

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESPECIALIZAÇÃO EM OFTALMOLOGIA

BRUNA GIRARDI

**CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO VISUAL E ACHADOS NA TOMOGRAFIA DE
COERÊNCIA ÓPTICA DE RETINA NA RETINOSE PIGMENTAR**

Curitiba (PR), 2020

BRUNA GIRARDI

**CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO VISUAL E ACHADOS NA TOMOGRAFIA DE
COERÊNCIA ÓPTICA DE RETINA NA RETINOSE PIGMENTAR**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito para a obtenção de créditos da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Especialização em oftalmologia na Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Orientador: Dr. Kenzo Hokazono

Curitiba (PR), 2020

SUMÁRIO

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO.....	05
2. RESUMO.....	06
3. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	07
4. LISTA DE TABELAS.....	08
5. INTRODUÇÃO.....	09
6. JUSTIFICATIVA.....	10
7. OBJETIVO	
7.1 Objetivo principal	11
7.2 Objetivos específicos	11
8. REVISÃO DE LITERATURA	
8.1 Retinose Pigmentar.....	12
8.1.1 Conceito	12
8.1.2 Epidemiologia	13
8.1.3 Bases Genéticas da RP	14
8.1.4 Manifestações clínicas e oculares	14
8.1.5 Síndromes associadas à RP	17
8.1.6 Diagnóstico	17
8.1.7 Tratamento	18
8.1.7.1 Terapia Celular	18

9. METODOLOGIA	
9.1 Tipo do Estudo.....	20
9.2 Local do Estudo.....	20
9.3 População do Estudo.....	20
9.3.1 Critérios de Exclusão.....	20
9.4 Coleta de Dados.....	21
9.5 Riscos e Benefícios.....	21
9.6 Agrupamento de Dados.....	22
10. RESULTADOS.....	23
11. DISCUSSÃO.....	24
12. CONCLUSÃO.....	26
13. REFERÊNCIAS.....	27
ANEXO.....	31
APÊNDICE A.....	33

1 DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1.1 Do projeto

1.1.1 Título: Correlação entre função visual e achados na tomografia de coerência óptica de retina na retinose pigmentar

1.1.2 Área do conhecimento: retina, oftalmologia

1.1.3 Palavras-chave: retinose pigmentar, campo visual, função visual

1.2 Dos pesquisadores

1.2.1 Nome da especializanda : Bruna Girardi

1.2.2 Curso e ano: Especialização Oftalmologia , 2020.

1.2.3 Telefone e e-mail para contato:

(047) 99946774; brugirardii@gmail.com

1.2.4 Nome do orientador: Kenzo Hokazono

1.2.5 Telefone e e-mail do orientador: (041) 991190605 –
kenzo_hokazono@gmail.com

2 RESUMO

O presente estudo teve como objetivo determinar a correlação entre função visual e achados na tomografia de coerência óptica em pacientes com retinose pigmentar, estudo realizado no setor de oftalmologia da Universidade Federal do Paraná, no período de maio de 2018 à agosto de 2019. Para a pesquisa, todos os pacientes previamente diagnosticados com retinose pigmentar que possuíam condições cognitivas para a realização de campimetria automatizada Humphrey foram submetidos ao estudo. Estes deveriam ser pacientes do serviço, já em acompanhamento com a oftalmologia e deveriam concordar com o termo de consentimento livre e esclarecido. Para a análise dos dados foi utilizado um questionário que inclui: idade, gênero, grupo étnico e acuidade visual. A campimetria foi realizada seguindo a estratégia SITA 10-2, utilizando o sistema de análise Humphrey. 15 pacientes foram incluídos no estudo. A idade média destes foi de 59,8 anos. Houve uma maior prevalência do sexo feminino no estudo 67%, sendo 80% do total da etnia branca. Concluiu-se que pacientes com RP apresentam maior porcentagem de afinamento das camadas interna e externa da retina, quando comparadas a pacientes saudáveis. E que esses achados se correlacionam com uma maior perda da função visual central vista na campimetria.

Palavras chave: retinose pigmentar, campo visual, função visual, tomografia de coerência óptica, retina.

3 LISTA DE ABREVIATURAS

AD – Autossômica Dominante

AR – Autossômica Recessiva

AV – Acuidade Visual

CV – Campo Visual

DDR – Doenças Degenerativas da Retina

DM – Diabetes mellitus

EMC – Edema Macular Cistóide

EOG - Eletrooculograma

ERG – Eletrorretinograma

EPR – Epitélio Pigmentar da Retina

ESC – Células tronco embrionárias

GMPc – Guanosina monofosfato cíclica

HFA – Humphrey Field Analyser

Lin - Linhagem

MEC – Membrana Epirretiniana

OCT – Tomografia de Coerência Óptica

OCTA – Optical Coherence Tomography Angiography

PR – Paraná

RNFL – Retinal Nerve Fiber Layer

RP – Retinose/retinopatia pigmentar

UFPR– Universidade Federal do Paraná

VFI – Visual Field Index

XL – Herança ligada ao X

4 LISTA DE TABELAS

Quadro 1 – Síndromes associadas à RP.....	18
Tabela 1 - Características dos pacientes do estudo	24

5 INTRODUÇÃO

Sabe-se que a retinose pigmentar (RP) ou também chamada retinopatia pigmentar é uma doença que abrange um grupo heterogêneo de desordens hereditárias na qual se observa perda progressiva da função dos fotorreceptores e do epitélio pigmentar da retina (EPR).

