podem ser reprogramadas e voltam ao estado de pluripotência, com que se apresentavam no embrião inicial (forçando simplesmente a expressão de um conjunto definido de fatores de transcrição), dando origem às células estaminais pluripotentes (iPSC), que são molecularmente e funcionalmente equivalente as ESC.

Vários estudos, identificaram-nas como sendo as duas principais fontes de bastonetes: as células estaminais pluripotentes (por exemplo, os ESC e iPSCs) e as células estaminais específicas de tecidos da retina.^{29,30}

Em 2014, Jayaram et al. publicou um estudo sobre as células de Müller da glia humana que apresentam características de células estaminais (hMSCs) e podem adquirir características fenotípicas e genotípicas de bastonetes in vitro, sugerindo assim que possam ser transplantadas para tratar as degenerações dos fotorreceptores humanos. Foi avaliado o efeito do transplante subretiniano destas células, em camundongos P23H que apresentavam uma degeneração primária dos fotorreceptores. Após o transplante, as células fotorreceptoras, derivadas das hMSC, migraram e integraram a camada nuclear externa das retinas degeneradas, levando a uma melhoria significativa da função dos bastonetes, avaliada através de um aumento da amplitude e do declive da onda A do ERG. Estas observações, sugerem que as hMSCs podem ser consideradas como uma fonte de células para o desenvolvimento de terapias de substituição, no tratamento das degenerações dos fotorreceptores humanos e também podem ter um potencial para o desenvolvimento de um transplante autólogo.³⁰

MacLaren et al. demonstraram ainda, não ser necessário integrar cada célula precursora com cada neurónio secundário, para atingir um efeito terapêutico, podendo o tratamento isolado da mácula ser suficiente.³¹

Foram realizados vários estudos sobre as células do EPR, que derivaram de ESC humanas, fundamentais para a saúde dos fotorreceptores. Essas células do EPR foram transplantadas em ratos com doença degenerativa da retina, os investigadores relataram que a melhoria da visão nos ratos tratados foi de 100%, comparativamente aos não tratados. Apesar de as células do EPR não serem suficientemente desenvolvidas para substituir completamente o EPR danificado, foram capazes de recuperar a visão através da produção de fatores de crescimento a longo prazo, beneficiando a saúde da retina. Vários estudos sugerem também, que células estaminais humanas poderão servir como uma fonte segura e potencialmente inesgotável, recuperando o EPR e os fotorreceptores, podendo ser utilizadas para o tratamento eficaz de uma variedade de doenças degenerativas da retina em seres humanos.^{31,32}

7.3. Transplantação Retiniana

Na década de 80, esta foi uma das primeiras estratégias para a restauração da visão em doentes com distrofias retinianas através de transplantes de tecido funcional da retina.³³

Este método, consiste na colocação de camadas de retina desenvolvidas e de células do epitélio pigmentar da retina dentro do espaço sub-retiniano. Considerando que os transplantes em adultos foram realizados em humanos com RP e com Degenerescência Macular relacionada com a Idade (DMI), os transplantes não causaram danos mas também não mostraram evidências que as células do tecido transplantado se integraram ou desenvolveram conexões sinápticas.

Radtke et al. verificaram a eficácia e a segurança da implantação de retina fetal com EPR, em pacientes com DMI e RP com a visão de 20/200. Sete dos dez pacientes, apresentaram melhorias na acuidade visual, corroborando com os resultados obtidos em modelos animais com degenerescência da retina.^{34,35}

Infelizmente, apesar do sucesso anatômico e da preservação do tecido transplantado, nenhum dos tratamentos realizados, provocou um benefício significativo na visão em humanos, motivo pelo qual, atualmente esta abordagem tem sido abandonada.³³

7.4. Fatores de Crescimento

Em 1990 foi, pela primeira vez, demonstrado que os fatores de crescimento seriam uma abordagem promissora, enquanto potenciais agentes terapêuticos no tratamento da degenerescência dos fotorreceptores.³⁶

Desde então, vários fatores de crescimento, fatores neurotrófico e citocinas foram testados em vários modelos de fotorreceptores degenerados, através de uma injeção intravítrea de proteínas recombinantes purificadas em ensaios de curto prazo.