A idade de início ou de percepção do paciente ou de seus próximos dos primeiros sinais da doença, permite orientar o diagnóstico para certas formas clínicas ou genéticas. O diagnóstico nos casos avançados é relativamente fácil, porém pode ser extremamente difícil para lesões que começam em fundo de olho normal.

Os primeiros sinais clínicos são geralmente relacionados com um desconforto para visão noturna e com dificuldade de adaptação no escuro; em geral quando o paciente vai de um ambiente iluminado para um ambiente escuro. A percepção de constrição do campo visual, que é progressiva, pode passar despercebida no início. Alguns sinais que traduzem esse déficit podem ser incapacidade de jogar jogos com bola, dificuldade para descer escadas, não reconhecimento de pessoas conhecidas na rua entre outros. Alguns pacientes ainda relataram flashes luminosos intermitentes.

A acuidade visual é frequentemente preservada até estágios avançados da doença a baixa de visão está correlacionada à duração da evolução e, à extensão do déficit campimétrico do campo visual (CV). Nas formas genéticas, porém, grandes variações são observadas, enquanto o CV sofre uma constrição progressiva a acuidade visual pode deteriorar-se em escala.

Infelizmente não existe tratamento para a retinose pigmentar no presente momento, mas já existem alguns tratamentos promissores que foram sugeridos a partir de estudos com animais. A eficácia desses tratamentos deve ser testada ainda nos testes clínicos; no entanto parâmetros apropriados para a avaliação da progressão da doença que poderiam ser usados nos testes clínicos ainda não foram bem estabelecidos. O que justifica o estudo sobre essa doença.

6 JUSTIFICATIVA

A retinose pigmentar é uma doença que engloba um grupo de desordens como já mencionado e, as características clínicas desse grupo refletem os principais critérios diagnósticos reconhecidos pela comunidade científica: (1) lesão bilateral; (2) perda de campo visual periférico; (3) alteração da função dos bastonetes à adaptação à obscuridade ou ao eletrorretinograma (ERG); (4) perda progressiva da função dos fotorreceptores. (MARMOR, 2013).

Esta doença é a forma mais comum das distrofias hereditárias da retina, com prevalência aproximada de 1: 4000 indivíduos. (HAMEL, 2006). A RP se subdivide em vários tipos causados por mutações genéticas diferentes em diversos cromossomos, transmitida como herança mendeliana e não mendeliana. Até o momento não existe tratamento efetivo para a RP. Abordagens terapêuticas envolvendo terapia gênica recentemente foram iniciadas com testes clínicos em humanos (SMITH, 2009). A partir da pesquisa dos genes será possível classificar as distrofias da retina e aplicar o tratamento específico para cada uma delas.

Novos exames como a Angiografia por tomografia de coerência óptica, a angio-OCT, tem possibilitado melhor estudo da microvasculatura da retina, e em vários estudos apresentou alterações que se correlacionavam com a perda no CV de pacientes com RP. (KOYANAGI, 2018)

Ao final da pesquisa pretendemos contribuir para a construção do conhecimento científico sobre a Retinose Pigmentar. Quanto mais soubermos sobre essa desordem, maiores serão as chances de diagnóstico precoce e com isso um maior número de pacientes poderá ser beneficiado com opções terapêuticas enquanto ainda possui uma acuidade visual significativamente boa.

7 OBJETIVOS

7.1 Objetivo geral

Avaliar alterações presentes na Tomografia de Coerência Óptica de retina e correlacionar com os achados no Campo Visual dos pacientes com Retinose Pigmentar, participantes do estudo.

7.2 Objetivos específicos

1. Avaliar espessura camada de fotorreceptores e correlacionar com achados do campo visual

8 REVISÃO DE LITERATURA

8.1 RETINOSE PIGMENTAR (RP)

8.1.1 CONCEITO

Segundo Kanski e Bowling (2016), a retinose pigmentar (RP), ou distrofia pigmentar retiniana, define um grupo clínica e geneticamente diverso de doenças retinianas degenerativas difusas herdadas, que afeta primeiramente os bastonetes e após também os cones. Tayah et al (2004) também define a RP como um grupo de desordens genéticas que são caracterizadas por disfunção progressiva, perda celular e eventual atrofia do tecido retiniano, com inicial destruição das camadas internas da retina.

Fugiwara (2018) também cita que devido a morte das células fotorreceptoras indivíduos com retinose pigmentar sofrem de perda de visão noturna e perda gradual do campo de visão. Koyanagi (2018) também fala sobre a mudança na microvasculatura retiniana de pacientes com RP, que pode ser estudada devido à angio-OCT. Demonstrando em estudos que a densidade capilar superficial e profunda está correlacionada com achados no eletrorretinograma desses pacientes.

A doença é genética, mas segue diferentes padrões de herança, que são os tipos de alteração dos genes. Acredita-se que cerca de 60% são autossômicas recessivas (ambos os pais apresentam o gene defeituoso e o filho apresenta a doença), 30% autossômico dominante (apenas um pai afetado transmite a doença ao filho) e 10% ligada ao X (defeito está no cromossomo X e só se manifesta em filhos de mãe afetada, sendo que as mulheres são portadoras, mas não manifestam a doença).

Alguns pacientes apresentam manifestações extra oculares, como alterações auditivas ou obesidade e estas associações recebem nomes específicos como Síndrome de Usher, Síndrome de Bardet-Bidl, entre outras. Portanto pacientes devem receber aconselhamento genético para descobrir o risco de transmitir a doença a seus filhos e considerar outros métodos para impedir que isto ocorra.

8.1.2 EPIDEMIOLOGIA

As distrofias hereditárias da retina do tipo retinopatia pigmentar afetam cerca de 1 em cada 3500 indivíduos, e são caracterizadas por cegueira noturna progressiva, perda do campo visual, atrofia óptica, atenuação arteriolar, permeabilidade vascular alterada, perda de visão central progressiva com cegueira completa.

Gregory-Evan, Penessi e Weleber (2012) relataram que a prevalência mundial da forma típica é de aproximadamente 1:5000. Bunker et al (1984) relataram prevalência da forma típica no estado americano de Maine sendo de 1:5200. A maior frequência, 1:1878 foi descrita entre a população de índios Navajos (HECKENLIVELY et al, 1981).

As prevalências das formas sindrômicas de RP não são muito documentadas. Kimberly et al (2010), em duas populações pediátricas, estimaram a prevalência da síndrome de Usher (RP associada à surdez congênita) em 1:6000.

Em 2012, o Conselho Brasileiro de Oftalmologia estimou a existência de aproximadamente 50.000 pessoas com RP no Brasil, e entre 2.250.000 e 3.600.000 portadores da doença. Esses dados ainda constam na cartilha “As condições de saúde ocular no Brasil” de 2019.

8.1.3 BASES GENÉTICAS DA RP

Como já mencionado anteriormente a principal causa de RP apresenta raiz genética e a doença se desenvolve devido a morte dos fotorreceptores por apoptose (SIEVING;CARUSO, 2011). A genética molecular da RP pode exibir padrão de herança esporádica, autossômica dominante (AD), autossômica recessiva (AR), ligada ao X ou digênica (KENNAN et al, 2005). Avaliações genéticas identificaram mais de 110 genes diferentes, até então, como responsáveis pelo desencadeamento dessas distrofias retinianas (FARRAR et al, 2002). E muitas dessas mutações estão relacionadas com componentes enzimáticos e estruturais do ciclo da fototransdução, incluindo a rodopsina (DRYJA et al, 1990), guanosina monofosfato cíclica (GMPc), fosfodiesterase (BOWES et al., 1990), perifarina (KAJIWARA et al., 1991) e RPE65 (GU et al., 1997). No momento não existe nenhum tratamento efetivo para reverter ou retardar a evolução dessas doenças.

8.1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E OCULARES

Os sintomas visuais da RP surgem principalmente devido à perda de fotorreceptores (bastonetes e cones). A cegueira noturna (nictalopia) é um dos primeiros sintomas. Os pacientes se queixam de desorientação em ambientes de pouca luz ou demora maior de adaptação em condições de baixa luminosidade. Esse sintoma pode se manifestar apenas em estágios mais avançados do comprometimento visual.

A constrição progressiva do campo visual (CV) é outro achado comum. O padrão inicial mais comum é a perda do CV na média periferia (entre 30 e 50 graus excêntricos à fixação), pois é nessa região que a densidade de bastonetes é maior. Os acometidos geralmente só percebem as alterações do campo visual quando ocorre uma constrição do mesmo para aproximadamente 50 graus (GREGORY-EVANS et al, 2012; HARTONG et al, 2006). A AV é afetada de forma variável, podendo ocorrer boa visão por anos, apesar do CV afetado. A maioria dos pacientes se queixa de

alteração na AV devido à progressão da doença. GROVER et al. (1999), em um estudo com 982 pacientes adultos portadores de RP, observaram que 52% apresentavam AV melhor ou igual 20/40 em pelo menos um olho; e 25% AV pior ou igual 20/200 em ambos os olhos (AO). Apenas 5% não tinham percepção luminosa em AO. Pacientes com RP ligada ao X tendem a ter a AV pior, aqueles com RP autossômica dominante normalmente mantêm melhor visão (BERSON et al., 1985).

Os achados oftalmoscópicos clássicos na RP são descritos como uma tríade: atenuação dos vasos sanguíneos retinianos, palidez do disco óptico e pigmentação intrarretinal em padrão de espículas ósseas (PRUETT, 1983).

A Figura 1 ilustra a retinografia de um paciente sem a doença e, comparativamente na Figura 2, imagens de fundo de olho de portador de RP.