Destaca-se o Fator Neurotrófico Ciliar (FNTC), que se tem demonstrado num grande número de modelos animais, ser o mais eficaz na prevenção da degenerescência dos fotorreceptores. Embora a sua função intrínseca, não seja ainda totalmente compreendida, o FNTC exógeno afeta a sobrevivência e diferenciação das células do sistema nervoso, incluindo as células da retina. Observou-se uma camada nuclear externa mais espessa, nos animais tratados, o que reflete a preservação dos fotorreceptores e a recuperação anatômica, uma melhoria nas respostas escotópicas e fotópicas no ERG nos olhos tratados com FNTC em comparação com olhos não tratados. Demonstrou-se também que o FNTC, derivado de uma linha de células da glia (FNDG), tem um efeito neuroprotector na degenerescência dos fotorreceptores, por retardar a degeneração dos bastonetes preservando a função visual.³⁶

Apesar de os FNTC oferecerem resultados promissores, no tratamento da RP em modelos animais, a sua aplicação clínica depende ainda do desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes. As injeções intravítreas diretas ou subretinianas de factor neurotrófico, realizadas em

modelos animais, podem ser efetuadas através de um dispositivo implantável, que permite uma administração a longo prazo, evitando assim injeções repetidas com o risco de complicações mecânicas ou infecciosas.³⁷

Para isso, foram desenvolvidas células encapsuladas do epitélio pigmentar da retina humanas (NT-501), que contêm células modificadas do EPR e libertam FNTC de forma controlada e segura. São implantadas dentro do vítreo, através de uma pequena incisão e sutura da esclerótica. Um ensaio de segurança, Fase I, de libertação de FNTC através da terapia celular encapsulada foi concluída em pacientes com RP (um dos quais tinha coroideremia) sem eventos adversos graves e sugerindo melhorias da acuidade visual.³⁸

Em 2011 realizou-se um ensaio de Fase II, concebido para demonstrar a eficácia do tratamento da RP e da Degenerescência Macular Atrófica.³⁸

Em 2013 foi publicado um outro estudo, com o objetivo de avaliar a segurança do NT-501 e avaliou da função visual. Os olhos tratados com implante de doses elevadas mostraram uma diminuição significativa na sensibilidade do campo visual, mas após a remoção do implante a diminuição da sensibilidade foi reversível e passados 12 meses, não foram observadas mudanças significativas na amplitude do ERG comparativamente com a basal. Concluiu que o aumento da espessura da retina com o tratamento com FNTC é dependente da dose e que a libertação intra-ocular a longo prazo de FNTC só é conseguida por um implante de células encapsuladas e que nenhum grupo mostrou benefícios terapêuticos.³⁶

7.5. Visão Artificial

Desde 2000 que vários autores iniciaram estudos clínicos a longo prazo, sobre implantes de próteses eletrônicas na retina, em olhos de pacientes invisuais com RP, com o objetivo de restaurar a visão.

Em 12 de Junho de 2000, aplicou-se pela primeira vez, num paciente com RP, uma prótese retiniana, com um chip de 5000 microfotodíodos, através de um implante sub-retiniano da Artificial Silicon Retina (ASR).³⁹

Os estudos em humanos, evoluíram para a aplicação de implantes retinianos com a avaliação dos seus efeitos a longo prazo e com amostras maiores.

Em 2013, foi revisto por Chow o tratamento de pacientes com RP, apresentando perda visual grave utilizando implantes quer sub-retinianos ou epirretinianos.³³

Chow comparou dois implantes sub-retinianos (da Retina Implant AG e o da Optobionics) e dois epirretinianos (um da EpiRet GmbH e o da Second Sight Medical Products),

verificando que apenas nos dois implantes epirretinianos ocorreram os efeitos adversos graves. No grupo dos implantes sub-retinianos, nos da Retina Implant AG houve o reconhecimento de letras e objetos como um copo ou um prato, nos da Optobionics, além dos fosfenos percebidos, verificou-se uma recuperação neurotrófica da função visual que levou a uma melhoria acentuada da acuidade visual, da cor e percepção de contraste, do tamanho do campo visual e melhor percepção do escuro. Em alguns indivíduos, foi também restaurado o reconhecimento de características faciais e de objetos domésticos.³³