Figura 1. Retinografia normal

Figura 2 . Retinografia e autofluorescência de paciente incluído no estudo (olho direito e esquerdo)

A retina pode parecer normal nos primeiros estágios da RP, mesmo que os testes eletrofisiológicos revelem a disfunção dos fotorreceptores. Esse estágio "inicial" pode durar décadas (GREGORY-EVANS; PENNESI; WELEBER, 2012). À medida que a doença avança os vasos retinianos tornam-se cada vez mais atenuados. A anormalidade pigmentar é visível, inicialmente, na média periferia e mais tarde, os acúmulos de pigmentos nos espaços intersticiais que cercam os vasos sanguíneos (espículas ósseas) espalham por todo equador e pela periferia (LI; POSSIN; MILAM, 1995). A mácula é acometida nas doenças moderadas e em estágios avançados, quando a degeneração dos fotorreceptores avança e compromete os cones. Não é incomum o desenvolvimento de membrana epirretiniana e cistos intrarretinianos com acometimento foveal.

8.1.5 SÍNDROMES ASSOCIADAS À RP

No quadro a seguir resumidamente podemos avaliar as variadas síndromes que se associam a esta doença; juntamente com seu padrão genético.

Quadro 1. Síndromes associadas à retinopatia pigmentar

Nome afecção	Manifestações sistêmicas	Manifestações oculares	Genética
S. Bardet-Biedl	Polidactilia, obesidade, hipogonadismo, problemas renais, ideação lenta	Retinopatia pigmentar atípica	AR
S. Laurence-Moon	Paraparesia espástica, obesidade, hipogonadismo, ideação lenta	Retinopatia pigmentar atípica	AR
S. Alstrom	Surdez de percepção, obesidade, DM insulino dependente, distúrbios renais	Retinopatia pigmentar precoce	AR
Atrofia olivo-ponto-cerebelar tipo III	Ataxia e tremores, distúrbios motores e sensitivos	Retinopatia pigmentar atípica (início mais central)	AD
S. Cockayne	Nanismo, envelhecimento prematuro, surdez, atrofia musculoesquelética, distúrbios neurológicos centrais e periféricos	Retinopatia pigmentar moderada; fotofobia, catarata precoce, ceratopatia em faixa, alacrimia	AR
S. Hallervorden-Spatz	Sinais extrapiramidais, distonia, ataxia, hiperrefletividade, espasticidade, demência	Distrofia progressiva da retina, maculopatia em alvo, ERG extinto precocemente	AR
S. Senior-Locken	Insuficiência renal	Retinopatia pigmentar típica precoce ou tardia	AR

8.1.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da RP envolve o estudo clínico do paciente e a confirmação de casos duvidosos por exames complementares, como a eletrorretinografia (ERG) e o estudo molecular do paciente – não praticado com frequência devido à heterogeneidade genética da enfermidade e o alto custo. (HAMMEL, 2006). Além da avaliação do fundo de olho, alguns exames complementares pode contribuir , ajudando inclusive a diferenciar de doenças infecciosas, como a sífilis, p.ex, que pode mimetizar o quadro de RP.

A ERG de campo total é um teste diagnóstico sensível. Nos estágios precoces da RP, mostra diminuição das respostas combinadas e escotópicas dos bastonetes; mais tarde as respostas fotópicas diminuem e é possível que a ERG se torne extinta. A ERG multifocal pode fornecer informações mais específicas. (KANSKI, 2016). No eletrooculograma (EOG) o exame é subnormal, com ausência de elevação pela luz.

A perimetria demonstra inicialmente pequenos escotomas na periferia média que coalescem gradualmente, e pode deteriorar-se com a evolução, restando uma pequena ilha de visão central, que pode, eventualmente, ser extinta.

A tomografia de coerência óptica (OCT) pode avaliar presença de edema macular cistóide (EMC) e membrana epirretiniana (MEC).

A angio-OCT (OCTA) avalia a microvasculatura retiniana e em diversos trabalhos foi encontrado associação entre alteração da camada mais profunda da retina na região macular e perda de função visual central, vista na perimetria. (KOYANAGI, 2018).

A análise genética pode identificar mutações específicas responsáveis pela doença em um determinado paciente e facilitar o aconselhamento genético, incluindo o risco de transmissão à descendência. Pode também ajudar na decisão de fazer suplementação com vitamina A.

8.1.7 TRATAMENTO

8.1.7.1 TERAPIA CELULAR

Sabe-se que a medula óssea do adulto contém uma população de células tronco que pode ser dividida em subpopulações de linhagem positiva (Lin+) e linhagem negativa (Lin-), de acordo com seu potencial para diferenciar e formar elementos do sangue (ACLAND et al., 2001). A subpopulação Lin- contém uma variedade de células progenitoras incluindo aquelas capazes de se tornarem células do endotélio vascular (FRASSON et al., 1999a). Essas células progenitoras endoteliais se mobilizam da medula óssea e respondem a uma variedade de moléculas sinalizadoras e podem atingir sítios de angiogênese na vasculatura periférica isquêmica, no miocárdio ou em áreas de injúria ocular induzida (ASAHARA et al., 1997; BERSON et al., 1993; FRASSON et al., 1999b; GILL et al., 2001). Otani et al. (2002) reportaram que Lin- injetadas diretamente dentro do olho poderiam ativar astrócitos e colaborar no desenvolvimento da angiogênese em ratos no período neonatal ou em ratos adultos com neovascularização induzida por uma injúria. Os autores também relataram que células tronco derivadas da medula óssea (Lin-), quando injetadas intravítreo duas semanas pós-natal, poderiam prevenir completamente a degeneração vascular retiniana, observada em modelos de ratos com degeneração retiniana (tipo rd1 e rd 10). Os autores demonstraram que a camada nuclear interna permaneceu próxima do normal e a camada nuclear externa, que contém os fotorreceptores, estava significativamente preservada com o salvamento das células, contendo predominantemente cones. Na avaliação por ERG, foram notadas respostas presentes nos ratos submetidos ao tratamento e ausência de resposta no grupo controle (OTANI et al., 2004).

Chiou et al. (2005) isolaram e cultivaram células tronco derivadas da medula óssea com potencial de diferenciação. Após duas e quatro semanas de cultura em meios de indução de hepatócitos, adipogênico e condrogênico, foi comprovado que as células tronco se diferenciaram em cartilagem, osso, adipócitos e células hepatócitos-like. Demonstraram que estas células poderiam se diferenciar em células precursoras neurais, e também foi constatada sua plasticidade em se diferenciar em células da retina e linhagens de fotorreceptores, sugerindo seu potencial para o tratamento de degenerações retinianas.

Banin et al. (2006) estudaram a utilização de células tronco embrionárias (ESCs) no tratamento de doenças degenerativas retinianas (DDR) e seu potencial em

se diferenciar em células da retina, bem como sua sobrevivência e integração pós-transplante. Verificaram que as células apresentaram essa capacidade de diferenciação, sem surgimento de teratoma em nenhuma amostra. Minamino et al. (2005) relataram que células tronco derivadas da medula óssea podem se diferenciar em células retinianas e descreveram uma nova opção para a técnica de injeção intravítrea de células tronco, realizando, previamente, uma fotocoagulação à laser na retina. No grupo submetido ao laser, as células tronco sobreviveram mais tempo e também apresentaram maior especificidade para ligação com as células da retina.

Vários estudos em modelos animais sugeriram que células tronco, incluindo as progenitoras da retina (MAcLAREN et al., 2006), as células tronco pluripotentes induzidas (MEYER et al., 2009) e as células tronco mesenquimais têm capacidade de regenerar fotorreceptores perdidos e neurônios da retina, proporcionando melhora visual

No entanto na maioria dos casos ocorre piora progressiva da doença, com consequente comprometimento visual severo e influência direta na qualidade de vida dos indivíduos acometidos e familiares.

9 METODOLOGIA

9.1 Tipo do Estudo

Este estudo é transversal

9.2 Local do Estudo

Para a realização da pesquisa foi utilizado o Serviço Centro de Referência em Oftalmologia, dentro do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, permitindo a realização de procedimentos diagnóstico e terapêuticos.

9.3 População do Estudo

Pacientes com Retinose Pigmentar já diagnosticada e com Tomografia de Coerência óptica de Retina já realizada , com capacidades física e cognitiva para realizar o exame de Campimetria Computadorizada Humphrey. Estudo realizado no período de quinze de maio do ano de 2018 (dois mil e dezoito) à quinze de agosto do ano de 2019 (dois mil e dezenove), que preencherem os critérios de elegibilidade.

9.3.1 Critérios de Exclusão

Pacientes com Retinose Pigmentar já diagnosticada e com Tomografia de Coerência óptica de Retina já realizada, que não possuam capacidades física e cognitiva para realização do exame de Campimetria Computadorizada Humphrey.

9.4 Coleta de Dados

A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UFPR, e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes em estudo (Anexo).

Para obtenção dos dados foi utilizado um questionário o qual continha informações sobre: idade, gênero, raça e cidade de procedência. .Todas estas informações foram coletadas pessoalmente do paciente.

A realização da coleta foi realizada pelos pesquisadores em espaço cedido pelo Centro de Referência em Oftalmologia da UFPR, os dados coletados foram transcritos para a ficha de coleta de dados.

Não foram utilizados dados de prontuários dos pacientes nesta pesquisa. Todos os dados utilizados vieram do questionário criado especialmente para a pesquisa e dos dados coletados a partir do exame de campo visual automatizado

Humphrey realizado pelo paciente no momento da pesquisa. Foi utilizada a estratégia SITA e realizados CV 10-2.

9.5 Riscos e Benefícios

Os riscos envolvidos na pesquisa em relação aos participantes são: invasão de privacidade; discriminação e estigmatização a partir do conteúdo revelado; divulgação de dados confidenciais (p.ex: nome, RG, CPF, endereço e telefone registrados no TCLE) e tomar o tempo do sujeito ao responder o questionário e realizar o exame de campo visual.

A realização do questionário e coleta de dados foram realizados da forma mais rápida e eficaz possível; evitando grande perda de tempo por parte do paciente voluntário. Tais procedimentos foram realizados de forma respeitosa, digna e humanitária, evitando a discriminação e estigmatização do paciente. A coleta de dados foi realizada sempre na presença de ambas as assistentes do estudo, de modo a diminuir a possibilidade de extravio de folhas tanto da coleta de dados, quanto do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; evitando assim quebra de sigilo das informações coletadas.

Sobre os benefícios da pesquisa, o paciente participante foi favorecido com informações gerais sobre sua saúde, com a avaliação do campo visual juntamente com a OCT de retina.

A devolutiva com os resultados da pesquisa e as devidas considerações, foi feita a cada paciente participante, através de folhas impressas.