Chuang et al. em 2014 realizaram uma revisão bibliográfica sobre os implantes retinianos, procedendo à comparação dos diferentes implantes e tendo por base os seguintes parâmetros: a disponibilidade clínica, a restauração da visão e a compatibilidade de longo prazo. O Argus[®] II era o único dispositivo com aprovação da FDA, enquanto na Europa, tanto Argus[®] II como o Alpha-IMS estão aprovados pela CE Mark, todos os outros estão em ensaios clínicos, à exceção do Boston Retinal Implant, que está em estudos em modelos animais. No que concerne à restauração da visão, a resolução da visão, teoricamente, correlaciona-se com o número de eletrodo. Entre os dispositivos com câmaras externas, o Boston Retinal Implant lidera com 100 eletrodos, seguido por Argus[®] II com 60 eletrodos e com uma acuidade visual de 20/1262. Em vez de uma câmara externa, o Alpha-IMS utiliza um sistema de fotodíodos, dependente dos movimentos naturais do olho, podendo apresentar uma acuidade visual até 20/546. Relativamente à compatibilidade de longo prazo, o IMI permite uma aprendizagem iterativa, o Epi-Ret3 é um dispositivo totalmente intra-ocular e o Alfa-IMS utiliza elementos fotossensíveis intra-oculares. Concluíram que o Alpha-IMS é aquele que apresenta maior probabilidade de sucesso a longo prazo e encontra-se atualmente disponível para aplicação clínica.⁴⁰

7.5.1. Implantes Sub-retinianos

Em 2015, foi publicado um estudo com o uso de implantes eletrônicos sub-retinianos, chamado Alpha –IMS. Trata-se de um dispositivo neuroprotésico microeletrônico, alimentando-se através de transmissão indutiva transdérmica, constituído por um chip de 9 mm² com 1500 microfotodíodos independentes (1500 pixels) e que foi implantado na sub-retina 29 pacientes (25 com distrofia bastonetes-cones e 4 com distrofia cones-bastonetes) que foram sujeitos a um implante Alpha-IMS e foram observados durante 12 meses. Verificou-se que 21 participantes (72%) alcançaram os objetivos primários (melhorias significativa das atividades da vida diária, da mobilidade nas atividades da vida diária e nas tarefas de reconhecimento). Além disso, a detecção, localização e identificação de objetos foram significativamente melhores com o

implante ligado nos primeiros 3 meses. Em 25 participantes (86%) alcançou-se os objetivos secundários (acuidade visual, percepção de luz e reconhecimento de objetos). A acuidade visual de resolução, medida pela frequência espacial, foi até 3,3 ciclos por grau, as acuidades visuais medidas através do Anel de Landolt foram de 20/2000, 20/2000, 20/606 e 20/546 e a máxima percepção do movimento variou de 3 a 35 graus por segundo. Estes resultados, mostram que os implantes sub-retinianos podem restaurar uma visão muito baixa ou baixa (percepção luminosa ou menos), em pacientes numa fase terminal nas distrofias hereditárias da retina.⁴¹

O outro implante sub-retiniano é o Artificial Silicon Retina (ASR), desenvolvido pela Optobionics. O implante sub-retiniano ASR é extremamente pequeno, com um diâmetro de apenas 2 mm, o ASR contém cerca de 3.500 células solares microscópicas, que são capazes de converter luz em impulsos elétricos, imitando a função dos cones e bastonetes.³⁹

Em 2010 Chow et al. publicaram um estudo com 10 pacientes, por período superior a 7 anos, sujeitos a implantes sub-retinianos ASR. Neste estudo, verificou-se que os implantes sub-retinianos ASR foram bem tolerados e registou-se uma melhoria e/ou desaceleração da perda de visão nos 6 pacientes. Cinco anos após a introdução dos implantes ASR, verificou-se que existiam menos interrupções e uma excelente função elétrica. Nos pacientes com RP, sujeitos a implantes ASR, verificou-se uma recuperação neurotrófica prolongada da visão. Concluiu-se que, os implantes ASR podem melhorar e prolongar a visão dos pacientes com RP. Foram implantadas mais de 40 pessoas com RP, registando-se uma boa tolerância durante 8 anos.⁴²

7.5.2. Implantes Epirretinianos

Atualmente, os dois principais implantes epirretinianos: são o Argus[®] da Second Sight Medical Products e o implante EpiRet GmbH.

O implante Argus[®] I (Second Sight Medical Products, Inc., Sylmar, CA), é uma prótese epirretiniana de primeira geração, que contém 16 elétrodos e foi aprovado para um ensaio clínico de investigação nos EUA pela FDA. Entre 2002 e 2004, foram realizados implantes monoculares em 6 indivíduos invisuais com RP.