A devolutiva com os resultados da pesquisa à Instituição, onde esta foi realizada, foi feita através de material digitalizado.

9.6 Agrupamento dos Dados

Os pacientes em estudo foram agrupados em tabelas em que consta a distribuição de informações constantes na ficha de coleta de dados sobre: idade, gênero, grupo étnico.

Os dados foram organizados em uma planilha do Microsoft Excel 2013 e transcritos para o programa de estatística SEstatNet®. A análise estatística foi realizada através do método de regressão linear múltipla.

10 RESULTADOS

Do mês de maio de 2018 à agosto de 2019 foram pesquisados 15 pacientes do Hospital de Clínicas do Paraná que acompanhavam no nosso serviço de oftalmologia e já possuíam diagnóstico de Retinose Pigmentar. Dentre esses 15 pacientes nenhum precisou ser excluído.

A Tabela 1 exhibe as características dos pacientes do estudo. Dos 15 pacientes incluídos na análise estatística, 5 (33,3%) eram homens e 10 (66,7%) eram mulheres. A idade dos pacientes variou entre 29 e 82 anos, tendo uma média de $59,8 \pm 12,69$ anos. Dos 15 pacientes, 3 (20%) eram da raça negra e 12 (80%) da raça branca.

Total
n = 15

Idade (anos)		59,8±12,6
Sexo	Masculino	0,33
	Feminino	0,67
Raça	Branca	0,8
	Negra	0,2

Tabela 1. Características dos pacientes do estudo

Acuidade visual média foi de $0,4 \pm 0,2$ em unidade logMAR. A média de erros falso-positivos no HFA 10-2 foi de $0,92 \pm 1,2$, e a média de erros falso-positivos foi de $2,58 \pm 4,4$. A média de perda de fixação foi de $0,91 \pm 6,2$. O MD médio foi de 8,31 dB.

A espessura da camada externa dos fotorreceptores, camada nuclear interna e nuclear externa e a camada de fibras do nervo (RNFL), foram medidas à 1°, 3°, 5°, 7° e 9° a partir da fóvea. E foi visto que a redução de sensibilidade central se associou a uma espessura mais fina na camada de fotorreceptores.

Todos os parâmetros da espessura da retina, exceto o RNFL se correlacionaram significativamente com a sensibilidade. A camada nuclear interna por outro lado teve correlação negativa com a sensibilidade do campo visual, apesar de os valores terem sido pouco significativos. Entre todos os parâmetros a correlação mais forte com a sensibilidade foi com a espessura da camada externa de fotorreceptores ($mR^2 = 0.525$, $P < 0.001$), seguida pelo produto desta camada com a nuclear externa ($mR^2 = 0.420$, $P < 0.001$), e pela nuclear externa ($mR^2 = 0.416$, $P < 0.001$), e por fim a camada nuclear interna ($mR^2 = 0.014$, $P = 0.044$). A RNFL não foi correlacionada com a sensibilidade ($mR^2 = 0.005$, $P = 0.331$).

11 DISCUSSÃO

A RP é doença que abrange diversas desordens hereditárias e afeta difusamente os fotorreceptores e o EPR. Apresenta, na maioria dos casos, progressão

lenta até resultar, nos estágios mais avançados, em redução global ou perda da visão. No entanto, determinadas formas podem causar perda dos cones, e já inicialmente, comprometer a AV central.

Apesar de não haver um tratamento completamente eficaz para a RP, um diagnóstico precoce pode gerar um melhor acompanhamento e conseqüentemente uma melhora na qualidade de vida do paciente.

Rangaswamy et al. (2010) examinaram quando esse modelo linear pode ser aplicado, entre a relação dos fotorreceptores e a sensibilidade nos pacientes com RP usando os achados do OCT e do HFA 30-2. Eles verificaram que a espessura da camada de fotorreceptores decresce linearmente com a redução da sensibilidade retiniana. Eles também mostraram que o produto da espessura da camada externa de fotorreceptores e da camada nuclear externa foi levemente melhor correlacionado com a perda de sensibilidade do que se analisado apenas a espessura da camada externa dos fotorreceptores sozinha. Foi sugerido que essa relação é possivelmente porque a espessura da camada nuclear externa representa o número de fotorreceptores e a camada externa de fotorreceptores representa a captação de energia do fotorreceptor. Dessa forma, o produto destes seria um índice melhor da absorção de energia do que eles sozinhos.

SON (2019) também descreveu relação entre VFI e acuidade visual que pioraram progressivamente com o aumento da idade e da duração da doença. Estas variáveis também foram significativamente correlacionadas com a espessura da camada elipsoide, da fóvea central e volume macular em uma área central de 1mm. Alguns estudos e relatos demonstraram a viabilidade clínica na administração intravítrea de ABMSC em pacientes com retinopatias degenerativas avançadas (JOHNSON et al., 2010; JONAS et al., 2008, 2010).

Até o presente momento não há um tratamento definitivo e nem cura para tal enfermidade. A terapia celular com o uso de células tronco tem sido indicada para o tratamento das diversas DDRs (PELLEGRINI; De LUCA; ARSENIJEVIC, 2007; TIBBETTS et al., 2012). O olho, pelas suas características anatômicas e pela barreira hematorretiniana existente, apresenta vantagens na utilização da terapia celular em comparação com outros órgãos (MEAD et al., 2015; TIBBETTS et al., 2012).

Park et al. (2017) afirmam que os distúrbios da retina, frequentemente, envolvem a disfunção de mais de um tipo de célula e que os circuitos neuronais dentro

da retina podem estar permanentemente alterados por essa disfunção crônica. Por isso, acreditam que os efeitos tróficos na retina danificada podem representar uma abordagem mais viável para o tratamento da disfunção retiniana do que a substituição direta de células danificadas. Dessa forma, a terapia celular não seria específica e poderia ser mais amplamente aplicada nas diferentes apresentações das doenças retinianas.

12 CONCLUSÃO

Quanto mais soubermos sobre essa desordem, maiores serão as chances de diagnóstico precoce e com isso um maior número de pacientes poderá ser beneficiado com opções terapêuticas enquanto ainda possui uma acuidade visual significativamente boa.

A comparação da função visual com a espessura das camadas da retina medidas pelo OCT pode se provar útil, para identificar pacientes que se beneficiariam mais na inclusão de futuros testes clínicos, como os de terapia gênica. Os pacientes com campos visuais razoáveis e com espessura da camada externa da retina normal podem ser candidatos melhores para as terapias; enquanto pacientes com afinamento

das camadas externa e interna da retina, mostardas no OCT, seriam menos beneficiados de intervenções terapêuticas

13 REFERÊNCIAS

1. ACLAND, G. M. et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet*, v. 28, n. 1, p. 92-95, 2001.
2. APUSHKIN, Marsha A. et al. Retinal thickness and visual thresholds measured in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*, v. 27, n. 3, p. 349-357, 2007
3. ASAHARA, T. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, v. 275, p. 964-967, 1997
4. BANIN, E. et al. Retinal incorporation and differentiation of neural precursors derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells*, v. 24, n. 2, p. 246-257, 2006.

5. BERSON, E. L. et al. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol.*, v. 99, n. 3, p. 240-251, 1985.
6. BIRCH, David G. et al. Rates of Decline in fdOCT Defined Regions of the Visual Field in Patients with RPGR-mediated X-Linked Retinitis Pigmentosa (XLRP). **Ophthalmology**, v. 122, n. 4, p. 833, 2015
7. BOWES, C. et al. Retinal degeneration in the rd mouse is caused by a defect in the beta subunit of rod cGMP-phosphodiesterase. *Nature*, v. 347, p. 677-680.
8. BUNKER, Clareann H. et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. **American journal of ophthalmology**, v. 97, n. 3, p. 357-365, 1984.
9. CHIOU, S. H. et al. A novel in vitro retinal differentiation model by co-culturing adult human bone marrow stem cells with retinal pigmented epithelium cells. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 326, n. 3, p. 578-585, 2005
10. DRYJA, Thaddeus P. et al. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. **Nature**, v. 343, n. 6256, p. 364-366, 1990.
11. FARRAR, G. Jane; KENNA, Paul F.; HUMPHRIES, Peter. On the genetics of retinitis pigmentosa and on mutation-independent approaches to therapeutic intervention. **The EMBO journal**, v. 21, n. 5, p. 857-864, 2002.
12. FRASSON, M. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces histologic and functional protection of rod photoreceptors in the rd/rd mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 40, n. 11, p. 2724-2734, 1999b.
13. FUJIWARA, Kohta et al. Assessment of Central Visual Function in Patients with Retinitis Pigmentosa. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2018.
14. WELEBER, Richard; GREGORY-EVANS, Kevin. Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: **Volume 1: Basic Science, Inherited Retinal Disease, and Tumors**. Elsevier Inc., 2005. p. 395-498.
15. HAMEL C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:40.

16. HECKENLIVELY, J. et al. Retinitis pigmentosa in the Navajo. **Metabolic and pediatric ophthalmology**, v. 5, n. 3-4, p. 201-206, 1981.
17. IJIMA, Hiroyuki. Visual loss and perimetric sensitivity in eyes with retinitis pigmentosa. **Japanese journal of ophthalmology**, v. 57, n. 6, p. 563-567, 2013.
18. JOHNSON, T. V. et al. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, v. 51, p. 2051-2059, 2010.
19. KANSKI, Jack J.; BOWLING, Brad. *Oftalmologia clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders. 2016.
20. KAYSER, Samantha et al. Reduced central retinal artery blood flow is related to impaired central visual function in retinitis pigmentosa patients. **Current eye research**, v. 42, n. 11, p. 1503-1510, 2017.
21. KENNAN, Avril; AHERNE, Aileen; HUMPHRIES, Pete. Light in retinitis pigmentosa. **TRENDS in Genetics**, v. 21, n. 2, p. 103-110, 2005.
22. KIMBERLING, William J. et al. Frequency of Usher syndrome in two pediatric populations: Implications for genetic screening of deaf and hard of hearing children. **Genetics in Medicine**, v. 12, n. 8, p. 512-516, 2010.
23. KOYANAGI, Yoshito et al. Optical coherence tomography angiography of the macular microvasculature changes in retinitis pigmentosa. **Acta ophthalmologica**, v. 96, n. 1, p. e59-e67, 2018.
24. MACLAREN, R. E. et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature*, v. 444, p. 203-207, 2006.
25. MARMOR, MF, AGUIRRE G, ARDEN G. Retinitis pigmentosa: a symposium on terminology and methods of examinations. *Ophthalmology*. 2003; 90: 126-31.
26. MEYER, J. S. et al. Modeling early retinal development with human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 106, n. 39, p. 16698-16703, 2009.
27. MINAMINO, K. et al. Long-term survival of bone marrow-derived retinal nerve cells in the retina. *Neuroreport*, v. 16, n. 12, p. 1255-1259, 2005.