Yanai et al. realizaram um estudo com o Argus[®] I, no qual avaliaram o desempenho na realização de tarefas visuais em três indivíduos invisuais com RP. No olho com pior visão, foi implantado o Argus[®] I e a estimulação foi controlada por computador através de *wireless* ou por uma câmara de vídeo colocada na cabeça. Os indivíduos tiveram uma melhor pontuação em 8 de 9 experiências controladas por computador. Este estudo, apesar de uma amostra pequena e de

uma baixa resolução da prótese epirretiniana, sugeriu a possibilidade de fornecer informações visuais, para executar tarefas simples, impossíveis apenas com a visão de percepção luminosa.⁴³

Em 2015 foi publicado um estudo de caso, de um homem de 55 anos de idade com RP, submetido a um implante Argus[®] I em Junho de 2004 e seguido durante 10 anos, com exames periódicos ao desempenho do implante, à função visual e com uma análise à interação entre o implante e a retina. Concluiu-se que os fosfenos, eletricamente induzidos, estiveram presentes após os 10 anos da colocação do implante epirretiniano e que as tarefas visuais eram realizadas de melhor forma, sustentando a utilização de próteses da retina, em alguns pacientes invisuais, como um tratamento de longa duração.⁴⁴

Os estudos sobre o Argus[®] I, demonstraram a sua segurança na estimulação de longo prazo, o que motivou o desenvolvimento de um implante mais avançado, tendo surgido o implante Argus[®] II.⁴⁵ Em 2009 foi lançado o Argus[®] II, uma prótese da retina com 60 elétrodos aprovada na Europa (CE Mark) em 2011 e nos EUA (FDA) em 2013.⁴⁶

Foi realizado um estudo em 30 indivíduos com RP, submetidos a implantes Argus[®] II e acompanhados por um período mínimo de 6 meses a 2 anos. Os resultados deste estudo indicavam que os indivíduos apresentavam melhorias estatisticamente significativas com o sistema ligado nas seguintes tarefas: localização de objetos (96% dos indivíduos); discriminação do movimento (57%); e na orientação das barras (23%). A melhor acuidade visual registada foi de 20/1260, o desempenho médio dos sujeitos, nas tarefas de orientação e de mobilidade, foi significativamente melhor quando o sistema estava ligado. Em 70% dos pacientes, não se observaram eventos adversos graves e os mais comuns foram a erosão ou deiscência conjuntival, sobre o implante ocular, que foi tratada com sucesso em todos os indivíduos, à exceção de um, no qual foi necessário remover o dispositivo, sem maiores complicações. Concluiu-se serem aceitáveis, os resultados de segurança da implantação do Argus[®] II a longo prazo e que a maioria dos indivíduos com perdas visuais profundas, melhoraram o desempenho na realização de tarefas visuais.⁴⁶

Em 2008, foi publicado um estudo sobre a segurança e eficiência dos implantes epiretiniano EPI-RET-3. Estes implantes, são constituídos por uma parte extra-ocular e uma parte intraocular.

O implante EPI-RET3, foi colocado em 6 pacientes invisuais com RP durante 4 semanas e quando os implantes foram ativados todos os pacientes relataram sensações visuais tais como pontos, arcos ou linhas com diferentes cores e intensidades. Concluiu-se que, a implantação do

dispositivo sem fio EPI-RET-3 é segura e o sistema adequado para induzir sensações visuais em pacientes invisuais com RP.⁴⁷

O IMI (Intelligent Medical Implants) está atualmente a ser desenvolvido como um implante epirretiniano, que permite uma aprendizagem interativa. Os implantes IMI, transformam as imagens de uma câmara extraocular em pulsos sequenciais de corrente, através de um processador de sinal, que serão transmitidos por *wireless* para os microelétrodos implantados na epiretina, mais propriamente na área da mácula. A segurança a curto prazo destes implantes, tem sido demonstrada em estudos pré-clínicos. Um estudo com este tipo de implante demonstrou melhorias na percepção de objetos de tamanho igual a uma moeda ou a uma cabeça de um fósforo e de brilho comparáveis a uma vela ou a uma lâmpada.⁴⁸

Conclui-se portanto, que a estimulação elétrica funcional da retina é possível, em pacientes com RP totalmente invisuais.

7.6. Intervenções Nutricionais

O primeiro ensaio clínico, realizado nos EUA e concluído em 1993, demonstrou um pequeno efeito benéfico da vitamina A na função visual, ao contrário da vitamina E (em 4,000IU) que provocou um efeito deletério. A vitamina A protege os fotorreceptores pelos efeitos tróficos e antioxidantes. Verificou-se que a longo prazo (5 a 15 anos), a suplementação com vitamina A, em doses de 15.000 UI/dia, diminuiu a perda das amplitudes do ERG, no entanto, não se verificou nenhum efeito na acuidade visual ou na perda de campo visual, motivo pelo qual, o tratamento com Vitamina A não ganhou aceitação generalizada.⁴⁹ Contudo, não existe consenso sobre a utilidade do tratamento com vitamina A e os médicos continuam a debater as conclusões desses estudos.

Num estudo realizado em ratos, observou-se que a vitamina A não deve ser administrada a pacientes com RP, devido a mutações no gene ABCA4, porque potencialmente acelera a perda de visão e a degeneração da retina. A mutação do gene ABCA4, provoca a inativação parcial do ciclo visual, devido à inativação do transporte da vitamina A entre os fotorreceptores e o EPR. Por conseguinte, no EPR verificou-se a formação de dímeros da vitamina A tóxico, tais como a N-retilidena-N-retinil etanolamina (A2E) e posterior acumulação de um depósito branco-amarelado, chamado lipofuscina.⁴⁹ Isto pode levar a uma degeneração dos fotorreceptores e perda visual acelerada. Atualmente, não é totalmente certo, que esta acumulação adicional de lipofuscina provoque uma degeneração mais rápida da retina em pacientes com mutações ABCA4.⁵⁰

Um outro estudo, efetuado em pacientes com RP que receberam suplementação com ácido docosahexaenóico (ADH) de 1200mg/dia e vitamina A, demonstrou que o curso da doença foi inicialmente retardado, no entanto, o efeito benéfico não durou mais do que dois anos. Berson et al, relataram sobre os benefícios de uma dieta rica em ácidos gordos ômega-3, os pacientes com RP, que tomaram palmitato vitamina A mas não tomaram ADH, beneficiaram com uma dieta rica ômega-3 (equivalente a comer salmão, atum, cavala, arenque ou sardinha, 1-2 vezes por semana).⁵¹

Os pacientes com RPlx, Doença de Stargardt, ACL e a Distrofia de cones-bastonetes, apresentam níveis de DHA abaixo do valor normal (33%, 17%, 14% e 20% respetivamente). Um ensaio clínico de fase II, realizado em pacientes com uma faixa etária entre os 8-32 anos e com uma duração de quatro anos, estudou o efeito da suplementação nutricional com ADH. Foram encontrados níveis mais baixos em pacientes com RP, em relação ao normal, tanto no grupo de tratamento como no grupo controle DHA, verificou-se uma perda similar nas áreas visuais centrais e periféricas, na acuidade visual e na função da retina, quando avaliadas pelo ERG. Não se verificaram portanto, evidências que sustentem a eficácia da suplementação nutricional DHA, para retardar a degenerescência da retina em RP.⁵²

Há evidências que demonstram que os antioxidantes podem retardar o curso da degenerescência da retina, em modelos animais de RP. São atualmente usados, vários antioxidantes nos pacientes com RP, nomeadamente, a luteína, zeaxantina, L-glutationa, ácido α -lipóico e os polissacáridos de *Lycium Barbarum* Lynn (Bagas de Goji).⁵³

Em 2010, Berson et al. publicaram um estudo de quatro anos, onde concluíram que a luteína atrasa o declínio da perda de sensibilidade, contabilizada através da campimetria de Humphrey.⁵⁴

7.7. Administração Ocular de Fármacos

Têm sido também realizados, vários estudos sobre a administração sustentada de fármacos, através da esclerótica, no tratamento de doenças degenerativas da retina a longo prazo.

Têm sido testados vários princípios ativos, de pequenas moléculas, já conhecidas com propriedades neuroprotetoras (e com bons perfis de segurança, são usadas noutras patologias, *re-profiling* farmacológico). Estudos com brimonidina intravitrea (NCT00661479), ácido valpróico oral⁵⁵ (NCT01233609 e NCT01399515), bloqueadores dos canais de Ca^{2+} oral⁵⁶ e isopropilunoproston (IU) tópica a 0,15%⁵⁷, perfilam-se como estratégia que podem ser eficazes, no desenvolvimento de medicamentos mais seguros para os pacientes com RP.

Em 2012 foi publicado um estudo, com objetivo de determinar se o isopropil-unoprostona (IU) tópica a 0,15%, um agonista dos canais das bradicinas aprovado para o glaucoma e hipertensão. Verificou-se que há uma tendência para uma resposta dose-dependente na sensibilidade da retina central, determinada através da microperimetria MP-1, e da pontuação do Visual Functioning Questionnaire 25 (VFQ-25), após 24 semanas de aplicação do IU. Uma dose mais elevada de IU, pode atrasar a progressão da sensibilidade central da retina e não foram observadas reações adversas.⁸

8. Conclusão

Esta revisão bibliográfica permitiu verificar a existência de avanços, quer na descoberta de novos genes da RP, quer no desenvolvimento de novos tratamentos para a RP.

A descoberta de novos genes e o conhecimento crescente das vias bioquímicas afetadas, permite-nos conhecer melhor os mecanismos lesados e as proteínas alteradas nos processos visuais.

As estratégias terapêuticas estão a ser concebidas e aplicadas para retardar o processo degenerativo, para tratar complicações oculares e para diminuir o impacto social e psicológico da cegueira nos pacientes com RP.

No entanto, conclui-se que os tratamentos iminentes para RP são ainda muito precoces, sendo os progressos (em termos clínicos) ainda pequenos, não se verificando melhorias substanciais na visão dos pacientes com RP. Exemplo disso são os resultados obtidos em estudos de implantes sub-retinianos, que demonstram, numa fase terminal das distrofias da retina hereditárias, um restauro da visão muito baixo (simples perceção luminosa) e em indivíduos invisuais.

Estes estudos, devem ser replicados em amostras maiores e avaliados a longo prazo, no que concerne à funcionalidade dos pacientes. Conclui-se também que os ensaios clínicos futuros, em caso de segurança comprovada, deverão incidir sobre pacientes com uma melhor função visual basal.

Em relação à TGO, para que seja possível a sua ampla aplicação clínica, será necessário um conhecimento mais profundo das mutações e dos seus mecanismos que provocam defeitos visuais e uma melhor avaliação dos efeitos colaterais, para isso é necessário mais estudos em humanos, pelo facto dos poucos estudos realizados em humanos demonstrarem melhorias modestas, não sustentáveis ou discutíveis para justificar a sua aplicação clínica. Os ensaios

clínicos futuros devem ser replicados em amostras maiores, avaliando a função dos pacientes a longo prazo e além disso, devem incluir, se a segurança for demonstrada, pacientes com uma melhor função visual basal.

Há portanto, a necessidade de um aperfeiçoamento das abordagens terapêuticas existentes, para assim se alcançarem melhores resultados práticos, que permitam aos pacientes uma visão significativamente melhor promovendo a sua independência para as atividades da vida diária.

A RP tem um enorme impacto a vários níveis na vida dos doentes, verifica-se a tendência para a diminuição da auto-estima, pois, tratando-se de indivíduos que após um crescimento e desenvolvimento biopsicossocial saudável, veem a sua autonomia e independência diminuir severamente.

De salientar ainda, que há medida que tal acontece, a capacidade de adaptação em virtude de não se tratar de uma limitação adquirida desde tenra idade, vai também reduzindo, facto que torna estes doentes extremamente dependentes.

9. Bibliografia

1. Natarajan S. Retinitis pigmentosa: a brief overview. *Indian journal of ophthalmology*. 2011;59(5):343-6.
2. Donders F. Beitrage zur pathologishen Anatomie des Auges. 2. Pigmentbildung in der Netzhaut. *Arch Ophthalmol* 1857;3:139–65.
3. Xu Y, Guan L, Shen T, Zhang J, Xiao X, Jiang H, et al. Mutations of 60 known causative genes in 157 families with retinitis pigmentosa based on exome sequencing. *Human genetics*. 2014;133(10):1255-71.
4. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1:40.
5. Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking. *Current genomics*. 2011;12(4):260-6.
6. Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2002;(233):1–34.
7. Solinis MA, Del Pozo-Rodriguez A, Apaolaza PS, Rodriguez-Gascon A. Treatment of ocular disorders by gene therapy. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2014.
8. Yamamoto S, Sugawara T, Murakami A, Nakazawa M, Nao IN, Machida S, et al. Topical isopropyl unoprostone for retinitis pigmentosa: microperimetric results of the phase 2 clinical study. *Ophthalmology and therapy*. 2012;1(1):5.
9. Freyre LR, Espinosa SM, Mayet IG, Mustelier YG, Colás ER. Algunos aspectos epidemiológicos de la baja visión en pacientes con retinosis pigmentaria en Santiago de Cuba. *Medisan*. 2011; 15 (11): 1517-1524.
10. Hata H, Yonezawa M, Nakanishi T, Ri T, Yanashima K. Causes of entering institutions for visually handicapped persons during the past fifteen years. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 2003; 57: 259–62.
11. Al Merjan JI, Pandova MG, Al Ghanim M, Al Wayel A, Al Mutairi S. Registered blindness and low vision in Kuwait. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005; 12: 251–57.
12. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2004; 111: 53–61.

13. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Archives of ophthalmology*. 2007;125(2):151-8.
14. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Current genomics*. 2011;12(4):238-49.
15. Rehman HU. Retinitis Pigmentosa. *The New Zealand medical journal*. 2015;128(1415):54-5.
16. Phelan JK, Bok D. A brief review of retinitis pigmentosa and the identified retinitis pigmentosa genes. *Molecular vision*. 2000;6:116-24.
17. Smith AJ, Bainbridge JW, Ali RR. Prospects for retinal gene replacement therapy. *Trends in genetics : TIG*. 2009;25(4):156-65.
18. Xie YA, Lee W, Cai C, Gambin T, Noupou K, Sujirakul T, et al. New syndrome with retinitis pigmentosa is caused by nonsense mutations in retinol dehydrogenase RDH11. *Human molecular genetics*. 2014;23(21):5774-80.
19. Retinal Information Network: <https://sph.uth.edu/retnet/>.
20. Petrs-Silva H, Linden R. Advances in gene therapy technologies to treat retinitis pigmentosa. *Clinical ophthalmology*. 2014;8:127-36.
21. Daiger SP, Sullivan LS, Gire AI, Birch DG, Heckenlively JR, Bowne SJ. Mutations in known genes account for 58% of autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP). *Advances in experimental medicine and biology*. 2008;613:203-9.
22. Audo I, Bujakowska K, Mohand-Saïd S, Lancelot ME, Moskova-Doumanova V, Waseem NH, Antonio A, Sahel JA, Bhattacharya SS, Zeitz C. Prevalence and novelty of PRPF31 mutations in French autosomal dominant rod-cone dystrophy patients and a review of published reports. *BMC Med. Genet*. 2010; 11: 145.
23. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Progress in retinal and eye research*. 2010;29(5):335-75.
24. Tsang SH. The Genetics of Retinitis Pigmentosa. *Retinal Physician*. Nov 2010.
25. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Henderson R, Balaggan K, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(21):2231-9.
26. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, Pierce EA, Mingozzi F, Bennicelli JL, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2010;18(3):643-50.

27. Maguire AM, High KA, Auricchio A. Age dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*. 2009; 374 (9701): 1597–1605.
28. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminar report. *Lancet*. 2012; 379: 713-720.
29. Becker S, Singhal S, Jones MF. Acquisition of RGC phenotype in human Müller glia with stem cell characteristics is accompanied by upregulation of functional nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Vis*. 2013; 19: 1925-1936.
30. Jayaram H, Jones MF, Eastlake K. Transplantation of photoreceptors derived from human Muller glia restore rod function in the P23H rat. *Stem Cells Transl Med*. 2014; 3: 323-333.
31. He Y, Zhang Y, Liu X, Ghazaryan E, Li Y, Xie J, et al. Recent advances of stem cell therapy for retinitis pigmentosa. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(8):14456-74.
32. Luo J, Baranov P, Patel S, Ouyang H, Quach J, Wu F, et al. Human retinal progenitor cell transplantation preserves vision. *The Journal of biological chemistry*. 2014;289(10):6362-71.
33. Chow AY. Retinal Prostheses Development in Retinitis Pigmentosa Patients-Progress and Comparison. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2013 Jul-Aug; 2 (4): 253-68.
34. Radtke ND, Aramant RB, Petry HM, Green PT, Pidwell DJ, Seiler MJ. Vision improvement in retinal degeneration patients by implantation of retina together with retinal pigment epithelium. *American Journal of Ophthalmology*. 2008; 146 (2): 172–182.
35. Alexander P, Thomson HA, Luff AJ, Lotery AJ. Retinal pigment epithelium transplantation: concepts, challenges, and future prospects. *Eye*. 2015;29(8):992-1002.
36. Birch DG, Weleber RG, Duncan JL, Jaffe GJ, Tao W, Ciliary Neurotrophic Factor Retinitis Pigmentosa Study G. Randomized trial of ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for retinitis pigmentosa. *American journal of ophthalmology*. 2013;156(2):283-92 e1.
37. Li Y, Tao W, Luo L. CNTF induces regeneration of cone outer segments in a rat model of retinal degeneration. *PLoS ONE*. 2010 Mar 2; 5 (3): e9495.
38. Kauper K, McGovern C, Sherman S, Heatherton P, Rapoza R, Stabila P, Dean B, Lee A, Borges S, Bouchard B, Tao W. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Nov 1; 53 (12): 7484-91.

39. Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr; 122 (4): 460-9.
40. Chuang AT, Margo CE, Greenberg PB. Retinal implants: a systematic review. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(7):852-6.
41. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, Chee CK, Cottrill CL, Gekeler F, et al. Subretinal Visual Implant Alpha IMS--Clinical trial interim report. *Vision research*. 2015;111(Pt B):149-60.
42. Chow AY, Bittner AK, Pardue MT. The artificial silicon retina in retinitis pigmentosa patients (An American Ophthalmological Association Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2010 Dec; 108: 120-154.
43. Yanai D, Weiland JD, Mahadevappa M, Greenberg RJ, Fine I, Humayun MS. Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(5):820-7.
44. Yue L, Falabella P, Christopher P, Wuyyuru V, Dorn J, Schor P, et al. Ten-Year Follow-up of a Blind Patient Chronically Implanted with Epiretinal Prosthesis Argus I. *Ophthalmology*. 2015.
45. Nanduri D, Fine I, Horsager A. Frequency and amplitude modulation have different effects on the percepts elicited by retinal stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 205–14.
46. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*. 2012; 119: 779–88.
47. Mokwa W, Goertz M, Koch C, Krisch I, Trieu HK, Walter P. Intraocular epiretinal prosthesis to restore vision in blind humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008; 2008: 5790-3.
48. Keserü M, Feucht M, Bornfeld N, Laube T, Walter P, Rössler G, Velikay-Parel M, Hornig R, Richard G. Acute electrical stimulation of the human retina with an epiretinal electrode array. *Acta Ophthalmol*. 2012 Feb; 90 (1): e1-8.
49. Mihai DM, Washington I. Vitamin A dimers trigger the protracted death of retinal pigment epithelium cells. *Cell death & disease*. 2014;5:e1348.
50. Charbel Issa P, Barnard AR, Herrmann P, Washington I, MacLaren RE. Rescue of the Stargardt phenotype in *Abca4* knockout mice through inhibition of vitamin A dimerization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(27):8415-20.

51. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Archives of ophthalmology*. 2004;122(9):1297-305.
52. Hoffman DR, Hughbanks-Wheaton DK, Pearson NS, Fish GE, Spencer R, Takacs A, Klein M, Locke KG, Birch DG. Four-year placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid in X-linked retinitis pigmentosa (DHAX trial): a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jul; 132(7): 866-73.
53. Sanz MM, Johnson LE, Ahuja S, Ekstrom PA, Romero J, van Veen T. Significant photoreceptor rescue by treatment with a combination of antioxidants in an animal model for retinal degeneration. *Neuroscience*. 2007;145(3):1120-9.
54. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Archives of Ophthalmology*. 2010; 128 (9): 403–411.
55. Clemson CM, Tzekov R, Krebs M, Checchi JM, Bigelow C, Kaushal S. Therapeutic potential of valproic acid for retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 89–93.
56. Nakazawa M, Ohguro H, Takeuchi K, Miyagawa Y, Ito T, Metoki T. Effect of nilvadipine on central visual field in retinitis pigmentosa: a 30-month clinical trial. *Ophthalmologica*. 2011; 225: 120–6.
57. Tawada A, Sugawara T, Ogata K, Hagiwara A, Yamamoto S. Improvement of central retinal sensitivity six months after topical isopropyl unoprostone in patients with retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol*. 2012 *Indian J Ophthalmol*. 2013 Mar; 61 (3): 95-9.