28. MURAKAMI, Yusuke et al. Relations among foveal blood flow, retinal-choroidal structure, and visual function in retinitis pigmentosa. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 59, n. 2, p. 1134-1143, 2018.
29. OTANI, A. et al. Bone marrow-derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or inhibit retinal angiogenesis. *Nat Med*, v. 8, p. 1004-1010, 2002.
30. OTANI, A. et al. Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells. *J Clin Invest*, v. 114, p. 765-774, 2004.
31. RANGASWAMY, Nalini V. et al. A comparison of visual field sensitivity to photoreceptor thickness in retinitis pigmentosa. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 51, n. 8, p. 4213-4219, 2010.
32. SAYO, Akira et al. Longitudinal study of visual field changes determined by humphrey field analyzer 10-2 in patients with retinitis pigmentosa. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2017.
33. SAYO, Akira et al. Significant relationship of visual field sensitivity in central 10 to thickness of retinal layers in retinitis pigmentosa. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 59, n. 8, p. 3469-3475, 2018.
34. SHINTANI, Kelly; SHECHTMAN, Diana L.; GURWOOD, Andrew S. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. **Optometry-Journal of the American Optometric Association**, v. 80, n. 7, p. 384-401, 2009.
35. SIEVING, PA; CARUSO, RC. Retinose pigmentar e desordens relacionadas in: YANOFF, M; DUNKER, JS. **Oftalmologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 550-559
36. SMITH AJ, Bainbridge JW, Ali RR. Prospects for retinal gene replacement therapy. **Trends Genet**. 2009;25(4):156-165.
37. SON, Gisung et al. Correlation between visual function and structural characteristics of the macula in advanced retinitis
38. TAYAH, David et al. Retinose pigmentar. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 29, n. 2, 2004.pigmentosa. **Ophthalmologica**, v. 242, n. 1, p. 22-30, 2019.

39. UEDA-CONSOLVO, Tomoko et al. The association between cone density and visual function in the macula of patients with retinitis pigmentosa. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 257, n. 9, p. 1841-1846, 2019.
40. VILELA, M.A.P.; PUTZ, C.;DANTAS, A.M. Retina clínica: texto e atlas. Rio de Janeiro: **Cultura Médica**, 2016.

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PARA REALIZAÇÃO DE: PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO DE RETINOSE PIGMENTAR

Por este instrumento eu, _____,
Reg.HC nº: _____ (nº. carteirinha HC) ou meu responsável legal, o
(a) Sr.(a) _____ RG nº.: _____, **declaro estar ciente que:**

- Estou sendo atendido no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que é um hospital de ensino, onde recebo cuidados, tanto de médicos (professores, funcionários ou residentes), equipe de enfermagem, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, farmacêuticos, fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais, quanto de estudantes estagiários destas profissões da área de saúde, por estes supervisionados.

- Que as informações a respeito do meu atendimento, podem vir a ser usadas para trabalhos de ensino e pesquisa em saúde, desde que respeitadas as normas vigentes no país, para este uso.
- Este procedimento ou internamento clínico tem os seguintes possíveis riscos e/ou complicações: cansaço/estresse durante realização do exame de campo visual computadorizado. Risco de quebra de sigilo.
- procedimento ou internamento clínico será realizado pelo Serviço de: OFTALMOLOGIA
- Não sou obrigado a realizar o procedimento clínico.

Declaro que me comprometo a respeitar integralmente todas as orientações e/ou instruções fornecidas pela equipe médica para o meu atendimento.

Autorizo ainda a equipe médica e equipe de apoio a tomar todas as medidas necessárias para a minha recuperação, caso precise solucionar situações surgidas durante a realização do procedimento/ internamento clínico.

Declaro, ainda, que li ou me foi lido todo o conteúdo do presente instrumento, o compreendi e que me foram respondidas de forma esclarecedora pelo médico, todas as perguntas que fiz a respeito do procedimento/internamento clínico a que vou me submeter.

Sendo assim, expresso meu pleno, livre e esclarecido consentimento, para a sua realização no HC-UFPR.

Ass. do paciente ou responsável legal

Ass., CRM e carimbo do medico assistente.

Ass. e RG de testemunha da solicitação do termo

Curitiba, __ de _____ de ____.

Pesquisador orientador: Dr. Kenzo Hokazono

Retinólogo clínico e cirúrgico

E-mail: kenzo_hokazono@gmail.com

Assistente:

APÊNDICE A

FICHA DE COLETA DE DADOS

Anamnese:

1. IDADE: _____ 2. SEXO: () M () F

3. GRUPO ÉTNICO/RAÇA:

4. ACUIDADE VISUAL

OD:

OE:

