



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

**LORRANA DE SOUZA AZEVEDO**

**CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E  
IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE  
PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR  
DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ**

Belém – PA

2024

**LORRANA DE SOUZA AZEVEDO**

**CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E  
IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE  
PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR  
DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para  
a obtenção do grau de Bacharel em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza.

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Antônio  
Marques Rosa.

Belém – PA

2024

**LORRANA DE SOUZA AZEVEDO**

**CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E  
IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE  
PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR  
DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Givago da Silva Souza (UFPA)  
Orientador

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alexandre Antônio Marques Rosa (UFPA)  
Co-orientador

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Gabriel Izan Santos Botelho (UFPA)  
Membro interno

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Paula Renata Caluff Tozzatti (UFPA)  
Membro interno

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

Às memórias de Antônio Souza e Sônia Cardoso, embora não estejam fisicamente presentes, sei que suas inspirações e bênçãos guiam-me de forma constante.

À Socorro Cardoso e Givago Souza, por toda colaboração e paciência.

À Deus, pela coragem para questionar a realidade e pela criação de novas oportunidades.

## AGRADECIMENTOS

Há muito o que falar sobre os anos passados ao longo de um ciclo. É fascinante experimentar a continuidade da própria identidade desde o início dessa jornada, mas ao mesmo tempo, perceber uma transformação significativa por meio das experiências, encontros e desafios enfrentados durante o percurso acadêmico. Apesar das mudanças, a essência dos grandes objetivos persiste. Concluir essa fase desperta um sentimento palpável de gratidão, envolto na expectativa entusiástica em relação ao que o futuro reserva.

Diversas pessoas marcaram essa trajetória e a todas elas dedico o meu eterno agradecimento. Ao meu orientador, Professor Doutor Givago da Silva Souza, por expressar uma sensibilidade tão enriquecedora e me permitir crescer como pesquisadora no Laboratório de Neurologia Tropical. Aos Doutores Alexandre Rosa e Edmundo Frota, agradeço pelo apoio contínuo e orientação desde o início, tornando o projeto possível. Ao Doutor Gabriel Botelho, pelas suas considerações perspicazes e a ajuda ao longo desses anos. A todos que fizeram parte da equipe do Laboratório em diferentes momentos e da construção desse projeto, deixando sua marca em minha jornada.

Agradeço também à minha família, que a todo o momento me apoiou e fez muito além do possível para que eu pudesse alcançar meus objetivos. À minha mãe, Socorro Cardoso, por acreditar nos meus sonhos e por compartilhar tantos outros comigo. Mãe, você é exemplo de mulher, sou eternamente grata por você não medir esforços para me fazer feliz. Às minhas inestimáveis amigas, que me mostraram como somos capazes de cultivar a cumplicidade e a lealdade.

Agradeço aos integrantes da banca, por terem se disponibilizado para o enriquecimento deste trabalho, com suas considerações indispensáveis e fundamentais, acrescentando em minha formação um pedaço de suas histórias como verdadeiras referências em suas respectivas áreas.

Agradeço a todos os pacientes que participaram da pesquisa, cuja coragem e colaboração foram fundamentais para o desenvolvimento deste estudo. Agradeço sinceramente a todos aqueles que, mesmo enfrentando desafios visuais, participaram dos exames e

contribuíram significativamente para o avanço do conhecimento. Seus esforços e generosidade são uma inspiração que enriqueceu este percurso acadêmico.

À medida que este curso se aproxima do fim, anseio por carregar comigo não apenas os conhecimentos adquiridos, mas principalmente as vivências que moldaram a pessoa e a futura médica que agora sou. Cada obstáculo e desafio contribuíram significativamente para meu amadurecimento, enquanto cada momento de alegria tornou-se uma fonte de inspiração para as jornadas que aguardam a alguns passos adiante. Desejo manter sempre a coragem diante das adversidades e encontrar inesgotável inspiração para seguir um caminho justo e transformador.

Por isso, por amor de Cristo, regozijo-me nas fraquezas, nos insultos, nas necessidades, nas perseguições, nas angústias. Pois, quando sou fraco, é que sou forte.

2Coríntios 12:10

## RESUMO

**Introdução:** Dentre as distrofias hereditárias da retina, a retinose pigmentar (RP) é a mais comum. A avaliação da retina do paciente com RP pode ser realizada através de diversas ferramentas diagnósticas, incluindo a tomografia de coerência óptica, eletrorretinograma de campo completo e eletrorretinograma de campo total. **Objetivo:** Avaliar a associação entre genes relacionados com perda visual e a caracterização funcional e morfológica de pacientes com retinose pigmentar em uma clínica particular de referência no Estado do Pará. **Materiais e Métodos:** Foram recrutados 20 pacientes com hipótese diagnóstica de retinose pigmentar, que foram submetidos aos exames de análise genética, eletrorretinograma de campo completo, eletrorretinograma de campo total e tomografia de coerência óptica. A avaliação da associação entre a expressão de genes patogênicos com os resultados dos testes eletrofisiológicos e de imagem da retina foi realizada usando a análise de discriminantes lineares. **Resultados:** Foi observado que quando usadas as características do ERG escotópico e do OCT não houve sobreposição das elipses que delimitam os dados oriundos de participantes que expressam genes patogênicos e dos participantes que não expressam genes patogênicos. Foi observado que havia sobreposição entre as elipses que delimitavam os dados de cada grupo de pacientes com os exames de ERG fotópico e do mfERG. **Discussão:** Métodos eletrofisiológicos e de imagem da retina podem ter importância clínica para avaliar e monitorar a função retiniana central residual e os pequenos campos visuais centrais restantes em pacientes com retinose pigmentar. **Conclusão:** O presente estudo proporcionou uma análise aprofundada da retinose pigmentar em pacientes do Estado do Pará, destacando a importância da investigação genética, dos exames eletrofisiológicos e de imagem da retina na compreensão e diagnóstico desta doença oftalmológica.

**Palavras-chave:** Doenças oftalmológicas. Distrofias hereditárias da retina. Retinose pigmentar (RP). Genes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Among the hereditary retinal dystrophies, retinitis pigmentosa (RP) is the most common. Evaluation of the retina of patients with RP can be carried out using various diagnostic tools, including optical coherence tomography, full-field electroretinogram and total-field electroretinogram. **Objective:** To evaluate the association between genes related to visual loss and the functional and morphological characterization of patients with retinitis pigmentosa at a private referral clinic in the state of Pará. **Materials and Methods:** We recruited 20 patients with a diagnosis of retinitis pigmentosa, who underwent genetic analysis, full-field electroretinogram, full-field electroretinogram and optical coherence tomography. The association between the expression of pathogenic genes and the results of electrophysiological and retinal imaging tests was assessed using linear discriminant analysis. **Results:** When the scotopic ERG and OCT characteristics were used, there was no overlap between the ellipses delimiting the data from participants expressing pathogenic genes and participants not expressing pathogenic genes. It was observed that there was overlap between the ellipses delimiting the data from each group of patients with the photopic ERG and mfERG exams. **Discussion:** Electrophysiological and retinal imaging methods may be of clinical importance for assessing and monitoring residual central retinal function and the remaining small central visual fields in patients with retinitis pigmentosa. **Conclusion:** This study provided an in-depth analysis of retinitis pigmentosa in patients from the state of Pará, highlighting the importance of genetic research, electrophysiological tests and retinal imaging in understanding and diagnosing this eye disease.

**Keywords:** Ophthalmic diseases. Hereditary retinal dystrophies. Retinitis pigmentosa (RP). Genes.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Genes mais frequentes associados à retinite pigmentosa em diferentes países.....	16
Tabela 2 - Classificação da síndrome de Usher com base nos 3 (três) subtipos clínicos descritos na literatura.....	28
Tabela 3 - Descrição dos genes envolvidos nos diferentes subtipos da síndrome de Usher de acordo com o banco de dados Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).....	28
Tabela 4 - Lista de genes avaliados no teste genético.....	35
Tabela 5 - Características demográficas da amostra.....	42
Tabela 6 - Distribuição dos genes identificados.....	44
Tabela 7 - Caracterização dos genes e variantes associadas a perdas visuais identificadas na amostra.....	46
Tabela 8 - Resumo dos resultados de eletrorretinografia e tomografia de coerência óptica dos pacientes estudados.....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS

DHR - Distrofias hereditárias da retina

ERG - Eletrorretinografia

ffERG - *Full-field electroretinograph*

IMT - Instituto de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará

mfERG - *Multifocal electroretinography*

OCT - *Optical Coherence Tomography*

OMIM - *Online Mendelian Inheritance in Man*

RP – Retinose pigmentar

SICEV - Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFPA – Universidade Federal do Pará

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Retinografia de um paciente (RP 16) representativo da amostra evidenciando palidez temporal, vasos com estreitamento, atrofia do epitélio pigmentar da retina e presenças de espículas no equador, compatíveis com RP.....21
- Figura 2 - Apresentação clínica de um paciente (RP 12) representativo da amostra sob avaliação dos diferentes exames realizados.....56
- Figura 3 - Apresentação clínica de um paciente (RP 20) representativo da amostra sob avaliação dos diferentes exames realizados.....58
- Figura 4 - Espaço de discriminantes lineares para avaliar a associação entre a expressão de genes patogênicos relacionados a perdas visuais e os resultados eletrofisiológicos do ERG escotópico (A), ERG fotópico (B), mfERG (C) e estruturais do OCT (D).....63
- .

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Frequência dos genes na amostra estudada.....	45
Gráfico 2 - Frequência dos genes quanto às variantes.....	50
Gráfico 3 - Frequência das síndromes apresentadas pelos demais genes.....	51
Gráfico 4 - Frequência das variantes quanto à patogênese.....	52
Gráfico 5 - (A) Frequência das variantes dos genes patogênicos mais frequentes. (B) Frequência das variantes dos genes provavelmente patogênicos mais frequentes. (C) Frequência das variantes dos genes incertos mais frequentes.....	53
Gráfico 6 - Frequência das mutações na amostra quanto à patogênese.....	54
Gráfico 7 - (A) Frequência das mutações na amostra – <i>USH2A</i> . (B) Frequência das mutações na amostra – <i>EYS</i> . (C) Frequência das mutações na amostra – <i>MYO7A</i> . (D) Frequência das mutações na amostra – <i>RPE65</i> . (E) Frequência das mutações na amostra – <i>ADGRVI</i> . (F) Frequência das mutações na amostra – <i>CDH23</i> .....	54
Gráfico 8 - Descrição das variantes quanto a patogênese.....	55

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1 PROBLEMA.....	18
1.2 JUSTIFICATIVA.....	18
1.3 HIPÓTESES.....	18
1.4 OBJETIVOS.....	19
<b>1.4.1 Objetivo geral.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>19</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>20</b>
2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS DA RETINOSE PIGMENTAR.....	20
2.2 DIAGNÓSTICO DA RETINOSE PIGMENTAR.....	22
2.3 RETINOSE PIGMENTAR E ELETORRETINOGRAFIA.....	23
2.4 RETINOSE PIGMENTAR E TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA.....	24
2.5 RETINOSE PIGMENTAR E TESTE GENÉTICO.....	24
2.6 RETINOSE PIGMENTAR ASSOCIADA À FATORES GENÉTICOS.....	26
<b>2.6.1 Gene USH2A.....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.2 Gene MYO7A.....</b>	<b>29</b>
<b>2.6.3 Gene ADGRV1.....</b>	<b>30</b>
<b>2.6.4 Gene EYS.....</b>	<b>30</b>
<b>2.6.5 Gene CDH23.....</b>	<b>31</b>
<b>2.6.6 Gene RPE65.....</b>	<b>32</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>33</b>
3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	33
3.2 SUJEITOS.....	33
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	33
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	33
3.5 DESENHO DO ESTUDO.....	34
3.6 PROCEDIMENTO DE ESTUDO.....	34
3.7 INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DE GENES ENVOLVIDOS COM PERDAS VISUAIS.....	34
3.8 ELETORRETINOGRAMA DE CAMPO TOTAL (ffERG).....	39
3.9 ELETORRETINOGRAMA MULTIFOCAL (mfERG).....	39
3.10 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (OCT).....	40

3.11 RETINOGRAFIA.....	40
3.12 ANÁLISE DE DADOS.....	41
3.13 RISCOS E BENEFÍCIOS.....	41
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
4.1 ANÁLISE DO PERFIL DEMOGRÁFICO DOS PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR.....	42
4.2 CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA DA AMOSTRA.....	43
4.3 IDENTIFICAÇÃO ALÉLICA.....	49
4.4 IDENTIFICAÇÃO DAS VARIANTES PATOGÊNICAS.....	51
4.5 CARACTERIZAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA E ESTRUTURAL DA RETINA DOS PACIENTES COM DIFERENTES GENÓTIPOS.....	55
4.6 AVALIAÇÃO DOS GENÓTIPOS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR E OS RESULTADOS ELETROFISIOLÓGICOS E DE ESPESSURA DA RETINA.....	62
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>78</b>
<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>79</b>
<b>APÊNDICE C.....</b>	<b>80</b>
<b>APÊNDICE D.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO A.....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO B.....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO C.....</b>	<b>87</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Dentro do contexto dos estudos genéticos, as distrofias hereditárias são compreendidas como um grupo de doenças que são causadas por mutações genéticas que afetam o funcionamento de órgãos ou tecidos específicos. Elas podem afetar qualquer órgão ou tecido do corpo, incluindo os olhos (Brasil, 2021).

Quanto as distrofias hereditárias da retina, a literatura científica as caracteriza como um grupo de doenças que causam a degeneração progressiva da retina, a camada de tecido fotossensível no fundo do olho, sendo ela responsável por converter a luz em sinais elétricos que são enviados ao cérebro – para o contexto desse estudo iremos abordar sobre a retinose pigmentar (RP) (Dias *et al.* 2022).

A RP é um grupo de doenças hereditárias que causam a degeneração progressiva da retina, a camada de tecido fotossensível no fundo do olho. A RP é a causa mais comum de cegueira hereditária, afetando cerca de 1 em cada 4.000 pessoas no mundo, provocando a degeneração das células fotorreceptoras da retina, que são responsáveis por captar a luz, à medida que as células fotorreceptoras se degeneram, a visão diminui gradualmente (Dias *et al.* 2022).

Embora a incidência e prevalência em diferentes países sejam semelhantes, a literatura mostra que os genes patogênicos mais frequentes associados à RP diferem entre países e talvez dentro do mesmo país. A Tabela 1 mostra os genes relacionados à RP mais frequentes em diferentes países do mundo.

Tabela 1 - Genes mais frequentes associados à retinite pigmentosa em diferentes países.

Referência	País	Genes
Kim <i>et al.</i> , 2021.	Coréia do Sul	<i>EYS, USH2A e PDE6B</i>
Kocaaga <i>et al.</i> , 2023	Turquia	<i>USH2A, RPGR, EYS, ABCA4, RPE65</i>
Sather <i>et al.</i> , 2023	Estados Unidos da América	<i>RPGR, USH2A, MYO7A, RP1, EYS, PRPH2, BBS1, PDE6B, VPS13B</i>

Schlottmann <i>et al.</i> , 2023	Argentina	<i>USH2A, RPGR, ABCA4</i>
Costa <i>et al.</i> , 2017	Brasil	<i>USH2A, BBS9, PCDH15, GPR98, CEP290, BBS12, USH1C, MKKS</i>
Villafuerte-de la Cruz <i>et al.</i> , 2024	México	<i>USH2A, RPGR, SAG</i>
Colombo <i>et al.</i> , 2021	Itália	<i>USH2A, EYS, MYO7A</i>
Cortinhal <i>et al.</i> , 2023	Portugal	<i>USH2A, MYO7A, BBS1, BBS10</i>
Conti <i>et al.</i> , 2023	Suíça	<i>NR2E3, EYS, USH2A, RPGR, RP2</i>

---

Fonte: Elaborado pela autora.

Assim como existem diferenças na prevalência dos genes que causam a RP em diferentes países, também existe a possibilidade em países grandes como o Brasil, porque as populações das diferentes regiões geográficas do Brasil foram misturadas em diferentes proporções étnicas, o que pode ter levado a diferentes perfis genéticos em relação à retinite pigmentosa. Até o momento, existe uma descrição anterior listando os genes mais comuns para 16 casos de retinite pigmentosa em brasileiros que vivem no sudeste do país, região de maior desenvolvimento econômico (Costa et al., 2017). A região Amazônica, por sua vez, historicamente carece de recursos diagnósticos para diversas doenças, inclusive a RP, contribuindo para o subdiagnóstico da doença.

No Brasil, a RP é a segunda principal causa de cegueira hereditária (Brasil, 2021). No Estado do Pará, existem poucos estudos sobre a RP na região, porém com destaque para as pesquisas realizadas recentemente, em 2019, pelo Instituto de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (IMT/UFPa) com a avaliação de 100 pacientes com RP no Estado (Lima, 2010).

Considerando a diversidade genética e epidemiológica que caracteriza a população paraense, esta pesquisa visa preencher lacunas na compreensão da RP em um contexto regional. Ao fazer isso, busca-se integrar os conhecimentos conceituais sobre a RP com as particularidades observadas em pacientes do Estado do Pará, reconhecendo a importância de abordagens personalizadas e centradas no paciente para a gestão eficaz dessa condição oftalmológica. A análise dos dados obtidos pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficientes, promovendo, assim, uma abordagem mais precisa e personalizada para os pacientes afetados pela RP na região amazônica.

### 1.1 PROBLEMA

Avaliar a associação entre as caracterizações eletrofisiológicas, morfológicas e genéticas dos pacientes com retinose pigmentar.

### 1.2 JUSTIFICATIVA

Identificar as variantes patogênicas causadoras das formas de RP é importante para melhor compreensão das bases genéticas da doença. Além de permitir um aconselhamento mais preciso, direciona o planejamento familiar e os futuros tratamentos relacionados aos genes. Como forma de melhorar as perspectivas futuras para estudo da RP na população brasileira, a análise e a correlação genotípica e fenotípica podem permitir a associação entre as variações, à gênese da doença e a gravidade. Dessa forma, os bancos de dados podem ser aprimorados por meio da inclusão de mais resultados, permitindo, assim, melhora na taxa de detecção das variações patogênicas. A caracterização morfológica e funcional da RP também permite uma descrição completa e eficiente dos pacientes, possibilitando um prognóstico mais específico para cada indivíduo.

### 1.3 HIPÓTESES

a) Hipótese nula – H<sub>0</sub>:

Não há associação entre as caracterizações eletrofisiológicas, morfológicas e genéticas em uma série de casos de pacientes com retinose pigmentar em uma clínica particular de referência no Estado do Pará.

b) Hipótese alternativa – H1:

Há associação entre as caracterizações eletrofisiológicas, morfológicas e genéticas em uma série de casos de pacientes com retinose pigmentar em uma clínica particular de referência no Estado do Pará.

## 1.4 OBJETIVOS

### 1.4.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre genes relacionados com perda visual e a caracterização funcional e morfológica de pacientes com retinose pigmentar em uma clínica particular de referência no Estado do Pará.

### 1.4.2 Objetivos específicos

- Identificar a expressão de genes relacionados com perdas visuais em pacientes com retinose pigmentar na região amazônica;
- Avaliar o Eletrorretinograma de Campo Total e Multifocal em pacientes com retinose pigmentar;
- Avaliar a morfologia da retina central e do nervo óptico de pacientes com retinose pigmentar por meio dos exames de Tomografia de Coerência Óptica e da Retinografia;
- Investigar a relação entre as características estruturais e funcionais da retina com os genes responsáveis pelas perdas visuais observadas nos pacientes.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS DA RETINOSE PIGMENTAR

As distrofias hereditárias da retina são um largo grupo heterogêneo, clinicamente e geneticamente, de doenças que levam à perda visual e que podem frequentemente evoluir para cegueira. Este grupo de doenças podem ser sindrômicas ou não sindrômicas (Liew; Michaelides; Bunce, 2014; Hohman, 2017).

É válido ressaltar que as distrofias podem ser classificadas como estacionária e progressiva. O grupo de doenças estacionárias (distrofias de cone e bastonete) é congênito ou de início na infância e dão origem a uma disfunção predominantemente de cone ou bastonete. Enquanto a distrofia progressiva de cone, distrofia tipo cone-bastonete e distrofia bastonete-cone são geralmente de evolução tardia (Michaelides *et al.*, 2006; Aboshiha *et al.*, 2016).

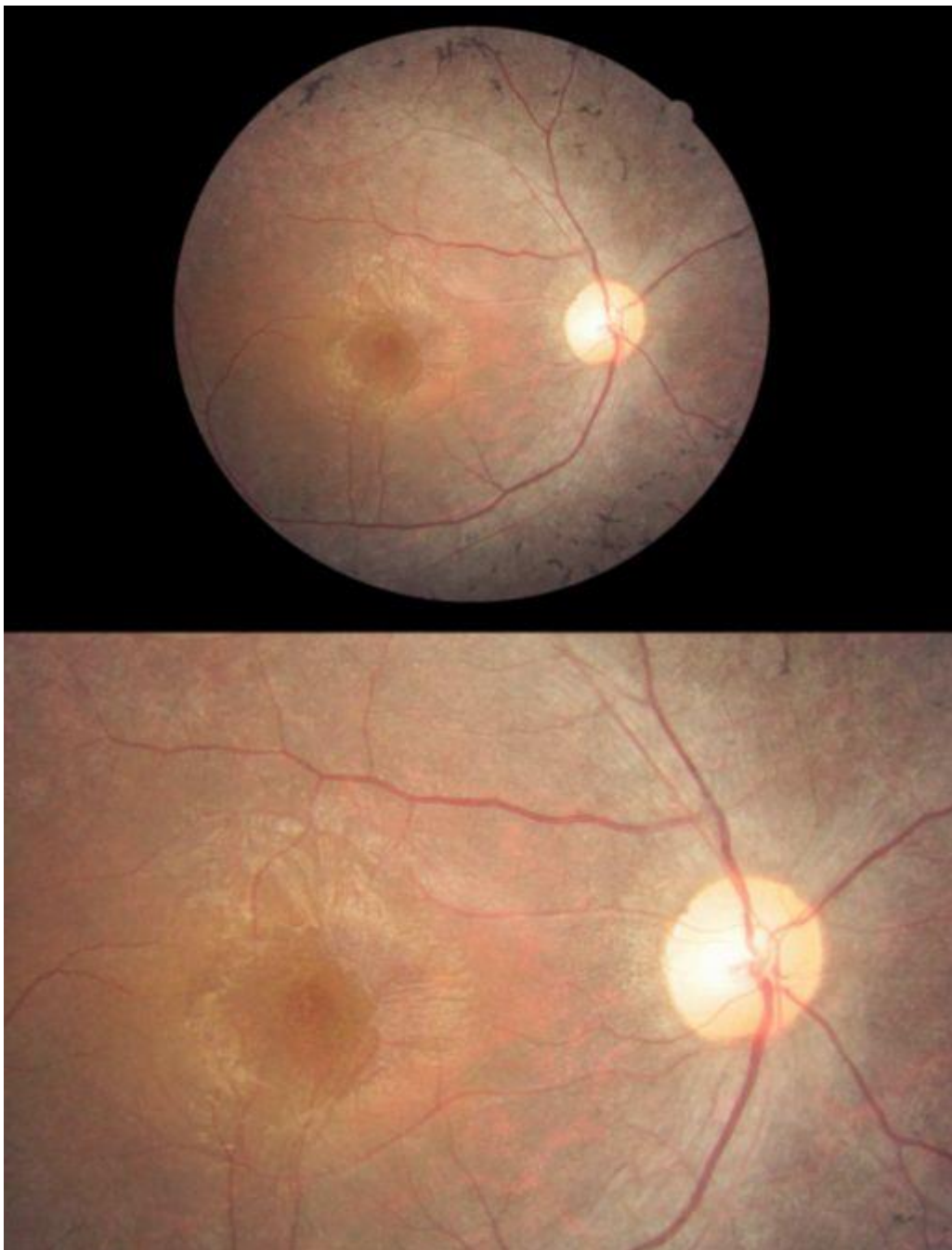
Dentre as distrofias hereditárias da retina, a retinose pigmentar é a mais comum. Estima-se que uma a cada 4.000 pessoas têm o diagnóstico de RP no mundo (Verbakel *et al.*, 2018; Hanany *et al.*, 2020), com prevalência de 0,02% em indivíduos americanos sendo, destes casos, 20% autossômicos dominantes, 70% autossômicos recessivos e 10% ligados ao cromossomo X (Tayah *et al.*, 2004). No Japão, as taxas de diagnóstico genético relatadas de retinite pigmentosa nos últimos anos tem variado, sendo 36,6% em 2014 e 29,6% em 2018 (Oishi *et al.*, 2014; Koyanagi *et al.*, 2018).

A RP é caracterizada pela perda gradual dos bastonetes, seguido da perda de fotorreceptores cones (Hartong; Berson; Dryja, 2006). Essa degeneração progressiva da retina pode apresentar, clinicamente, perda do campo visual, nictalopia e diminuição da acuidade visual (Granse; Ponjavic; Andréason, 2004). A acuidade visual pode se tornar estável até estágios mais tardios da doença (Fishman, 1978; Holopigian *et al.*, 1996). Depois de uma determinada faixa etária crítica, ocorre contração dos campos visuais cinéticos (Massof *et al.*, 1990), entretanto, a taxa anual de declínio varia entre 5% a 20%, dependendo do genótipo da RP (Massof; Finkelstein, 1981; Berson *et al.*, 1985; Grover *et al.*, 1997; Grover *et al.*, 1998).

Espículas ósseas, atenuação vascular na retina e a palidez do disco óptico são os três sinais mais característicos observados na fundoscopia ocular (Verbakel *et al.*, 2018; Schuerch *et al.*, 2016). A Figura 1 representa a retinografia de um paciente (RP 16) representativo da amostra evidenciando palidez temporal, vasos com estreitamento, atrofia do epitélio pigmentar

da retina e presenças de espículas no equador, compatíveis com RP. Frequentemente, ambos os olhos apresentam essas alterações de forma simétrica (Sujirakul *et al.*, 2015). Entretanto, a ocorrência de casos assimétricos ou unilaterais está associada a variações genéticas, apresentando diversos fenótipos já descritos (Sujirakul *et al.*, 2015; Farrel *et al.*, 2009; Jauregui *et al.*, 2020; Gao *et al.*, 2019).

Figura 1 – Retinografia de um paciente (RP 16) representativo da amostra evidenciando no OD palidez temporal, vasos com estreitamento, atrofia do epitélio pigmentar da retina e presenças de espículas no equador, compatíveis com RP.



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

A heterogeneidade encontrada na RP é expressa sob quatro formas: genética, em que o mesmo fenótipo da doença pode ser causado por vários genes; alélica, no qual podem ocorrer muitas mutações responsáveis por diferentes doenças em cada gene; fenotípica, quando mutações distintas no mesmo gene podem cursar com doenças diferentes; e clínica, onde indivíduos distintos que apresentam a mesma mutação podem ter consequências clínicas desiguais (Daiger; Sullivan; Bowne, 2013).

A maioria dos fenótipos na RP encontra-se retida aos globos oculares e pode desencadear a cegueira. Esses tipos de RP são definidos como RP não sindrômica (RP-ns) (Yan *et al.*, 2018). Nesse caso, a apresentação clínica da doença ocorre de forma isolada, caracterizando a RP-ns. Já foram relatadas mais de 3.000 mutações em mais de 50 genes responsáveis por causar RP-ns, demonstrando a elevada heterogeneidade da doença (Daiger, 2013; HGMD, 2013). As RP-ns são descritas em três estágios evolutivos (inicial, intermediário e avançado), sendo eles caracterizados principalmente por um conjunto de sintomas e achados clínicos no exame de fundo de olho (Jauregui *et al.*, 2020).

Em contrapartida, os tipos de RP com lesões extraoculares são chamados de RP sindrômica, do qual a apresentação mais prevalente é a síndrome de Usher (USH) (Yan *et al.*, 2018). As formas sindrômicas da RP, associadas a outros distúrbios, apresentam heterogeneidade equitativa: alterações genéticas em 12 genes são responsáveis por causar Síndrome de Usher (SU), enquanto 17 genes mutados estão associados à Síndrome de Bardet-Biedl, sendo ambas as síndromes responsáveis por causar mais de outras 1.100 mutações patogênicas (Daiger; Sullivan; Bowne, 2013).

Cerca de 30 a 50% de casos de RP continuam geneticamente sem solução (Gao *et al.*, 2019; Perea-Romero *et al.*, 2021; Birtel *et al.*, 2018; Weisschuh *et al.*, 2020; Bravo-Gil *et al.*, 2017). Apesar da complexidade, foram realizados significativos avanços no que tange à identificação de novos genes na RP e na triagem de pacientes com mutações patogênicas, evidenciando a importância dos testes genéticos em busca de um diagnóstico mais preciso e de associações das avaliações genéticas com a caracterização clínica e laboratorial dos pacientes.

## 2.2 DIAGNÓSTICO DA RETINOSE PIGMENTAR

A avaliação da retina do paciente com RP pode ser realizada através de diversas ferramentas diagnósticas, incluindo a tomografia de coerência óptica (OCT, do inglês *Optical Coherence Tomography*), eletrorretinograma de campo total (ffERG, do inglês *full-field*

*electroretinography*) e o eletrorretinograma multifocal (mfERG, do inglês *multifocal electroretinography*) (Verbakel *et al.*, 2018).

O diagnóstico de RP e a determinação da taxa de crescimento são fatores cruciais para o bom avanço do tratamento, e quanto mais cedo for iniciado, melhor é o prognóstico de pacientes. Nesse sentido, estudos a respeito da taxa de crescimento de RP para terapia com células-tronco e cirurgia para RP têm se tornado cada vez mais frequentes (Limoli *et al.*, 2019; Arsalan *et al.*, 2020).

### 2.3 RETINOSE PIGMENTAR E ELETORRETINOGRRAFIA

A eletrorretinografia (ERG) mede, objetivamente, a função retiniana através do registro elétrico provocado pela estimulação luminosa sobre a retina. As variações de intensidade e a duração do estímulo luminoso regulam as modificações nas mudanças de voltagem na retina e estas podem ser registradas sobre a córnea do paciente. A Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão (SICEV) é a entidade internacionalmente reconhecida por elaborar diretrizes para a obtenção do ERG e, dentre essas diretrizes, há a padronização para a obtenção do ffERG e do mfERG (Hoffmann *et al.*, 2021; McCulloch. *et al.*, 2015).

Inserir a abreviaturas: ERG CT (CAMPO TOTAL) E ERG MF (MULTIFOCAL)

Desde 1951 já existem relatos correlacionando pacientes com RP e achados eletrorretinográficos (Bjork; Karpe, 1951). O eletrorretinograma dos pacientes com RP apresenta, a nível celular, disfunções progressivas associadas a perdas dos fotorreceptores bastonetes, localizados, principalmente, na retina média periférica, alterando a visão noturna (Daiger; Sullivan; Bowne, 2013). As alterações degenerativas dos fotorreceptores cones ocorrem diretamente do processo patológico da doença ou de forma secundária à destruição dos bastonetes, afetando a retina central (Daiger *et al.* 2013; Heckenlively; Daiger, 2007). O eletrorretinograma de campo total é utilizado como medida de desfecho primário em ensaios clínicos de RP, sobretudo para ERG com *flicker* de 30 Hz. (Berson *et al.*, 1993; Hoffman *et al.*, 2004). Em 2004, Hoffman *et al.* (2004) mostraram uma taxa média anual de perda de amplitude de 12,5% do ERG de cones em 4 anos, no grupo placebo de um estudo randomizado em pacientes com retinose pigmentar ligada ao X. No que tange à avaliação retiniana com base no mfERG, estudos mostram que existe uma correlação entre a significância limítrofe desse método de registro com a espessura média do anel central da retina (Moschos *et al.*, 2013).

## 2.4 RETINOSE PIGMENTAR E TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A tomografia de coerência óptica é um método de imageamento da retina baseada na informação da luz que foi emitida ao olho e que foi refletida de volta pelas estruturas oculares. Esta tecnologia usa técnicas de interferência de ondas para poder calcular as dimensões espaciais das estruturas oculares em uma resolução micrométrica (HARIRI *et al.*, 2016). No paciente com RP é possível monitorar, de forma objetiva, a progressão da retinose pigmentar no polo posterior (Birch *et al.*, 2013; Hariri *et al.*, 2016; Yoon; Ki; Yu, 2013) e possibilitar a análise de diversos fatores, dentre eles a espessura central da retina, a qual está relacionada com a acuidade visual (Kim *et al.*, 2013; Sandberg *et al.*, 2005).

Estudos com ensaios clínicos a respeito da RP podem utilizar as medidas de tomografia de coerência óptica de domínio espectral como possíveis critérios para resultados relacionados a mudanças estruturais na camada do segmento externo (Hood *et al.*, 2009). Dispositivos modernos de OCT permitem identificar nove camadas retinianas delimitadas por dez limites laminares (Curcio *et al.*, 2011). A camada nuclear interna (NI) e as camadas do segmento externo (SE) e interno (SI) são as mais importantes no que tange à progressão da RP. (Birch *et al.*, 2013). A zona elipsoide (ZE) do segmento interno, também conhecida como borda SI/SE, pode estar diretamente relacionada ao limite do campo visual, de acordo com um estudo prévio. (Hood *et al.*, 2014). A monitorização da largura da zona elipsoide apresenta perdas degenerativas em intervalos de um ano na maioria dos pacientes com XLRP (Birch *et al.*, 2013).

## 2.5 RETINOSE PIGMENTAR E TESTE GENÉTICO

O diagnóstico genético é uma das alternativas adotadas na identificação das causas da RP, normalmente é realizada por sequenciamento de Sanger e os chips de extensão de primer arranjado (Oishi *et al.*, 2014).

No que tange ao teste genético, o DNA genômico obtido da amostra enviada é amplificado e sequenciado para regiões-alvo usando um protocolo baseado em hibridização e as leituras são alinhadas à sequência de referência GRCh37. O enriquecimento e a análise concentram-se na sequência de codificação dos transcritos indicados, 10bp da sequência intrônica flanqueadora e outras regiões genômicas específicas que demonstraram ser causadoras de doenças no momento do desenho do ensaio, para alguns genes, apenas loci direcionados são analisados. As deleções e duplicações exônicas são detectadas usando um algoritmo interno que determina o número de cópias em cada alvo.

Os marcadores nos cromossomos X e Y são analisados para fins de controle de qualidade e podem detectar desvios do complemento esperado dos cromossomos sexuais. O componente técnico do sequenciamento confirmatório é realizado pela Invitae Corporation (1400 16th Street, San Francisco, CA 94103, #05D2040778). Para o teste de expansão de repetição C9orf72, as unidades de repetição de hexanucleotídeos são detectadas por PCR com iniciação repetida (RP-PCR) com iniciadores marcados com fluorescência seguidos por eletroforese capilar. Os intervalos de referência de interpretação são: Benigno (Faixa normal): <25 unidades repetidas, Incerto: 25-30 unidades repetidas, Patogênico (Mutação completa): ≥31 unidades repetidas. Uma segunda rodada de RP-PCR utilizando um conjunto de primers não sobrepostos   usada para confirmar a chamada inicial no caso de tamanhos de alelos suspeitos de 22 ou mais repeti es.

Para a análise de RNA dos genes, o DNA complementar   sintetizado por transcri o reversa do RNA derivado de uma amostra de sangue e amplificado. Após o sequenciamento de alto rendimento, as leituras de output são alinhadas   sequência de referência para identificar os locais das jun es de exons por meio da detec o de leitura divididas. Se um padrão de splicing anormal for previsto com base em uma variante de DNA fora do intervalo reportável t pico, a presença da variante   confirmada por sequenciamento de DNA direcionado.

As variantes de significado incerto ocorrem quando, ao analisar o genoma de um paciente,   identificada uma variante, mas não há certeza de que essa variante está de fato relacionada a uma condi o de saúde (National Human Genome Research Institute, 2023). Nesse contexto, há uma mudança na sequência de DNA de um gene que produz um efeito desconhecido na saúde do indivíduo. Conseqentemente, na maioria dos casos, as informa es acerca dessas variantes são escassas (National Cancer Institute, 2023).

As muta es, denominadas de variantes, podem ser definidas como altera es permanentes provocadas na sequência de DNA (Regateiro, 2003). Essas mudanças podem ser causadas por erros durante a divisão celular, ou pela exposi o a agentes ambientais que são prejudiciais ao DNA. Muta es podem ser benéficas, prejudiciais ou indiferentes. As hereditárias ocorrem em células germinativas ou ovogônias, enquanto as não hereditárias ocorrem em outros tipos de células (National Cancer Institute, 2023).

As muta es “missense”, também chamadas de muta es de erro ou variante “missense”, são decorrentes de uma mudança na sequência do DNA de um gene, causando a substitui o de um aminoácido por outro diferente do habitual nessa posi o no gene (National Cancer Institute, 2023). Essas muta es pontuais desencadeiam conseq ncias patogênicas moderadas ou graves, que podem levar em considera o a intensidade com a qual a atividade

funcional da proteína que o gene codifica é afetada (Regateiro, 2003). Nesse contexto, algumas mutações de erro têm pouco ou nenhum efeito na função da proteína, enquanto outras são capazes de provocar grandes alterações funcionais (National Cancer Institute, 2023).

As mutações “nonsense” ou mutações sem sentido, ocorrem no DNA quando uma mudança de sequência origina um códon de parada ao invés de um códon que especifica um aminoácido (National Human Genome Research Institute, 2023). Dessa forma, em decorrência do códon não especificar nenhum aminoácido utiliza-se a denominação “nonsense” (Regateiro, 2003). Como consequência deste processo, a presença de um novo códon de parada resulta na produção de uma proteína encurtada que provavelmente não é funcional (National Cancer Institute, 2023).

Outra forma de mutação que se apresenta no DNA é a deleção, que remete à perda de um ou mais nucleotídeos de um segmento de DNA. Este evento pode envolver desde a perda de um único nucleotídeo, até um pedaço cromossômico inteiro (National Human Genome Research Institute, 2023). Por outro lado, a inserção envolve a adição de um ou mais nucleotídeos em um segmento de DNA, sendo que esta pode ocorrer com a adição de um único nucleotídeo, ou uma parte inteira de um cromossomo (National Human Genome Research Institute, 2023). As deleções ou inserções de um ou mais códon não modificam a matriz de leitura do RNAm, todavia, dão origem à proteínas em que faltam, ou se encontradas em excesso, em um ou mais aminoácidos afetam a função da proteína. A mutação “frameshift” ocorre quando as deleções ou as inserções dizem respeito a um número de nucleótidos que não é múltiplo de três, originando uma alteração da matriz de leitura (Regateiro, 2003).

As mutações dinâmicas compreendem a expansão do número de unidades repetitivas tipicamente constituídas por tripletos (v.g., CAG), que ocorrem em um gene estipulado ou na sua vizinhança (Regateiro, 2003).

## 2.6 RETINOSE PIGMENTAR ASSOCIADA À FATORES GENÉTICOS

Em decorrência de sua heterogeneidade genética, estudos recentes quantificaram a contribuição relativa dos genes causadores para a patogênese da RP em diferentes populações (Karali *et al.*, 2022). Os modos clássicos de herança de RP podem ser autossômica recessiva (ARRP), autossômica dominante (ADRP), ligada ao X (XLRP) e transmissão mitocondrial (Costa *et al.*, 2017).

A RP pode surgir como consequência de mutações em mais de 60 genes, nos quais 22 genes estão ligados à forma dominante, 36 atrelados à forma recessiva e dois genes associados à forma ligada ao X (Costa *et al.*, 2017). Assim sendo, diferentes distrofias nas retinianas podem ser provocadas em decorrência de mutações no mesmo gene, e um fenótipo é capaz de causar diversas alterações patogênicas em mais de um gene (Daiger *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2014).

Desde a descoberta dos primeiros genes ligados ao desencadeamento da RP, já foram identificadas mais de 70 mutações em genes ligados a essa condição. Além disso, a medida que novas alterações vão surgindo em populações diferentes novas associações entre os sintomas clínicos e o diagnóstico vão sendo consolidados (Zhang, 2016). Nesse sentido, com a criação de análises de ligação familiar e técnicas de sequenciamento de DNA, vários genes estão relacionados ao desencadeamento da RP, tais como *USH2A*, *MYO7A*, *ADGRV1*, *EYS*, *CDH23* e *RPE65* (Yan *et al.*, 2018).

### 2.6.1 Gene *USH2A*

O gene *USH2A*, localizado no braço longo do cromossomo 1, banda 41 (1q41), codifica uma proteína que contém sequências de lamilina EGF, fibronectina tipo III e um domínio de pentaxina. Essa proteína é encontrada na membrana basal, com fundamental importância no desenvolvimento e homeostase da retina e do ouvido interno. Mutações dentro desse gene estão relacionadas com RP e USH (NCBI, 2023).

A retinose pigmentar autossômica recessiva não síndrômica têm como causas principais as mutações que ocorrem no gene *USH2A*, que corresponde por cerca de 12-25% dos casos (McGee *et al.*, 2010; Verbakel *et al.*, 2018). Essas modificações no gene *USH2A* constituem a causa mais frequente da Síndrome de Usher, uma desordem de caráter autossômico recessivo que compromete a visão e a audição, com prevalência de 3-6 casos a cada 100.000 indivíduos. O prejuízo auditivo neurosensorial congênito em pacientes com síndrome de Usher pode ser acompanhado ou não de disfunção vestibular. Enquanto a perda visual se manifesta sob a forma de retinose pigmentar (Toualbi *et al.*, 2020, Toms *et al.*, 2015). A tabela 2 demonstra a magnitude da perda auditiva e dos sintomas vestibulares, que classificam a doença de acordo com 3 (três) subtipos clínicos descritos:

Tabela 2 - Classificação da Síndrome de Usher com base nos 3 (três) subtipos clínicos descritos na literatura.

<b>Síndrome de Usher tipo 1</b>	<b>Síndrome de Usher tipo 2</b>	<b>Síndrome de Usher tipo 3</b>
---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Subtipo mais grave	Subtipo mais comum	Subtipo mais variável
Surdez congênita grave a profunda	Surdez moderada a grave	Surdez neurossensorial congênita progressiva
Anomalias no sistema vestibular	Ausência de anomalias vestibulares	Anomalias no sistema vestibular variáveis
Pródromos de RP iniciam no período pré puberal	Pródromos de RP iniciam na 2ª década de vida	Pródromos de RP são variáveis

Fonte: Adaptado de Toulbi *et al.* (2020)

Além do *USH2A*, a USH apresenta variação nos genes envolvidos conforme o subtipo, como mostra a tabela 3 baseada no banco de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), que disponibiliza informações sobre a relação entre genes e doenças hereditárias. Existem, até o presente momento, identificados 9 (nove) loci de genes envolvidos na síndrome de usher tipo 1, 3 (três) loci de genes causadores da síndrome de usher tipo 2 e apenas 1 (um) locus gênico foi descrito para o subtipo 3.

Tabela 3 - Descrição dos genes envolvidos nos diferentes subtipos da Síndrome de Usher de acordo com o banco de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM).

Síndrome de Usher tipo 1	Síndrome de Usher tipo 2	Síndrome de Usher tipo 3
USH1B (OMIM #276903) (MYO7A, myosin VIIa)	USH2A (OMIM #608400) (USH2A, usherin)	USH3A (OMIM #606397) (CLRN1, Clarin-1).
USH1C (OMIM #605242) (USH1C, harmonin)	USH2C (OMIM #602851) (ADGRV1, ADGRV1, VLGR1 ou GPR98)	
USH1D (OMIM #605516) (CDH23, cadherin-23)	USH2D (OMIM #607928) (WHRN, Whirlin).	
USH1E (OMIM #602097) (USH1E, unknown)		
USH1F (OMIM #605514) (PCDH15, protocadherin-15)		
USH1G (OMIM #607696) (USH1G, SANS)		

USH1H (OMIM #612632)  
(USH1H, unknown)

USH1K (OMIM #614990)  
(USH1K, unknown)

USH1M (OMIM #606351)  
(ESPN, Espin)

Fonte: Adaptado de *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM).

A heterogeneidade das mutações no gene *USH2A* abrange mais de 1500 alterações, incluindo para além de 690 variantes patogênicas (LOVD Database, acessado em 10 de fevereiro de 2022). Consistindo em “nonsense”, “missence”, “deletions”, “duplications”, “splicing variants” e “pseudo-exon inclusion variants” (Baux *et al.*, 2014).

A relação entre os fatores genótipo e fenótipo tem sido alvo de diferentes estudos sobre as mutações no gene *USH2A*, com o intuito de entender se mutações específicas eram mais propensas a preservar a audição ou a produzir um fenótipo mais grave (Toualbi *et al.*, 2020). No estudo de Lenassi *et al.* (2015) investigaram esta correlação, e observaram que a presença de ao menos um alelo *USH2A* específico da doença da retina resulta na preservação da audição normal e leva à RP. Do mesmo modo, o estudo de Blanco-Kelly *et al.* (2015) a respeito dos aspectos clínicos da síndrome de Usher e do gene *USH2A* deixa bem claro a existência de uma relação entre genótipo-fenótipo, além de apresentar quais são as mutações mais comuns nesse gene (p.Glu767Serfs\*21 e p.Cys759Phe).

### 2.6.2 Gene *MYO7A*

O gene *MYO7A*, localizado no braço longo do cromossomo 11, banda 13, sub-banda 5 (11q13.5), codifica a proteína dinâmica de ligação actina-miosina VIIa, que pertence à família da miosina não convencional, sendo que essa proteína é expressa no ouvido interno e na retina. Além disso, o gene possui 49 éxons codificadores possuindo 2215 aminoácidos. Este gene apresenta função fundamental para diversos processos fisiológicos (Li *et al.*, 2019; Xiang *et al.*, 2022).

Mutações no gene *MYO7A* foram associadas a casos de sudez-cegueira, como na síndrome de Usher tipo 1 (USH1), que é caracterizada por perda auditiva profunda congênita e degeneração progressiva da retina. Em decorrência de suas proteínas expressas estarem localizadas na retina, em células fotorreceptoras de bastonetes e cones e no epitélio pigmentar da retina, esse gene possui um papel importante no transporte de opsina fotorreceptora através

do cílio de conexão e no movimento de melanossomos e fagossomos (Gibbs *et al.*, 2004; Galbis-Martínez *et al.*, 2021).

### 2.6.3 Gene *ADGRV1*

O gene *ADGRV1*, localizado no braço longo do cromossomo 5, banda 14, sub-banda 3 (NCBI, 2023), assim como o *USH2A*, é expresso nos fotorreceptores cones e bastonetes presentes na retina. Este gene codifica os receptores acoplados à proteína G de adesão (aGPCR) V1, uma grande proteína de ligação ao cálcio amplamente expressa no sistema nervoso central (Han *et al.*, 2020). Este gene está associado à síndrome de usher tipo IIC autossômica recessiva (MedGen UID: 419359; NCBI, 2023). Até o momento, 51 mutações de *ADGRV1* foram identificadas como patogênicas, as quais foram as principais responsáveis pela síndrome de Usher tipo IIC (Zhang *et al.*, 2018). Além disso, o gene *ADGRV1* também está associado a retinose pigmentar (Ge *et al.*, 2015) e surdez não sindrômica (Cesca *et al.*, 2020).

Estudos atuais apontam evidências preliminares que suportam uma correlação desse gene com epilepsia autossômica dominante (Myers *et al.*, 2018). Hodiernamente, novos estudos demonstram que o gene *ADGRV1* poderia ser um gene de suscetibilidade em diferentes tipos de epilepsia, como epilepsia focal, encefalopatia epiléptica ou epilepsias mioclônicas. As variantes de perda de função no gene *ADGRV1* causaram a rara forma autossômica recessiva IIC da síndrome de Usher, porém a variante homozigótica apresentou convulsões generalizadas induzidas pela audição (Dahawi *et al.*, 2021).

### 2.6.4 Gene *EYS*

Considerado o maior gene expresso no olho humano, o gene *EYS* é encontrado por 2 Mb de DNA genômico no braço longo do cromossomo 6, estendendo-se da banda 12, sub-banda 1 até a banda 15 (6q12.1-6q15). Por outro lado, a estrutura genética inicialmente descrita para o *EYS* era composta por 43 éxons, codificando para uma proteína multidomínio de 3.145 aminoácidos com 21 domínios semelhantes ao fator de crescimento epitelial N-terminal (EGF) e 5 domínios C terminais da Laminina (Lam) G, inter espaçados com domínios adicionais semelhantes ao EGF (Garcia-Delgado *et al.*, 2021).

O *EYS* tem sido apontado como um dos principais genes que causam a RP autossômico recessivo (arRP). Este gene homólogo Eyes shut (*EYS*) foi identificado como o gene causador da retinite pigmentosa 25 (RP25) (OMIM 612424, NM 001142800) em 2008 (Abd El-Aziz *et*

*al.*, 2008). A retinopatia por *EYS* manifesta-se no início da vida e produz uma incapacidade grave, atualmente sem opções terapêuticas (Garcia-Delgado *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a terapia gênica está sendo apresentada como opção de tratamento seguro e eficaz para alguns tipos de RF desencadeados por genes específicos, como o *RPE65*. Todavia, novas formas de abordagens terapêuticas para retinopatias *EYS* são discutidas com base nas limitações deste grande gene e nas atuais terapias avançadas de última geração (Garcia-Delgado *et al.*, 2021). O *EYS*-RP tem sido caracterizado como uma comorbidade de início tardio e progressivo em gravidade, levando à perda visual. Embora a terapia gênica tenha sido relatada como segura e eficaz para um tipo de distrofia hereditária da retina, e várias drogas sejam promissoras, nenhum tratamento estabelecido está disponível para o *EYS*-RP até o momento (Rai *et al.*, 2022).

### **2.6.5 Gene *CDH23***

O gene *CDH23*, um membro da superfamília da caderina, é responsável por codificar glicoproteínas de adesão célula-célula dependentes de cálcio reconhecido por ser expresso nas células ciliadas internas e externas da cóclea (Usami *et al.*, 2022). A proteína caderina 23 codificada compreende a estrutura "Tip Link" dos estereocílios importantes para a função das células ciliadas (Kazmierczak *et al.*, 2007). Este gene se localiza no braço longo do cromossomo 10, banda 22, sub-banda 1. É encontrado em uma região que contém os loci de surdez humana DFNB12 e síndrome de usher tipo I (*USH1*) (NCBI, 2023).

Este gene está associado *USH1* autossômica recessiva (MedGen UID: 322051; NCBI, 2023) e surdez autossômica recessiva não síndrômica, caracterizada por início pré-lingual e perda auditiva grave a profunda, a partir de uma mutação do gene *CDH23* no braço longo do cromossomo 10, banda 22 (MedGen UID: 330455; NCBI, 2023). Estudos como o de Wagatsuma *et al.* (2007) e o de Mizutari *et al.* (2012) já apontam que as variantes *CDH23* causam uma ampla gama de fenótipos de perda auditiva não síndrômica (DFNB12), que vão desde a perda auditiva profunda congênita até perda auditiva progressiva envolvida em alta frequência.

### **2.6.6 Gene *RPE65***

O gene *RPE65* (retinóide isorohidrolase OMIM ID 180069), que está no braço curto do cromossomo 1, banda 31, sub-banda 3, codifica uma proteína que compõe o ciclo visual da vitamina A na retina (NCBI, 2023). Este gene se estende por 21,5 kilobases e contém 14 exons.

Essa proteína codificada possui 533 aminoácidos e é fonte da atividade da isorohidrolase e catalisa a conversão do éster retinílico totalmente trans em retinol 11-cis no epitélio pigmentar da retina (EPR) (Moiseyev et al., 2005; Bjeloš et al., 2022).

Mutações *RPE65* bialélicas provocam distrofia retiniana hereditária grave, amaurose congênita de Leber (LCA, denominada LCA2) ou retinite pigmentosa autossômica recessiva (arRP), uma doença um tanto mais branda, embora com início precoce (Kiang et al., 2020). A RP mediada por *RPE65* é um distúrbio genético que ameaça a visão, por causar uma forma grave de DHR de fotorreceptores cones e bastonetes que, eventualmente, progride para cegueira completa (Bjeloš *et al.*, 2022).

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará. Todos os participantes deste estudo foram explicados sobre todos os procedimentos a serem realizados na pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os procedimentos realizados na presente pesquisa foram feitos segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (Parecer CEP #5.731.676), autorizado pelo professor orientador Givago da Silva Souza (APÊNDICE A), pela coordenação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (APÊNDICE B) e pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C), sendo vedado o uso de quaisquer dados com outros objetivos além daqueles obtidos no estudo.

#### **3.2 SUJEITOS**

Foram recrutados 20 pacientes com hipótese diagnóstica de retinose pigmentar. Os participantes foram recrutados na Clínica Oftalmológica RetinaPro, Travessa Três de Maio, n 1739, Cremação – Belém – PA. A avaliação dos pacientes ocorreu entre o período de 01/12/2022 a 01/07/2023, mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram inclusos no presente estudo pacientes de ambos os sexos, com faixa etária entre 13 a 70 anos com hipótese diagnóstica de retinose pigmentar.

#### **3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Os participantes não deverão ter história clínica de doenças neurológicas degenerativas e cirurgias retinianas progressivas.

### 3.5 DESENHO DO ESTUDO

Quanto à modalidade e os objetivos da pesquisa, o presente estudo classifica-se como quantitativo, observacional e analítico do tipo transversal.

### 3.6 PROCEDIMENTO DE ESTUDO

Os participantes do presente estudo foram avaliados por 3 diferentes abordagens: (i) uma caracterização genética sobre a presença de genes previamente relacionados a perdas visuais na literatura; (ii) uma caracterização funcional da retina através de eletrorretinografia de campo total e multifocal; (iii) uma caracterização morfológica da retina através do imageamento por OCT. Os procedimentos de estudo foram realizados entre o período de 01/12/2022 a 01/07/2023, mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (ANEXO C).

### 3.7 INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DE GENES ENVOLVIDOS COM PERDAS VISUAIS

Para a avaliação da presença de genes envolvidos com perdas visuais, foi avaliado o prontuário dos pacientes na clínica RetinaPro e foram seguidas as normas descritas no Termo de Compromisso e Utilização de Dados em anexo a este projeto (ANEXO A). Em resumo, a clínica colheu amostras salivares dos pacientes e enviou para a empresa Invitae Corporation (1400 16th Street, San Francisco, CA, EUA), a qual realizou um teste genético que buscou identificar a presença de 330 genes para variantes que estão associadas à distúrbios genéticos da visão (Tabela 4). A empresa disponibilizou os resultados do teste genético virtualmente, os quais foram adicionados aos prontuários dos pacientes atendidos na Clínica Oftalmológica RetinaPro, Travessa Três de Maio, n 1739, Cremação – Belém – PA.

Tabela 4 - Lista de genes avaliados no teste genético

Gene	Transcrição	Gene	Transcrição
ABCA4	NM_000350.2	C8orf37	NM_177965.3
ABCC6*	NM_001171.5	CA4	NM_000717.4
ABHD12	NM_001042472.2	CABP4	NM_145200.3
ACBD5	NM_1456984	CACNA1F	NM_005183.3
ACO2	NM_001098.2	CACNA2D4	NM_172364.4
ADAM9	NM_003816.2	CAPN5	NM_004055.4
ADAMTS18	NM_199355.3	CC2D2A	NM_001080522.2
ADAMTSL4	NM_019032.5	CCT2	NM_006431.2
ADGRA3	NM_145290.3	CDH23	NM_022124.5
ADGRV1	NM_032119.3	CDH3	NM_001793.5
ADIPOR1	NM_015999.5	CDHR1	NM_033100.3
AGBL5	NM_021831.5	CEP164	NM_014956.4
AHI1	NM_017651.4	CEP19	NM_032898.4
AHR	NM_001621.4	CEP250	NM_007186.5
AIPL1	NM_014336.4	CEP290	NM_025114.3
ALMS1	NM_015120.4	CEP41	NM_018718.2
ARHGEF18	NM_001130955.1	CEP78	NM_001098802.1
ARL13B	NM_182896.2	CEP83	NM_016122.2
ARL2BP	NM_012106.3	CERKL	NM_001030311.2
ARL3	NM_004311.3	CFAP410	NM_004928.2
ARL6	NM_177976.2	CHM	NM_000390.2
ARMC9*	NM_001271466.2	CIB2	NM_006383.3
ARSG	NM_014960.4	CISD2*	NM_001008388.4
ASRGL1	NM_001083926.1	CLCC1	NM_001048210.2
ATF6	NM_007348.3	CLN3	NM_001042432.1
ATOH7	NM_145178.3	CLN5	NM_006493.2
B9D1	NM_015681.3	CLN6	NM_017882.2
BBIP1	NM_001195306.1	CLN8	NM_018941.3
BBS1	NM_024649.4	CLRN1	NM_174878.2
BBS10	NM_024685.3	CLUAP1	NM_015041.2
BBS12	NM_152618.2	CNGA1	NM_000087.3
BBS2	NM_031885.3	CNGA3	NM_001298.2
BBS4	NM_033028.4	CNGB1	NM_001297.4
BBS5	NM_152384.2	CNGB3	NM_019098.4
BBS7	NM_176824.2	CNNM4	NM_020184.3
BBS9*	NM_198428.2	COL11A1*	NM_001854.3
BEST1	NM_004183.3	COL11A2*	NM_080680.2
C10orf11	NM_032024.4	COL18A1	NM_130445.3;NM_030582.3

Tabela 4 - Lista de genes avaliados no teste genético

(Continuação)

Gene	Transcrição	Gene	Transcrição
C12orf65	NM_152269.4	COL2A1	NM_001844.4
C1QTNF5	NM_015645.4	COL9A1	NM_001851.4
COL9A2	NM_001852.3	GUCA1A	NM_000409.4
COL9A3*	NM_001853.3	GUCA1B	NM_002098.5
CPLANE1	NM_023073.3	GUCY2D	NM_000180.3
CRB1	NM_201253.2	HARS	NM_002109.5
CRX	NM_000554.4	HGSNAT	NM_152419.2
CSPP1	NM_024790.6	HK1	NM_000188.2
CTNNA1	NM_001903.3	HMCN1	NM_031935.2
CTSD	NM_001909.4	HMX1	NM_018942.2
CWC27	NM_005869.3	IDH3A	NM_005530.2
CYP4V2	NM_207352.3	IDH3B	NM_006899.4
DHDDS	NM_024887.3	IFT140	NM_014714.3
DHX32	NM_018180.2	IFT172	NM_015662.2
DHX38	NM_014003.3	IFT27	NM_006860.4
DNAJC17	NM_018163.2	IFT43	NM_052873.2
DRAM2	NM_178454.4	IFT74	NM_001099222.1
DSCAML1	NM_020693.3	IFT80	NM_020800.2
DTHD1	NM_001136536.4	IFT81	NM_014055.3
EFEMP1	NM_001039348.2	IFT88	NM_175605.4
ELOVL4	NM_022726.3	IMPDH1	NM_000883.3
EMC1	NM_015047.2	IMPG1	NM_001563.3
ERCC6	NM_000124.3	IMPG2	NM_016247.3
EXOSC2	NM_014285.6	INPP5E	NM_019892.4
EYS*	NM_001142800.1	INVS	NM_014425.3
FAM161A	NM_001201543.1	IQCB1	NM_001023570.2
FBLNS	NM_006329.3	ITM2B	NM_021999.4
FLVCR1	NM_014053.3	JAG1	NM_000214.2
FRMD7	NM_194277.2	KCNJ13	NM_002242.4
FSCN2	NM_001077182.2	KCNV2	NM_133497.3
FZD4	NM_012193.3	KIAA0586	NM_001244189.1
GDF6	NM_001001557.2	KIAA1549	NM_001164665.1
GNAT1	NM_144499.2	KIF11	NM_004523.3
GNAT2	NM_005272.3	KIF7	NM_198525.2
GNB3	NM_002075.3	KIZ	NM_018474.4
GNPTG	NM_032520.4	KLHL7	NM_001031710.2
GNS	NM_002076.3	LCA5	NM_181714.3
GPR143	NM_000273.2	LRAT	NM_004744.4

Tabela 4 - Lista de genes avaliados no teste genética

(Continuação)

Gene	Transcrição	Gene	Transcrição
GPR179	NM_001004334.3	LRIT3	NM_198506.4
GPR45	NM_007227.3	LRP2	NM_004525.2
GRM6	NM_000843.3	LRP5	NM_002335.3
GRN	NM_002087.3	LYST	NM_000081.3
LZTFL1	NM_020347.3	PCYT1A	NM_005017.3
MAK	NM_001242957.2	PDE6A	NM_000440.2
MAPKAPK3	NM_001243926.1	PDE6B	NM_000283.3
MERTK	NM_006343.2	PDE6C	NM_006204.3
MFN2	NM_014874.3	PDE6D	NM_002601.3
MFRP	NM_031433.3	PDE6G	NM_002602.3
MFSD8	NM_152778.2	PDE6H	NM_006205.2
MIR204	NR_029621.1	PDZD7	NM_001195263.1
MKKS	NM_018848.3	PEX1*	NM_000466.2
MKS1	NM_017777.3	PEX10	NM_153818.1
MPDZ	NM_003829.4	PEX11B	NM_003846.2
MTPAP	NM_018109.3	PEX12	NM_000286.2
MTTP	NM_000253.3	PEX13	NM_002618.3
MYO7A	NM_000260.3	PEX14	NM_004565.2
NAGLU	NM_000263.3	PEX16	NM_004813.2
NBAS	NM_015909.3	PEX19	NM_002857.3
NDP	NM_000266.3	PEX2	NM_000318.2
NEK2	NM_002497.3	PEX26	NM_017929.5
NEUROD1	NM_002500.4	PEX3	NM_003630.2
NMNAT1	NM_022787.3	PEX5	NM_001131025.1
NPHP1	NM_000272.3	PEX6	NM_000287.3
NPHP3	NM_153240.4	PEX7	NM_000288.3
NPHP4	NM_015102.4	PHYH	NM_006214.3
NR2E3	NM_014249.3	PITPNM3	NM_031220.3
NR2F1	NM_005654.5	PLA2G5	NM_000929.2
NRL	NM_006177.3	PLK4	NM_014264.4
NYX	NM_022567.2	PNPLA6	NM_006702.4
OAT*	NM_000274.3	POC1B	NM_172240.2
OCA2	NM_000275.2	POC5	NM_001099271.1
OFD1	NM_003611.2	POMGNT1	NM_017739.3
OPA1	NM_015560.2;NM_130837.2	PPT1	NM_000310.3
OPA3	NM_025136.3	PRCD	NM_001077620.2
OPN1SW	NM_001708.2	PRDM13	NM_021620.3
OR2W3	NM_001001957.2	PROM1*	NM_006017.2
OTX2	NM_172337.2	PRPF3	NM_004698.2

Tabela 4 - Lista de genes avaliados no teste genético

(Continuação)

Gene	Transcrição	Gene	Transcrição
P3H2	NM_018192.3	PRPF31	NM_015629.3
PAX2	NM_003988.3	PRPF4	NM_004697.4
PAX6	NM_000280.4	PRPF6	NM_012469.3
PCARE	NM_001029883.2	PRPF8	NM_006445.3
PCDH15	NM_033056.3	PRPH2	NM_000322.4
PRPS1	NM_002764.3	SLC7A14	NM_020949.2
RAB28	NM_004249.3	SNRNP200	NM_014014.4
RAX2	NM_032753.3	SPATA7	NM_018418.4
RBP1	NM_002899.3	SPP2	NM_006944.2
RBP3	NM_002900.2	TCTN1	NM_001082538.2
RBP4	NM_006744.3	TCTN2	NM_024809.4
RCBTB1	NM_018191.3	TCTN3	NM_015631.5
RD3	NM_183059.2	TEAD1	NM_021961.5
RDH11	NM_016026.3	TIMM8A	NM_004085.3
RDH12	NM_152443.2	TIMP3	NM_000362.4
RDH5	NM_002905.3	TMED7	NM_181836.5
REEP6	NM_001329556.1	TMEM107	NM_032354.3
RGR	NM_001012720.1	TMEM126A	NM_032273.3
RGS9	NM_003835.3	TMEM138	NM_016464.4
RGS9BP	NM_207391.2	TMEM216	NM_001173990.2
RHO	NM_000539.3	TMEM231	NM_001077416.2
RIMS1	NM_014989.5	TMEM237	NM_001044385.2
RLBP1	NM_000326.4	TMEM67	NM_153704.5
ROM1	NM_000327.3	TOPORS	NM_005802.4
RP1	NM_006269.1	TPP1	NM_000391.3
RP1L1*	NM_178857.5	TRAF3IP1	NM_015650.3
RP2	NM_006915.2	TREX1	NM_033629.4
RP9*	NM_203288.1	TRIM32	NM_012210.3
RPE65	NM_000329.2	TRNT1	NM_182916.2
RPGR (ORF15)*	NM_001034853.2	TRPM1	NM_002420.5
RPGR*	NM_000328.2	TSPAN12	NM_012338.3
RPGRIP1	NM_020366.3	TTC21B	NM_024753.4
RPGRIP1L	NM_015272.2	TTC8	NM_198309.3
RS1	NM_000330.3	TTLL5	NM_015072.4
RTN4IP1	NM_032730.4	TTPA	NM_000370.3
SAG	NM_000541.4	TUB	NM_003320.4
SAMD11	NM_152486.2	TUBGCP4*	NM_001286414.2
SCLT1	NM_144643.3	TUBGCP6	NM_020461.3
SDCCAG8	NM_006642.3	TULP1	NM_003322.4

Tabela 4 - Lista de genes avaliados no teste genético

(Conclusão)			
Gene	Transcrição	Gene	Transcrição
SEMA4A	NM_022367.3	TYR*	NM_000372.4
SGSH	NM_000199.3	TYRP1	NM_000550.2
SIX6	NM_007374.2	UNC119	NM_005148.3
SLC24A1	NM_004727.2	USH1C*	NM_005709.3
SLC24A5	NM_205850.2	USH1G	NM_173477.4
SLC45A2	NM_016180.4	USH2A*	NM_206933.2
VCAN	NM_004385.4	WFS1	NM_006005.3
VPS13B	NM_017890.4	WHRN	NM_015404.3
WDPCP	NM_015910.5	ZNF408	NM_024741.2
WDR19	NM_025132.3	ZNF423	NM_015069.3
WDR34	NM_052844.3	ZNF513	NM_144631.5

**Fonte:** Invitae Corporation

### 3.8 ELETORRETINOGRRAFIA DE CAMPO TOTAL (ffERG)

Os ffERGs foram realizados no Núcleo de Medicina Tropical, seguindo o protocolo padronizado do ISCEV em ambos os olhos. Ambas as pupilas foram dilatadas com duas gotas de tropicamida 1% (Mydryacyl, Alcon, São Paulo, São Paulo, Brasil) e a superfície corneana foi anestesiada após a administração de duas gotas de cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon, Alcon, São Paulo, São Paulo, Brasil). Todos os indivíduos foram adaptados ao escuro por 30 min. Um eletrodo Dowson Trick Litzkow (DTL) foi colocado na superfície da córnea. Um eletrodo terra do tipo cúpula de ouro foi aplicado na região frontal do crânio e um eletrodo de referência foi colocado na região temporal ipsilateral do olho a ser testado. Todos os estímulos foram apresentados em uma cúpula do tipo Ganzfeld. Foram registradas as respostas adaptadas ao escuro dos bastonetes, respostas combinadas de cones e bastonetes e potenciais oscilatórios. Após a adaptação à luz de 10 minutos, foram obtidas respostas fotópicas dos cones e *flicker* de 30Hz. Os sinais foram amplificados, digitalizados e salvos pelo Sistema VERIS Science v6.0.5d (Electro-Diagnostic Imaging, EDI, San Mateo, California, EUA).

### 3.9 ELETORRETINOGRAMA MULTIFOCAL (mfERG)

Para a realização da eletrorretinografia multifocal no Núcleo de Medicina Tropical, foi utilizado o sistema VERIS Science v6.0.5d (Electro-Diagnostic Imaging, EDI, San Mateo,

California, EUA) com estímulos de 61 hexágonos que cobrem, aproximadamente, 20° x 20° de campo visual para provocar as respostas eletrofisiológicas. Os elementos hexagonais foram apresentados em um micromonitor FMSII (EDI, San Mateo, California, EUA) a cores, com resolução temporal 60 Hz e resolução espacial 1280 x 1024 pixels, situado à frente do sujeito, com uma distância óptica adaptada de acordo com o foco apropriado para a realização do exame, sendo feito monocurlamente. A dimensão dos estímulos hexagonais irá se suceder em consonância com a excentricidade para nivelar a amplitude de resposta através do campo visual, de acordo com recomendações internacionais. O controle da intensidade luminosa para cada estímulo foi feito a partir de uma sequência binária pseudoaleatória com um ciclo completo de estimulação durando 4 min e 33 s, divididos em 8 segmentos cada qual com 34,13s. Aqui também foi usado o mesmo protocolo de dilatação da pupila e anestesia corneana como feito para a obtenção de respostas eletroretinográficas de campo total, assim como foi usado o mesmo padrão de colocação de eletrodos.

### 3.10 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (OCT)

O domínio espectral OCT (OPTOVUE - Ophthalmic Optical Coherence Tomography and Camera SOLIX, Optovue, Inc., Fremont, CA) foi usado para imagens da mácula e do nervo óptico de ambos os olhos sob a dilatação da pupila. O exame foi realizado na Clínica Oftalmológica RetinaPro, Travessa Três de Maio, n 1739, Cremação – Belém – PA.

O exame foi centrado na fóvea e foram avaliados os círculos de diâmetro 1, 3 e 6 mm em nove setores: SE: Superior Externo; SI: Superior Interno; TE: Temporal Externo; TI: Temporal Interno; NE: Nasal Externo; NI: Nasal Interno; IE: Inferior Externo; II: Inferior Interno; F: fóvea.

### 3.11 RETINOGRAFIA

A retinografia foi realizada em uma única sessão por um mesmo operador treinado e experiente com dilatação de pupila dos participantes e sem oclusão de um dos olhos. O exame foi realizado na Clínica Oftalmológica RetinaPro. O participante ficou sentado em uma cadeira com o queixo e a testa apoiados em um segurador de cabeça, enquanto o examinador realizou o imageamento da retina. O exame foi realizado usando o aparelho Retinógrafo Canon (Canon CX21, Canon Medical Systems USA. Inc, Tustin, Califórnia, Estados Unidos). O exame foi centrado nas estruturas da região central da retina e foram avaliadas as alterações presentes nas estruturas posteriores do olho mediante parecer oftalmológico.

### 3.12 ANÁLISE DE DADOS

Na avaliação genética foram identificados quais os genes relacionados à perda visual (Tabela 1) que estão presentes no genoma de cada participante. Foram medidos valores de amplitude e latência de cada um dos componentes da resposta eletrofisiológica gerada pelos 6 diferentes protocolos normatizados pela ISCEV para a eletrorretinografia de campo total. Para as medidas de eletrorretinografia multifocal será avaliada a resposta média do hexágono central e dos demais 4 anéis concêntricos do estímulo. Na avaliação da espessura retiniana, foram quantificados o valor da espessura retiniana em 9 diferentes campos maculares. Foi realizada uma análise de discriminantes lineares usando como características os dados do ERG adaptado ao escuro, ERG adaptado ao claro, o mfERG e o OCT, sendo que a amostra foi agrupada em participantes com e sem genes patogênicos. Modelos de elipses foram ajustados aos dados de ambos os grupos no espaço discriminante e foi avaliada a sobreposição da elipse.

### 3.13 RISCOS E BENEFÍCIOS

Assume-se que há possibilidade de um eventual extravio ou perda dos dados coletados e, conseqüentemente, exposição de informações pessoais dos pacientes. Em virtude disso, a fim de garantir o sigilo, assegura-se que tais dados serão manipulados com zelo, de acordo com aspectos éticos, assim como armazenados em locais seguros com acesso restrito dos pesquisadores, e utilização de códigos alfa numéricos na identificação dos pacientes.

No que tange a eventuais riscos, o paciente pode apresentar cansaço, desconforto e/ou constrangimento ao realizar os exames eletrofisiológicos ou a tomografia de coerência óptica. Para isso, a equipe do projeto irá assegurar cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar danos ao participante. A equipe também garante informar ao participante que ele terá o atendimento médico adequado em caso de desconforto durante as avaliações.

Quanto aos benefícios do estudo, cada paciente receberá um laudo dos exames que serão realizados (teste genético, OCT, mfERG e ffERG), garantindo melhor compreensão acerca do diagnóstico de RP e contribuindo para uma propedêutica individualizada.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ANÁLISE DO PERFIL DEMOGRÁFICO DOS PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR

O número de participantes com retinose pigmentar que compuseram a presente amostra foi de 20. Oito dos 20 participantes (40%) foram do sexo masculino e doze (60%) dos 20 participantes foram do sexo feminino. A faixa etária desta amostra foi de 13 a 65 anos de idade e a estatística descritiva da variável idade assim como a caracterização demográfica de cada participante pode ser observada na Tabela 5.

Tabela 5 – Características demográficas da amostra

<b>Pacientes</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>
<b>P1</b>	M	36
<b>P2</b>	F	47
<b>P3</b>	F	52
<b>P4</b>	F	65
<b>P5</b>	F	30
<b>P6</b>	F	48
<b>P7</b>	M	65
<b>P8</b>	F	13
<b>P9</b>	F	49
<b>P10</b>	F	43
<b>P11</b>	M	40
<b>P12</b>	F	27
<b>P13</b>	M	38
<b>P14</b>	M	41
<b>P15</b>	M	22
<b>P16</b>	F	49

<b>P17</b>	F	28
<b>P18</b>	M	27
<b>P19</b>	F	62
<b>P20</b>	M	63
<b><i>Estatística descritiva</i></b>		
<b><i>Média</i></b>	na	42,25
<b><i>Mediana</i></b>	na	42
<b><i>Desvio-padrão</i></b>	na	14,95
<b><i>Intervalo interquartil</i></b>	na	20,25
<b><i>Máximo</i></b>	na	65
<b><i>Mínimo</i></b>	na	13

na: não aplicável

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

#### 4.2 CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA DA AMOSTRA

A Tabela 6 mostra os resultados da análise genética dos 20 pacientes com retinose pigmentar do presente estudo. Foram identificados 108 genes distintos e 157 variantes associadas a alterações na função visual. O gene *USH2A* foi o mais frequente com frequência de 7% de todos os genes encontrados, seguido do gene *EYS*, com aproximadamente 5,09% de todos os genes encontrados. Os demais genes apresentaram frequências inferiores a 3% de todos os genes encontrados, sendo que três genes (*ADGRVI*, *CDH23*, *MYO7A*) foram observados, cada um, quatro vezes na amostra, enquanto seis outros genes (*KIAA1549*, *PDE6A*, *SLC24A1*, *TRPM1*, *VPS13B*, *WFS1*) estavam presentes, cada um, três vezes na amostra. Os demais genes apresentaram-se, respectivamente, duas vezes (20 genes no total) e uma vez (68 genes no total) na amostra.

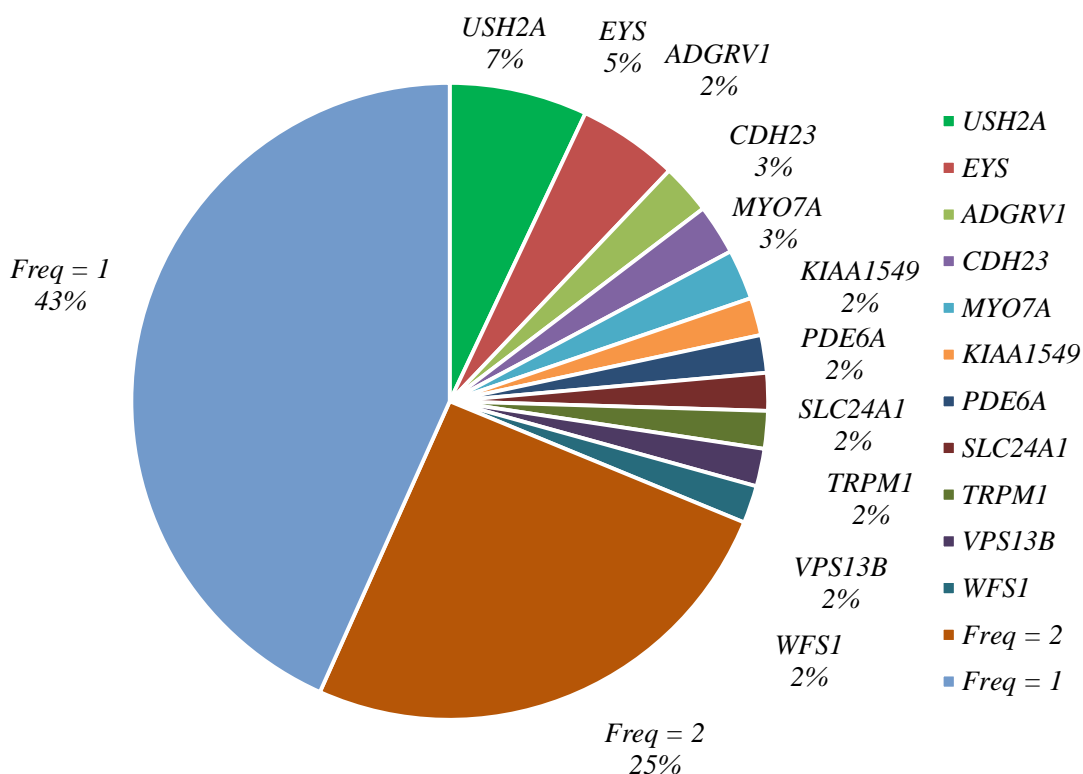
Tabela 6 – Distribuição dos genes identificados.

Gene	Frequência	%
<i>USH2A</i>	11	7,0063694
<i>EYS</i>	8	5,0955414
<i>ADGRVI</i>	4	2,5477707
<i>CDH23</i>	4	2,5477707
<i>MYO7A</i>	4	2,5477707
<i>KIAA1549</i>	3	1,910828
<i>PDE6A</i>	3	1,910828
<i>SLC24A1</i>	3	1,910828
<i>TRPM1</i>	3	1,910828
<i>VPS13B</i>	3	1,910828
<i>WFS1</i>	3	1,910828
<i>ABCC6, ADAMTS18, ADGRA3, BBS1, CDH11, DTHD1, GRM6, KCNV2, KIAA0586, LRP5, LYST, MKKS, MPDZ, NBAS, PDZD7, PEX5, RGS9, RPE65, RPGRIP1L, SCLT1 ACO2, ALMS1, ARHGEF18, BBS10, BBS2, BBS4, BBS7, CACNA1F, CACNA2D4, CC2D2A, CHM, CLCCI, COL18A1, COL2A1, CTNNA1, DHX32, DHX38, ERCC6, FAMI61A, FSCN2, GPR179, GRN, IFT172, IFT74, IFT80, IFT81, IMPG1, IMPG2, INPP5E, MERTK, MTPP, NAGLU, NMNAT1, OR2W3, P3H2, PCARE, PCDH15, PEX1, PEX10, PEX2, PEX7, PLA2G5, POC1B, POMGNT1, PRDM13, PROM1, PRPH2, RDH5, RP11L, RPGR (ORF15), RPGRIP1, RTN4IP1, SAMD11, SDCCAG8, SEMA4A, SNRNP200, TCTN2, TMEM138, TMEM237, TMEM67, TRAF3IP1, TTC21B, TUB, TUBGCP6, USH1G, VCAN, WDR19, ZNF513</i>	2	1,2738854
	1	0,6369427

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

O gráfico 1 mostra a frequência dos genes identificados na amostragem.

Gráfico 1 - Frequência dos genes na amostra estudada.



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Sendo:

Os genes listados na legenda estão ordenados de forma decrescente quanto à frequência na amostra. Grupo Freq = 2 representa a somatória de frequências dos genes que apareceram duas vezes na amostra; Grupo Freq = 1 representa a somatória de frequências dos genes que apareceram uma na amostra.

O gene USH2A esteve presente em 7/20 dos pacientes (35% dos participantes), enquanto o gene EYS esteve presente em 4/20 dos pacientes (20% dos participantes), o CDH23 esteve presente em 3/20 dos pacientes (15% dos participantes), o gene ADGRV1 e MYO7A estavam expressos cada um em 2/20 dos pacientes (10% dos pacientes).

A Tabela 7 demonstra a análise genética completa dos pacientes inseridos na pesquisa. Dentre os caracteres descritos, observa-se que cada paciente possui um número considerável de genes identificados, sendo classificados com base nos seguintes critérios: variante, classificação quanto à patogenicidade e zigosidade.

Tabela 7 – Caracterização dos genes e variantes associadas a perdas visuais identificadas na amostra.

PACIENTE	GENE	VARIANTE	CLASSIFICAÇÃO	ZIGOSIDADE
P1	<i>MYO7A</i>	c.5510T>A (p.Leu1837His)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>MYO7A</i>	c.5856G>A (Silent)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>RGS9</i>	c.1681del (p.Leu561Serfs*26)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>RPGRIP1L</i>	c.1608_1614del (p.Met537Ilefs*27)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>GPR179</i>	c.3383G>A (p.Arg1128Gln)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PEX1</i>	c.3250A>G (p.Met1084Val)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PRPH2</i>	c.635G>C (p.Ser212Thr)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>WFS1</i>	c.2050G>A (p.Ala684Thr)	Patogênico	Heterozigoto
P2	<i>ADAMTS18</i>	c.1049A>G (p.Gln350Arg)	Incerto	Heterozigoto
	<i>CDH23</i>	c.4781G>A (p.Arg1594His)	Incerto	Heterozigoto
	<i>IFT172</i>	c.4564G>A (p.Glu1522Lys)	Incerto	Heterozigoto
	<i>MPDZ</i>	c.2455C>T (p.Pro819Ser)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PCDH15</i>	c.521A>G (p.Asn174Ser)	Incerto	Heterozigoto
	<i>RPGRIP1L</i>	c.3706C>T (p.Arg1236Cys)	Incerto	Heterozigoto
	<i>TRPM1</i>	c.1557+20A>G (Intronic)	Incerto	Heterozigoto
	<i>USH2A</i>	c.12962A>G (p.Glu4321Gly)	Incerto	Heterozigoto
P3	<i>BBS1</i>	c.999G>A (p.Met333Ile)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PEX10</i>	c.418G>C (p.Gly140Arg)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PEX5</i>	c.1913C>T (p.Pro638Leu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>SLC24A1</i>	c.2640_2645del (p.Glu889_Glu890del)	Incerto	Heterozigoto
	<i>USH2A</i>	c.851A>G (p.Glu284Gly)	Provavelmente Patogênico	Heterozigoto
	<i>USH2A</i>	c.14134-3169A>G (Intronic)	Provavelmente Patogênico	Heterozigoto
	<i>ALMS1</i>	c.7775C>G (p.Thr2592Ser)	Incerto	Heterozigoto
	<i>COL18A1</i>	c.316A>G (p.Asn106Asp)	Incerto	Heterozigoto
P4	<i>DHX38</i>	c.148G>A (p.Gly50Arg)	Incerto	Heterozigoto
	<i>EYS</i>	c.8003G>T (p.Cys2668Phe)	Incerto	Heterozigoto
	<i>IFT74</i>	c.508A>C (p.Met170Leu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>KIAA1549</i>	c.1238C>T (p.Ser413Phe)	Incerto	Heterozigoto
	<i>LRP5</i>	c.3515G>A (p.Arg1172His)	Incerto	Heterozigoto
	<i>P3H2</i>	c.41_43dup (p.Leu14dup)	Incerto	Heterozigoto
	<i>SAMD11</i>	c.1285C>T (p.Arg429Trp)	Incerto	Heterozigoto
	<i>USH1G</i>	c.907C>T (p.His303Tyr)	Incerto	Heterozigoto
P5	<i>USH2A</i>	c.14110_14111insA (p.Pro4704Hisfs*6)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>USH2A</i>	c.9740-2A>G (Splice acceptor)	Provavelmente Patogênico	Heterozigoto
	<i>DTHD1</i>	c.1249G>A (p.Asp417Asn)	Incerto	Heterozigoto
	<i>LYST</i>	c.8806G>A (p.Val2936Ile)	Incerto	Heterozigoto
	<i>MTTP</i>	c.2457T>G (p.Phe819Leu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>POMGNT1</i>	Gain (Entire coding sequence)	Incerto	copy number = 3
	<i>TRPM1</i>	c.4226del (p.Gly1409Alafs*27)	Incerto	Heterozigoto
	<i>EYS</i>	c.2380C>T (p.Arg794*)	Patogênico	Homozigoto
P6	<i>GRN</i>	c.635G>A (p.Arg212Gln)	Incerto	Heterozigoto
	<i>IFT81</i>	c.752G>A (p.Arg251His)	Incerto	Heterozigoto
	<i>TMEM138</i>	c.465G>A (Silent)	Incerto	Homozigoto

Tabela 7 – Caracterização dos genes e variantes associadas

(continuação)

PACIENTE	GENE	VARIANTE	CLASSIFICAÇÃO	ZIGOSIDADE
P7	<i>KCNV2</i>	c.1303G>T (p.Asp435Tyr)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PLA2G5</i>	c.347A>G (p.Tyr116Cys)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PROM1</i>	c.1925C>T (p.Pro642Leu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>SCLT1</i>	c.1403C>T (p.Thr468Met)	Incerto	Heterozigoto
	<i>SLC24A1</i>	c.2587G>A (p.Glu863Lys)	Incerto	Heterozigoto
	<i>TMEM67</i>	c.2515A>C (p.Met839Leu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>RPE65</i>	c.1205G>A (p.Trp402*)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>RPE65</i>	c.1243G>A (p.Ala415Thr)	Provavelmente Patogênico	Heterozigoto
	<i>FAM161A</i>	c.2124_2126del (p.Glu709del)	Incerto	Heterozigoto
	<i>IMPG2</i>	c.1239+6T>A (Intronic)	Incerto	Heterozigoto
P8	<i>KIAA1549</i>	c.598A>G (p.Met200Val)	Incerto	Heterozigoto
	<i>MKKS</i>	c.128T>G (p.Leu43Arg)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PEX2</i>	c.794A>G (p.Tyr265Cys)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PRDM13</i>	c.1422G>A (Silent)	Incerto	Heterozigoto
	<i>TMEM237</i>	c.424G>A (p.Ala142Thr)	Incerto	Heterozigoto
	<i>VPS13B</i>	c.10274C>G (p.Pro3425Arg)	Incerto	Heterozigoto
	<i>ZNF513</i>	c.943A>G (p.Thr315Ala)	Incerto	Heterozigoto
	<i>EYS</i>	c.3443+1G>T (Splice donor)	Patogênico	Homozigoto
	<i>ABCC6</i>	c.3940C>T (p.Arg1314Trp)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>NMNAT1</i>	c.769G>A (p.Glu257Lys)	Patogênico	Heterozigoto
P9	<i>EYS</i>	c.1684A>G (p.Met562Val)	Incerto	Heterozigoto
	<i>EYS</i>	c.3250A>C (p.Thr1084Pro)	Incerto	Homozigoto
	<i>EYS</i>	c.4402G>C (p.Asp1468His)	Incerto	Homozigoto
	<i>DHX32</i>	c.2143G>T (p.Asp715Tyr)	Incerto	Heterozigoto
	<i>SLC24A1</i>	c.1311G>A (Silent)	Incerto	Heterozigoto
	<i>MYO7A</i>	c.6070C>T (p.Arg2024*)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>MYO7A</i>	c.4031T>C (p.Leu1344Pro)	Provavelmente Patogênico	Heterozigoto
	<i>ABCC6</i>	Gain (Exons 10-31)	Incerto	copy number = 3
	<i>ADAMTS18</i>	c.2380C>G (p.Leu794Val)	Incerto	Heterozigoto
	<i>ADGRA3</i>	c.2697T>A (p.Asn899Lys)	Incerto	Heterozigoto
P10	<i>BBS10</i>	c.1901C>G (p.Ala634Gly)	Incerto	Heterozigoto
	<i>LRP5</i>	c.220A>G (p.Lys74Glu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PDE6A</i>	c.1708A>G (p.Thr570Ala)	Incerto	Heterozigoto
	<i>SEMA4A</i>	c.1043G>T (p.Arg348Leu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>USH2A</i>	c.13139C>T (p.Thr4380Ile)	Incerto	Heterozigoto
	<i>RPGR (ORF15)</i>	c.3040del (p.Glu1014Argfs*75)	Patogênico	Hemizigoto
	<i>ADGRV1</i>	c.16640G>A (p.Arg5547His)	Incerto	Heterozigoto
	<i>ADGRV1</i>	c.3628A>C (p.Ile1210Leu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>CACNA2D4</i>	c.2609G>A (p.Arg870Gln)	Incerto	Heterozigoto
	<i>OR2W3</i>	Gain (Entire coding sequence)	Incerto	copy number = 3
P11	<i>PDE6A</i>	c.784G>A (p.Ala262Thr)	Incerto	Heterozigoto
	<i>POC1B</i>	c.967C>T (p.Pro323Ser)	Incerto	Heterozigoto
	<i>RP1L1</i>	c.41G>A (p.Arg14His)	Incerto	Heterozigoto
	<i>TRAF3IP1</i>	c.1159+1G>C (Splice donor)	Incerto	Heterozigoto
	<i>TTC21B</i>	c.2587C>T (p.Arg863Trp)	Incerto	Heterozigoto
	<i>VPS13B</i>	c.6114T>G (p.Asn2038Lys)	Incerto	Heterozigoto
	<i>WFS1</i>	c.1364C>T (p.Thr455Met)	Incerto	Heterozigoto
	<i>ADGRV1</i>	c.5779_5783dup (p.Ser1928Argfs*42)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>ADGRV1</i>	Gain (Exons 79-83)	Provavelmente Patogênico	copy number = 3
	<i>BBS2</i>	c.1207C>T (p.Arg403Cys)	Incerto	Heterozigoto
P12	<i>BBS4</i>	c.1511C>T (p.Ala504Val)	Incerto	Heterozigoto
	<i>BBS7</i>	c.1375C>T (p.Arg459Cys)	Incerto	Heterozigoto
	<i>NAGLU</i>	c.1130G>A (p.Arg377His)	Incerto	Heterozigoto
	<i>RPGRIPI</i>	c.2059G>C (p.Asp687His)	Incerto	Heterozigoto

Tabela 7 – Caracterização dos genes e variantes associadas

(continuação)

PACIENTE	GENE	VARIANTE	CLASSIFICAÇÃO	ZIGOSIDADE	
P13	<i>GRM6</i>	c.1292C>T (p.Pro431Leu)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>IMPG1</i>	c.1673A>G (p.Tyr558Cys)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>SCLT1</i>	c.698T>C (p.Leu233Ser)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>SDCCAG8</i>	c.1525C>G (p.Gln509Glu)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>EYS</i>	c.4651G>T (p.Glu1551*)	Patogênico	Heterozigoto	
P14	<i>EYS</i>	c.6794del (p.Pro2265Glnfs*46)	Patogênico	Heterozigoto	
	<i>KIAA0586</i>	c.130dup (p.His44Profs*8)	Patogênico	Heterozigoto	
	<i>RDH5</i>	c.572G>A (p.Arg191Gln)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>TCTN2</i>	c.668C>T (p.Thr223Met)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>TUBGCP6</i>	c.4001C>G (p.Ser1334Trp)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>USH2A</i>	c.2809+1G>A (Splice donor)	Patogênico	Heterozigoto	
	<i>USH2A</i>	Deletion (Exons 46-47)	Patogênico	Heterozigoto	
	<i>CDH23</i>	c.8407G>A (p.Val2803Ile)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>CDHR1</i>	c.2185A>G (p.Lys729Glu)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>CLCC1</i>	c.226T>G (p.Tyr76Asp)	Incerto	Heterozigoto	
P15	<i>GRM6</i>	c.700G>A (p.Val234Ile)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>IFT80</i>	c.1771A>G (p.Ile591Val)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>MERTK</i>	c.565A>G (p.Ile189Val)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>PEX5</i>	c.1031G>A (p.Arg344Gln)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>RTN4IP1</i>	c.446C>T (p.Pro149Leu)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>VCAN</i>	c.9025G>A (p.Glu3009Lys)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>USH2A</i>	c.12575G>A (p.Arg4192His)	Patogênico	Heterozigoto	
	<i>USH2A</i>	c.7932G>A (p.Trp2644*)	Patogênico	Heterozigoto	
	<i>ADGRA3</i>	c.433A>G (p.Asn145Asp)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>ERCC6</i>	c.530A>G (p.Gln177Arg)	Incerto	Heterozigoto	
	P16	<i>LYST</i>	c.7787G>A (p.Arg2596Gln)	Incerto	Heterozigoto
		<i>MKKS</i>	c.1098T>A (p.Asn366Lys)	Incerto	Heterozigoto
		<i>NBAS</i>	c.4207T>A (p.Ser1403Thr)	Incerto	Heterozigoto
<i>PDE6A</i>		c.717+5G>A (Intronic)	Incerto	Heterozigoto	
<i>VPS13B</i>		c.1981G>A (p.Asp661Asn)	Incerto	Heterozigoto	
<i>CDH23</i>		c.5891dup (p.Tyr1964*)	Patogênico	Heterozigoto	
<i>CDH23</i>		c.9501dup (p.Arg3168Alafs*9)	Patogênico	Heterozigoto	
<i>TRPM1</i>		c.1162C>T (p.Arg388*)	Patogênico	Heterozigoto	
<i>CDHR1</i>		c.1320+4G>C (Intronic)	Incerto	Heterozigoto	
P17		<i>FSCN2</i>	c.609G>C (p.Glu203Asp)	Incerto	Heterozigoto
	<i>INPP5E</i>	c.812+4_812+6del (Intronic)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>NBAS</i>	c.2056C>T (p.Arg686Trp)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>PCARE</i>	c.1648G>A (p.Glu550Lys)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>PDZD7</i>	c.2319_2342del (p.Arg777_Ser784del)	Incerto	Heterozigoto	
	<i>CHM</i>	c.1584_1587del (p.Val529Hisfs*7)	Patogênico	Hemizigoto	
	<i>BBS1</i>	c.1110+329C>T (Intronic)	Incerto	Heterozigoto	
	P18	<i>KCNV2</i>	c.48G>C (p.Trp16Cys)	Incerto	Heterozigoto
		<i>RGS9</i>	c.1868G>A (p.Arg623Gln)	Incerto	Heterozigoto
		<i>TUB</i>	c.49G>T (p.Glu17*)	Incerto	Heterozigoto
<i>WFS1</i>		c.1243G>C (p.Val415Leu)	Incerto	Heterozigoto	

Tabela 7 – Caracterização dos genes e variantes associadas

(conclusão)

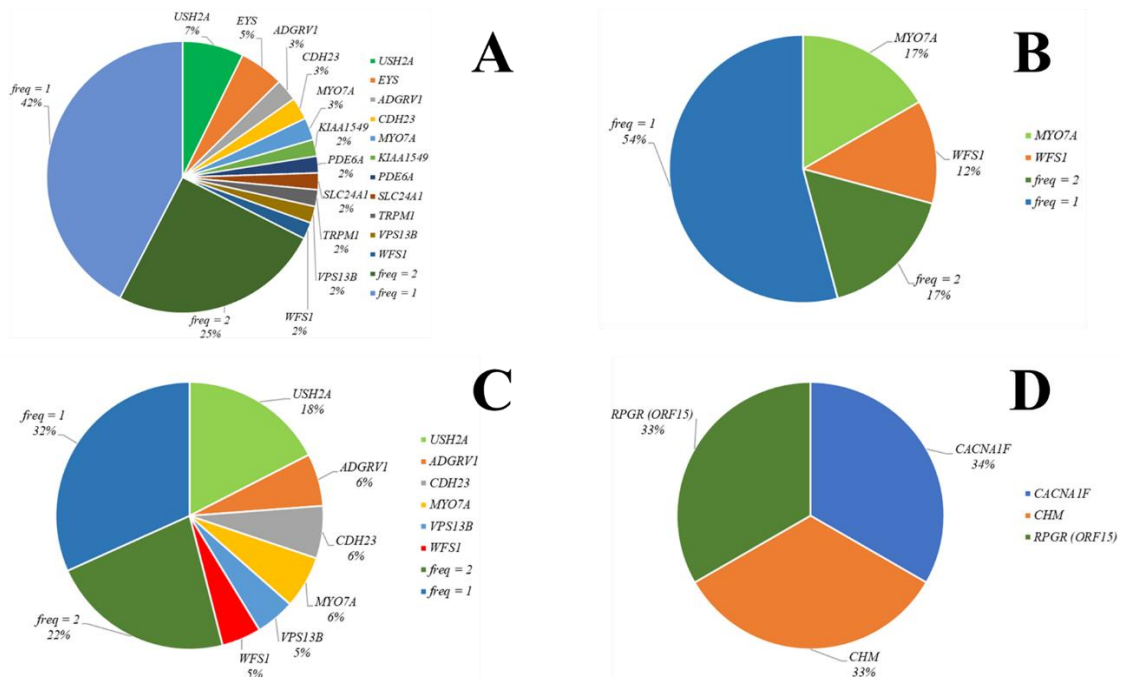
PACIENTE	GENE	VARIANTE	CLASSIFICAÇÃO	ZIGOSIDADE
P19	<i>SNRNP200</i>	c.3260C>T (p.Ser1087Leu)	Patogênico	Heterozigoto
	<i>CACNA1F</i>	c.1843G>A (p.Ala615Thr)	Incerto	Heterozigoto
	<i>CC2D2A</i>	c.2519T>C (p.Ile840Thr)	Incerto	Heterozigoto
	<i>CTNNA1</i>	c.1685A>G (p.Asn562Ser)	Incerto	Heterozigoto
	<i>KIAA1549</i>	c.1562T>C (p.Val521Ala)	Incerto	Heterozigoto
	<i>MPDZ</i>	c.4736G>C (p.Gly1579Ala)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PEX7</i>	c.195C>G (p.Asp65Glu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>USH2A</i>	c.13511A>C (p.Glu4504Ala)	Incerto	Heterozigoto
	<i>ACO2</i>	c.1879G>A (p.Gly627Ser)	Incerto	Heterozigoto
	<i>ARHGEF18</i>	c.2113G>A (p.Ala705Thr)	Incerto	Heterozigoto
	<i>COL2A1</i>	c.4135C>T (p.Arg1379Cys)	Incerto	Heterozigoto
P20	<i>DTHD1</i>	c.784G>T (p.Ala262Ser)	Incerto	Heterozigoto
	<i>KIAA0586</i>	c.1552C>T (p.Pro518Ser)	Incerto	Heterozigoto
	<i>PDZD7</i>	c.278C>T (p.Pro93Leu)	Incerto	Heterozigoto
	<i>WDR19</i>	c.3337G>T (p.Ala1113Ser)	Incerto	Heterozigoto

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

### 4.3 IDENTIFICAÇÃO ALÉLICA

A distribuição dos diferentes tipos de alelos identificados nos 108 genes relacionados a perdas visuais na amostra está representada na Gráfico 2. Quanto à frequência dos alelos recessivos, pode-se identificar 94 genes diferentes, sendo que o gene *USH2A* apresentou 11 alelos recessivos (frequência de 7,28% de todos os alelos) enquanto gene *EYS* apresentou 8 alelos recessivos (5,29% de todos os alelos). As demais frequências dos genes recessivos foram inferiores a 3% cada. Foram identificados 24 genes autossômicos dominantes, sendo 17 deles únicos. O gene *MYO7A* foi o mais frequente, com 4 ocorrências (16,66%) enquanto o gene *WFS1* apresentou 3 alelos dominantes (12,5%). No que tange aos genes responsáveis pelas formas sindrômicas, 63 foram identificados. A frequência do *USH2A* foi de 17,46%, sendo essas variantes responsáveis pelas Síndrome de Usher em todos os casos e pela retinose pigmentar em 10 casos. Os demais genes foram responsáveis por causar, principalmente, as síndromes de Usher, de Joubert e de Bardet-Biedl, conforme a Gráfico3. Os alelos ligados ao cromossomo X tiveram frequência de 33,33% na amostra total, totalizando 3 genes ligados ao cromossomo X.

Gráfico 2 –Frequência dos genes quanto às variantes.



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Sendo:

(A) Frequência dos genes recessivos.

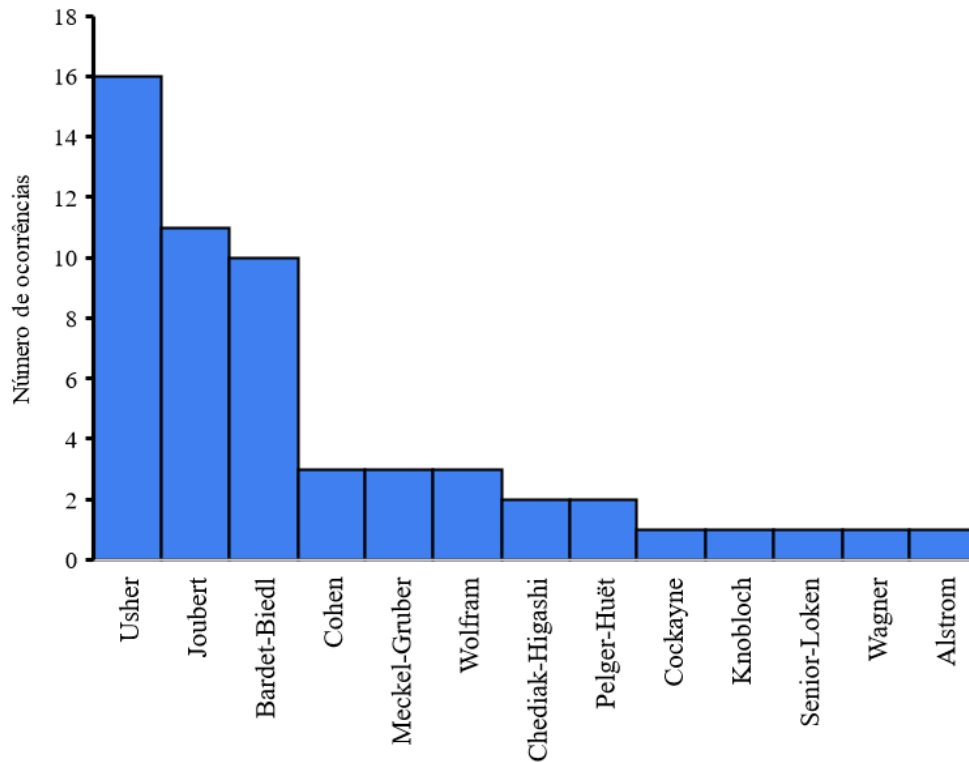
(B) Frequência dos genes dominantes.

(C) Frequência dos genes sindrômicos.

(D) Frequências dos genes ligados ao cromossomo X. Foi feito agrupamento dos genes cujas variantes apresentaram baixas frequências.

O Grupo Freq = 2 representa a somatória de frequências dos genes que apareceram apenas duas vezes na amostra, enquanto o Grupo Freq = 1 representa a somatória de frequências dos genes que apareceram somente uma vez na amostra.

Gráfico 3 – Frequência das síndromes apresentadas pelos demais genes.

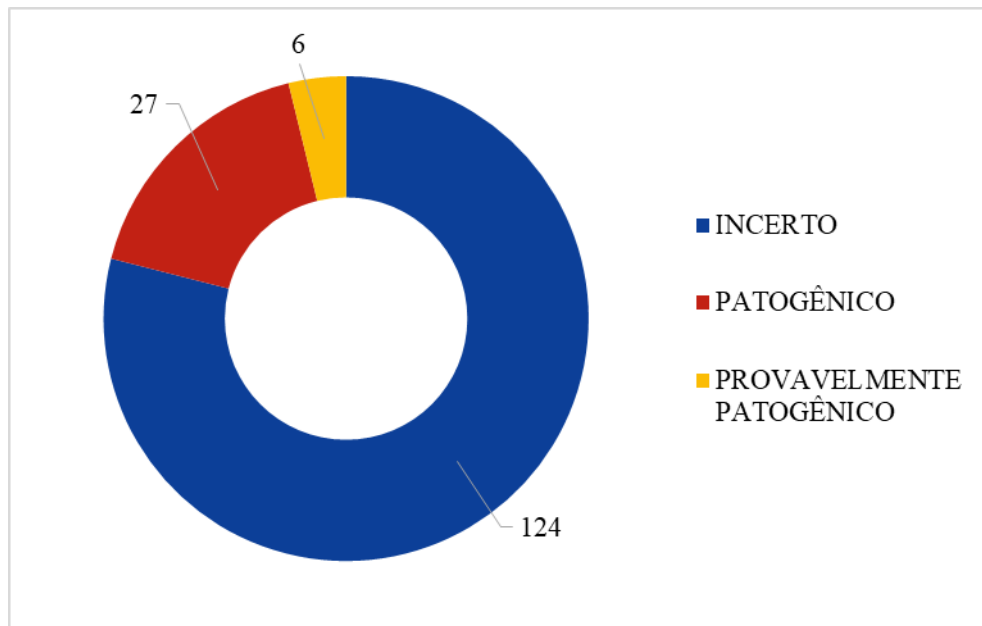


Fonte: Dados da pesquisa (2023)

#### 4.4 IDENTIFICAÇÃO DAS VARIANTES PATOGÊNICAS

Foram identificadas 27 variantes dos genes classificadas como patogênicas, 6 variantes classificadas como provavelmente patogênicas e 124 variantes desses genes classificadas como incertas (Gráfico 4). Ainda que, na maioria dos casos, o diagnóstico tenha sido incerto em relação à patogenicidade, os genes observados com maior frequência apresentaram um número considerável de variantes com patogenia conhecida, conforme a Gráfico 4.

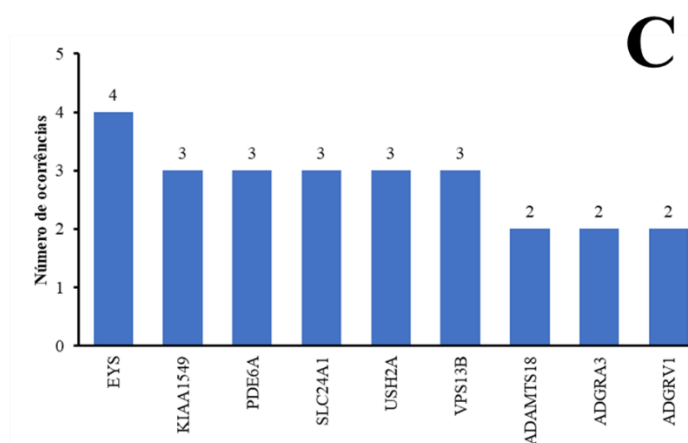
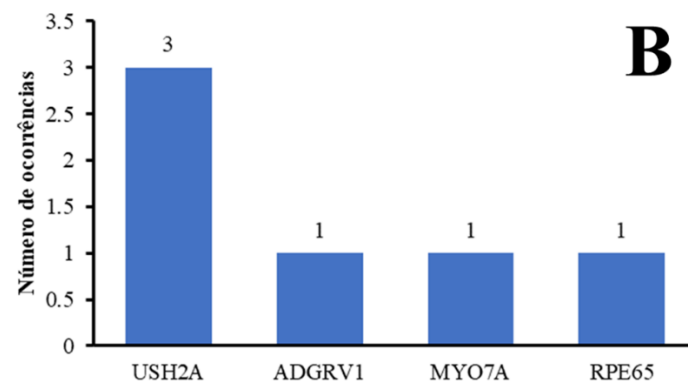
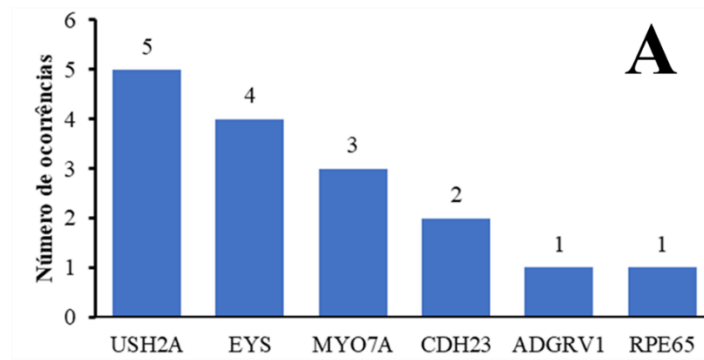
Gráfico 4– Frequência das variantes quanto à patogênese.



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

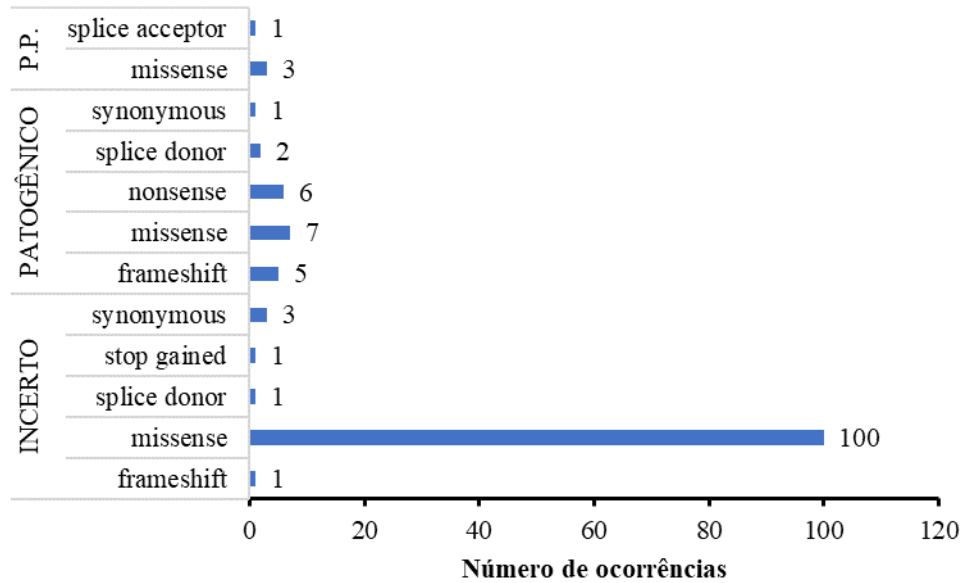
Outra variável de interesse do estudo da patogênese foram as mutações ocorridas. Na Figura 6, que avalia a frequência das mutações na amostra, foi observado que a *missense mutation* foi a consequência molecular predominante ao longo de toda a amostra. As frequências das demais mutações presentes na amostra da Figura 6 foram separadas de acordo com a patogênese. A amostra apresentou 26 mutações não descritas, o que representa 16,5% da população. A figura 7 apresenta a frequência de mutações ocorridas entre os genes *USH2A*, *EYS*, *MYO7A*, *RPE65*, *ADGRV1* e *CDH23*. O restante apresentou alterações diversas conforme mostra a Tabela 4. Quanto à descrição das variantes, mais de 80% foram variantes de nucleotídeo único, conforme a Gráfico 5.

Gráfico 5 – (A) Frequência das variantes dos genes patogênicos mais frequentes. (B) Frequência das variantes dos genes provavelmente patogênicos mais frequentes. (C) Frequência das variantes dos genes incertos mais frequentes.

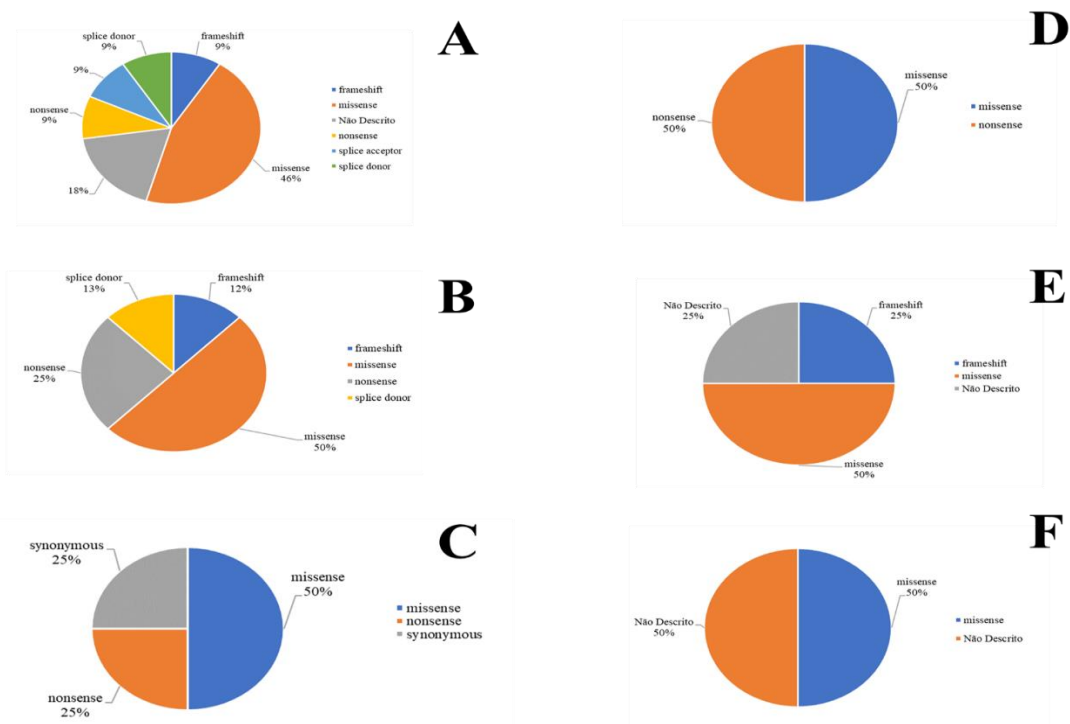


Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Gráfico 6 – Frequência das mutações na amostra quanto à patogênese.

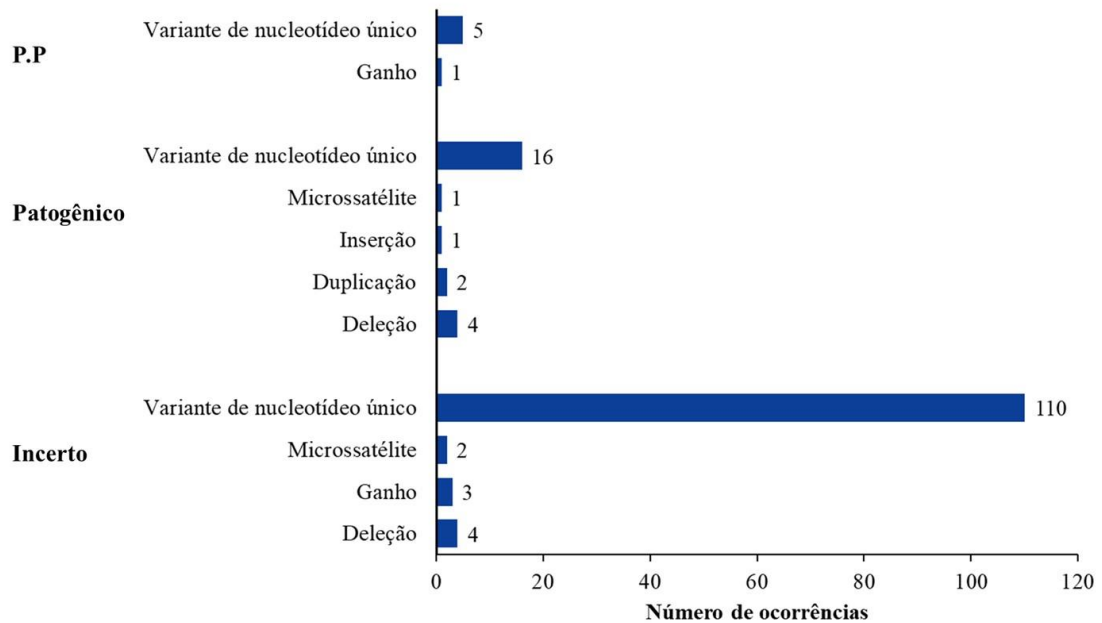


Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Gráfico 7 – (A) Frequência das mutações na amostra – *USH2A*. (B) Frequência das mutações na amostra – *EYS*. (C) Frequência das mutações na amostra – *MYO7A*. (D) Frequência das mutações na amostra – *RPE65*. (E) Frequência das mutações na amostra – *ADGRV1*. (F) Frequência das mutações na amostra – *CDH23*.

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Gráfico 8 – Descrição das variantes quanto a patogênese.



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

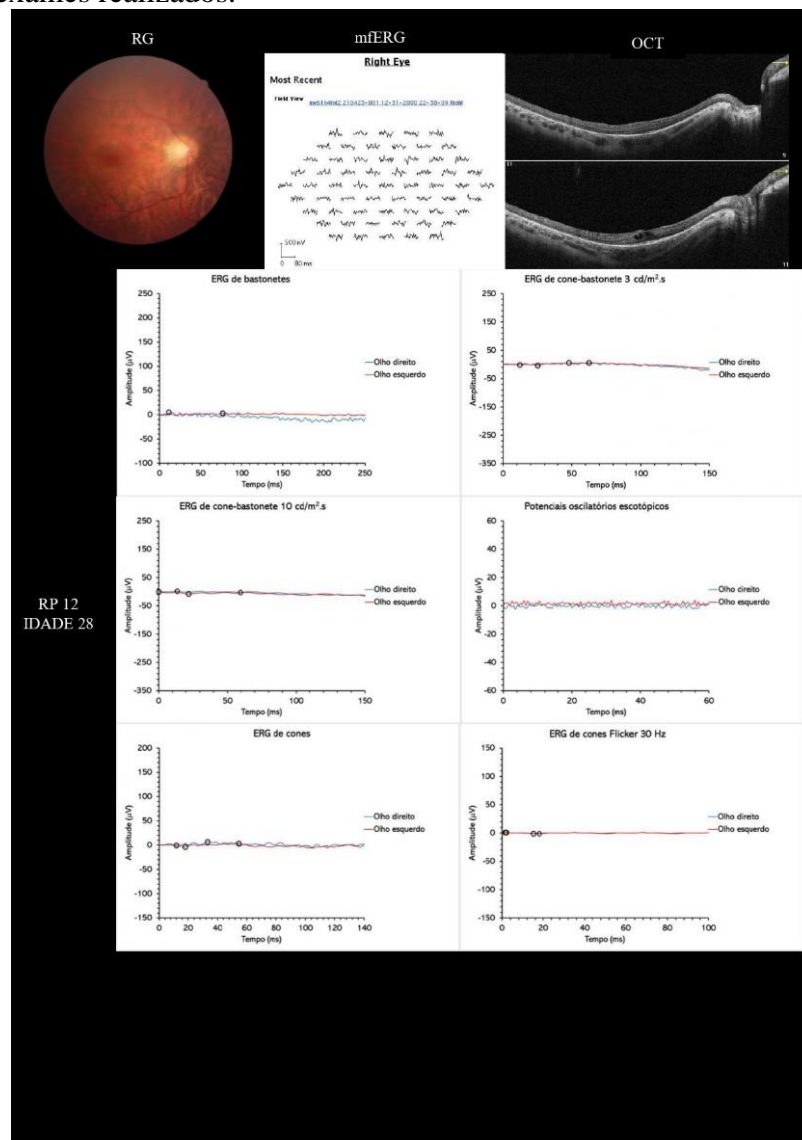
#### 4.5 CARACTERIZAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA E ESTRUTURAL DA RETINA DOS PACIENTES COM DIFERENTES GENÓTIPOS

Foram selecionados dois pacientes representativos na amostra para análise dos diferentes exames realizados. A Figura 2 corresponde à apresentação clínica de um paciente com resultado do teste genético a indicação de presença de variante patogênica. O paciente RP 12 apresentou o diagnóstico de RP ao exame de retinografia, indicando atrofia do epitélio pigmentado da retina peripapilar. O exame de OCT evidenciou edema macular cistóide, sendo a espessura da retina neuro-sensorial macular aumentada com presença de líquido intraretinal cístico. Ao exame do mfERG não foram identificadas respostas confiáveis em ambos os olhos, enquanto no ffERG não foram identificadas respostas dos protocolos de ERG adaptados ao claro e ao escuro para o registro de ambos os olhos.

A Figura 3 corresponde à apresentação clínica de um paciente que não demonstrou genes patogênicos para retinose pigmentar no teste genético (paciente RP 20). É válido ressaltar que, o teste genético com significância incerta, ou seja, sem a presença de genes patogênicos, não excluiu o diagnóstico de retinose pigmentar do paciente representado na Figura 3, haja vista que os demais exames foram capazes de reconhecer a manifestação da patologia. O paciente

RP 20 apresentou o diagnóstico de RP ao exame de retinografia, indicando atrofia do epitélio pigmentado da retina peripapilar. Ao exame de OCT, foi identificado atrofia da retina externa e retina neuro-sensorial com camada de fotorreceptores/linha elipsoide com atrofia. No exame de mfERG, em ambos os olhos houve respostas preservadas na região temporal e diminuição nas demais áreas (20° x 20° centrais). O fERG identificou respostas diminuídas e presença de potenciais oscilatórios.

Figura 2 – Apresentação clínica de um paciente (RP 12) representativo da amostra sob avaliação dos diferentes exames realizados.



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Sendo: O paciente RP 12, de 28 anos, apresentou na Retinografia (RG): papila inclinada com escavação papilar 0,2 com atrofia do epitélio pigmentado da retina peripapilar. No exame

eletrorretinográfico multifocal (mfERG) não foram identificadas respostas confiáveis em ambos os olhos. As imagens tomográficas de coerência óptica (OCT) apresentam edema macular cistóide, espessura da retina neuro-sensorial macular aumentada com presença de líquido intraretinal cístico depressão foveal ausente e complexo EPR- coriocalpilar sem alterações. No que tange ao eletrorretinograma de campo total, em ambos os olhos não foi possível identificar as respostas do protocolo adaptado ao escuro do ERG de bastonetes e dos protocolos adaptados ao escuro do ERG de cones e bastonetes com flash de 3 cd.s/m<sup>2</sup> e 10 cd.s/m<sup>2</sup>. Não foi observada a presença de potenciais oscilatórios (OP) em estado de adaptação ao escuro para o registro de ambos os olhos. A mesma ausência de resposta foi observada no protocolo para resposta de cones adaptada ao claro e do ERG de 30 Hz.



Sendo:

O paciente RP 20, de 64 anos, apresentou na Retinografia (RG): atrofia do epitélio pigmentado da retina peripapilar. No exame eletrorretinográfico multifocal (mfERG), em ambos os olhos houve respostas preservadas na região temporal e diminuição nas demais áreas (20° x 20° centrais). As imagens tomográficas de coerência óptica (OCT) apresentam atrofia da retina externa, retina neuro-sensorial com camada de fotorreceptores/linha elipsoide com atrofia, depressão foveal presente e complexo EPR- membrana de bruch com irregularidade. No que tange ao eletrorretinograma de campo total, em ambos os olhos foi possível identificar as ondas b do protocolo adaptado ao escuro do ERG de bastonetes e as ondas a e b nos protocolos adaptados ao escuro do ERG de cones e bastonetes com flash de 3 cd.s/m<sup>2</sup> e 10 cd.s/m<sup>2</sup> com respostas diminuídas. Foi observado a presença de potenciais oscilatórios (OP) em estado de adaptação ao escuro para o registro de ambos os olhos. A resposta de cones adaptada ao claro apresentou onda a e onda b em ambos os olhos. O ERG de 30 Hz foi encontrado em ambos os olhos

A tabela 8 mostra um resumo dos achados eletrofisiológicos e imagenológicos da retina de todos os pacientes estudados.

Tabela 8 - Resumo dos resultados de eletrorretinografia e tomografia de coerência óptica dos pacientes estudados.

<b>Pacientes</b>	<b>Variante patogênica</b>	<b>mfERG</b>	<b>ffERG</b>	<b>OCT</b>
PR 1	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Descolamento de vítreo posterior e edema macular cistóide
PR 2	SIM	Respostas parafoveal normal e restante diminuído	Respostas adaptadas ao claro e escuro diminuídas	Aumento da espessura macular
PR 3	NÃO	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Aumento da espessura macular com esquisse macular

PR 4	SIM	Resposta parafoveal diminuída	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Edema macular cistóide
PR 5	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Aumento da espessura macular e edema macular cistóide
PR 6	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Descolamento de vítreo posterior e perda de fotorreceptores
PR 7	NÃO	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Diminuição da espessura macular e atrofia da retina
PR 8	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Diminuição da espessura macular e atrofia da retina
PR 9	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Espessura da retina normal com perda de fotorreceptores
PR 10	SIM	Diminuição difusa das respostas	Respostas adaptadas ao escuro diminuídas e ausência de respostas adaptadas ao claro	Atrofia de retina externa em região paramacular
PR 11	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Estafiloma de polo posterior e afinamento coroidal

PR 12	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Aumento da espessura macular e edema macular cistóide.
PR 13	NÃO	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Diminuição da espessura macular e atrofia da retina
PR 14	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Espessura da retina normal com perda de fotorreceptores
PR 15	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Diminuição da espessura macular com interrupção de fotorreceptores
PR 16	SIM	Ausência de resposta	Ausência de resposta para adaptação ao claro e ao escuro	Atrofia da retina externa
PR 17	SIM	Ausência de resposta	Resposta para adaptação ao claro e ao escuro diminuídas	Atrofia da retina externa
PR 18	SIM	Ausência de resposta	Resposta para adaptação ao claro e ao escuro diminuídas	Diminuição da espessura macular e atrofia da retina
PR 19	SIM	Ausência de resposta	Resposta para adaptação ao claro e ao escuro diminuídas	Disrupção da linha de fotorreceptores
PR 20	NÃO	Preservação das respostas temporais e ausência nas demais áreas	Resposta para adaptação ao claro e ao escuro diminuídas	Atrofia da retina externa e membrana epirretiniana macular discreta

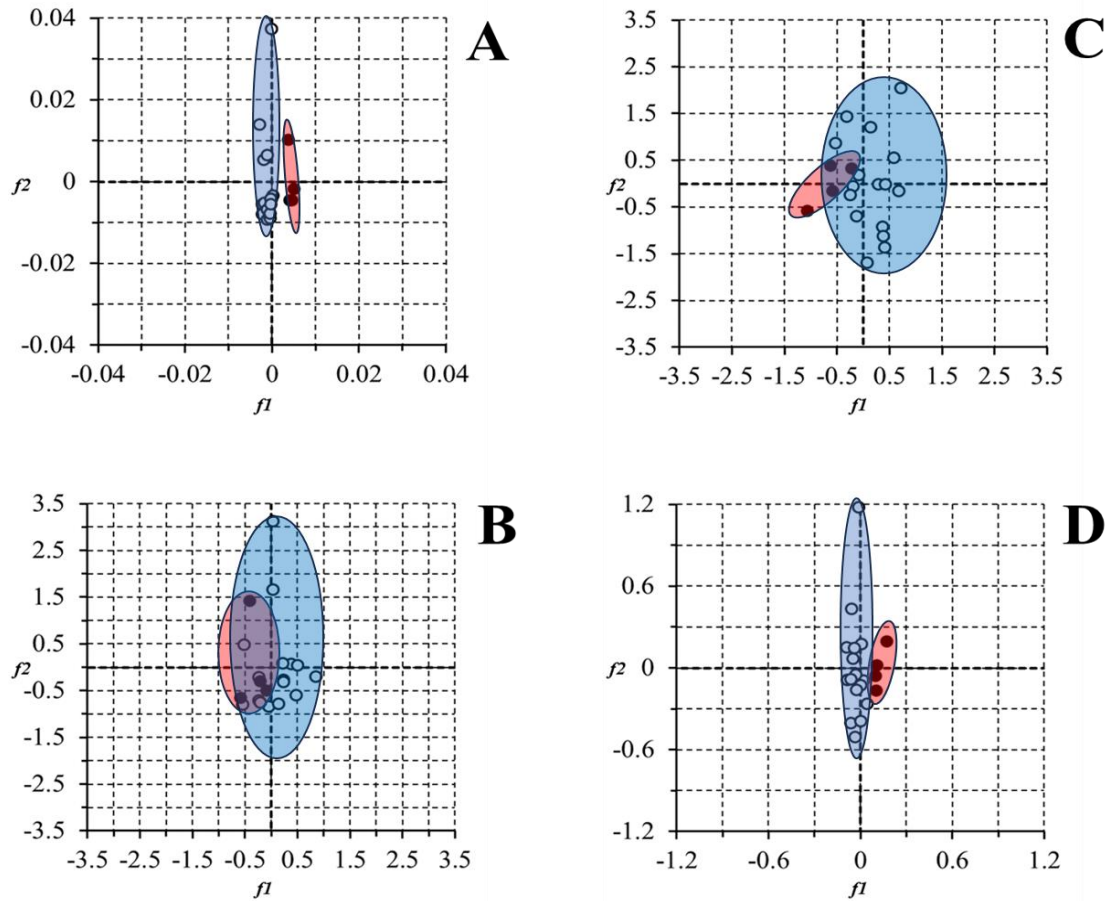
---

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

#### 4.6 AVALIAÇÃO DOS GENÓTIPOS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR E OS RESULTADOS ELETROFISIOLÓGICOS E DE ESPESSURA DA RETINA

A avaliação da associação entre a expressão de genes patogênicos com os resultados dos testes eletrofisiológicos e de imagem da retina foi realizada usando a análise de discriminantes lineares. A Figura 4 mostra o espaço bidimensional de funções discriminantes para a avaliação da associação entre a expressão dos genes patogênicos e os resultados do ERG escotópico (A), os resultados do ERG fotópico (B), os resultados do mfERG (C) e do OCT (D). Foi observado que quando usadas as características do ERG escotópico e do OCT não houve sobreposição das elipses que delimitam os dados oriundos de participantes que expressam genes patogênicos (círculos brancos e elipse azul) e dos participantes que não expressam genes patogênicos (círculos pretos e elipse vermelha). A ausência dessa sobreposição é um forte indicador de que esses dois exames podem ser usados para melhor diferenciação funcional ou estrutural da retina dos pacientes que expressam ou não genes patogênicos relacionados com perda visual. Já nos gráficos que usaram os dados oriundos do ERG fotópico e do mfERG, foi observado que havia sobreposição entre as elipses que delimitavam os dados de cada grupo de pacientes.

Figura 4 - Espaço de discriminantes lineares para avaliar a associação entre a expressão de genes patogênicos relacionados a perdas visuais e os resultados eletrofisiológicos do ERG escotópico (A), ERG fotópico (B), mfERG (C) e estruturais do OCT (D).



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Sendo:

Os círculos brancos representam os dados de pacientes que expressavam genes patogênicos relacionados a perdas visuais e os círculos pretos representam os dados de participantes que não expressam tais genes. As elipses azuis representam a área de distribuição dos dados dos participantes que expressam genes patogênicos relacionados a perdas visuais e as elipses vermelhas representam a área de distribuição dos dados dos pacientes que não expressam tais genes.

## 5 DISCUSSÃO

Os resultados principais do presente estudo foram (i) a descrição molecular dos principais genes reconhecidamente patogênicos (*USH2A*, *EYS*, *ADGRV1*, *CDH23* e *MYO7A*) envolvidos com a perda visual em pacientes com retinose pigmentar em uma casuística constituída por pessoas naturais do Estado do Pará; (ii) a descrição de casos sem genes reconhecidamente patogênicos; (iii) as mutações missense mutation e as variantes de nucleotídeo único foram as mais frequentes na amostra; (iv) a presença das variantes patogênicas não parece estar associada com uma piora funcional da retina dos pacientes; (v) identificação do eletrorretinograma de campo total adaptado ao escuro e da espessura retiniana macular, como exames que melhor diferenciam os pacientes com e sem expressão de genes patogênicos.

Os aspectos sociodemográficos da pesquisa demonstraram, dentre os indivíduos que compuseram a amostra (n=20), o predomínio do sexo feminino (60%) e a média de idade acima de 41 anos, dados que condizem com a literatura encontrada. No estudo de Costa *et al.*, (2017) sobre o diagnóstico molecular de pacientes brasileiros com RP, o tamanho amostra do estudo foi próximo ao desta pesquisa (n=16). Por outro lado, o estudo de Queiroz *et al.*, (2013), apresentou uma constituição bem maior de pacientes (n=130), todavia, o tamanho amostral tão elevado no estudo foi decorrente deste ter sido realizado em um ambulatório de Distrofias Retinianas, diferentemente desta pesquisa, mas a idade média (n=42,63) e o maior contingente de mulheres (n=55%) na amostra, estão próximos ao desta pesquisa. Os valores de faixa etária assemelham-se, também, ao encontrado no estudo de Santos *et al.*, (2022), no qual foi avaliada uma coorte de 100 pacientes com retinose pigmentar em Porto Rico, apresentou uma média de idade de 42 anos.

O gene *USH2A* apresentou a maior frequência na amostra estudada, representando 7% de todos os genes encontrados e estando presente em 35% (7 dos 20 pacientes) de todos os participantes do estudo. No estudo de Xu *et al.*, (2014) ao avaliar genes que mais frequentemente apresentaram mutações causadoras de RP, pode-se observar que o gene *USH2A*, destacou-se, como sendo um dos mais prevalentes na sua amostra. No presente estudo, o gene *USH2A* apresentou 5 variantes patogênicas, 3 variantes provavelmente patogênicas e 3 variantes descritas com significância incerta. No estudo de Costa *et al.*, (2017) o gene *USH2A* apresentou 1 variante patogênica, 2 variantes provavelmente patogênicas e 2 variantes descritas

como inconclusivas. Já na pesquisa de Santos *et al.*, (2022), que contou com a presença de 100 pacientes de Porto Rico, as mutações no gene *USH2A* estavam associadas a 9% dos casos. Em outro estudo, com uma população espanhola, as mutações do gene *USH2A* contribuíram para 19% dos casos de RP no estudo (Perea-Romero *et al.*, 2021).

O segundo gene mais frequente foi *EYS*, com frequência de 5% de todos os genes e em 20% de todos os participantes. Santos *et al.*, (2022) identificou 8 mutações patogênicas envolvendo o gene *EYS*, distribuídos em diferentes áreas de Porto Rico. Dos demais genes encontrados no estudo, estes apresentaram uma frequência inferior a 3%, sendo que três genes o *ADGRV1*, *CDH23* e o *MYO7A* foram observados, cada um, quatro vezes na amostra, enquanto seis outros genes, o *KIAA1549*, *PDE6A*, *SLC24A1*, *TRPM1*, *VPS13B* e o *WFS1*, estavam presentes, cada um, três vezes na amostra. Os demais genes apresentaram-se, respectivamente, duas vezes, 20 genes no total, e uma vez, 68 genes no total, na amostra. No estudo de Sather *et al.*, (2023) a respeito das características clínicas e das variantes genéticas de uma grande coorte de pacientes com RP, encontrou em sua amostra baixa ocorrência de genes como o *MYO7A*, *VPS13B*, *PRPH2* e *BBS1*, assim como nesta pesquisa, tendo como mais frequente o *RPGR* o *USH2A*, diferente desta pesquisa, que observou apenas a presença frequente do *USH2A*.

Os achados clínicos apontaram que a maioria dos pacientes que compuseram o estudo possuíam a RP associada a um ou mais genes ligados a perda da acuidade visual (Queiroz *et al.*, 2013). O diagnóstico molecular da RP apresenta vantagem, pois permitiu a viabilização do rastreio de um número significativo de genes envolvidos na patologia da retinose pigmentar. Em 16 (80%) pacientes, variantes potencialmente causadoras da doença foram detectadas em genes que são reconhecidamente patogênicos pela literatura científica. Em 4 (20%) pacientes não houve a expressão de genes reconhecidamente patogênicos. A ausência de genes reconhecidamente patogênicos não delimita a manifestação da doença, pois a retinose pigmentar foi confirmada nesses pacientes, por meio da avaliação oftalmológica e dos demais exames do estudo. A literatura recente aponta que diferentes estudos têm mostrado casos de pacientes com retinose pigmentar com genes patogênicos que também foram descritos nesta pesquisa (Daiger *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2014). Outros estudos descreveram casos com os genes não patogênicos descritos no presente estudos (Costa *et al.*, 2017; Motta *et al.*, 2018; Sather *et al.*, 2023). Dentre os 20 pacientes avaliados no presente estudo, 80% apresentaram diagnóstico molecular conclusivo e em 20% obtiveram genes com significância incerta. Esses achados assemelham-se aos encontrados no estudo de Motta *et al.*, (2018), no qual 28,4% dos diagnósticos moleculares realizados apontaram resultados negativos ou inconclusivos, em comparação com 71,6% com um diagnóstico molecular conclusivo. Em uma coorte brasileira

de 16 pacientes com diagnóstico de retinose pigmentar, Costa *et al.*, (2017) descreveram casos com genes não patogênicos, que também foram identificados no presente estudo como genes de significância incerta, os resultados demonstram que os genes *GRM6*, *CDHR1*, *USH2A*, *CDH23*, *PCDH15*, *TRPM1*, *SDCCAG8*, *SLC24A1*, *MKKS*, *FAM161A* e *RPGRIP1* estão presentes em ambas as coortes com variantes que não apresentaram patogenicidade.

A caracterização estrutural e funcional da retina de pacientes com retinose pigmentar tem sido objeto de estudo de muitas investigações prévias (Ebdali *et al.*, 2018; Deutsch *et al.*, 2022). O eletrorretinograma de campo total tem sido usado como uma técnica padrão-ouro para determinar a severidade da retinose pigmentar. No entanto, dependendo do genótipo da doença, a resposta rapidamente desaparece devido ao rápido curso temporal da piora funcional, como é o caso da retinose pigmentada associada ao gene *USH2A* (Falsini *et al.*, 2021). Esse estudo corrobora com os achados da presente pesquisa no que tange à avaliação do OCT e do eletrorretinograma, haja vista que a avaliação da análise multivariada identificou que não houve sobreposição das elipses que delimitam dados oriundos de participantes. Essa ausência de sobreposição assemelha-se aos estudos anteriores, pois indica que esses exames podem ser usados para melhor diferenciação funcional ou estrutural da retina dos pacientes quanto à expressão gênica.

Placidi *et al.*, (2023) ao estudar o ERG de pacientes com retinose pigmentar com expressão do gene *EYS*, observaram uma diminuição tanto de respostas eletrorretinográficas adaptadas ao claro quanto ao escuro. Além disso, no mesmo estudo foi observado anomalias na camada nuclear externa, perda estrutural de fotorreceptores e perda da integridade do epitélio pigmentado. A análise do mfERG no presente estudo observou que havia sobreposição entre as elipses que delimitavam os dados de cada grupo de pacientes, ou seja, não houve diferenças absolutas no exame entre os pacientes com e sem genes patogênicos. Entretanto, Gränse *et al.*, (2004) demonstraram que alguns pacientes com um curso atípico da doença podem manter seus campos visuais centrais por muitos anos, até quatro décadas e que o mfERG pode ser um método com importância clínica para a RP. Achados semelhantes também foram descritos por Holopigian *et al.*, (2001) e por Vajaranant *et al.*, (2002), que avaliaram a função retiniana entre os portadores de retinose pigmentar ligada ao X. Segundo esses estudos, o mfERG também pode ser um método para medir a função residual em pacientes com retinose pigmentar. Portanto, a combinação entre o ERG de campo completo e o mfERG pode ser uma valiosa ferramenta para melhor compreensão da funcionalidade visual desse grupo de pacientes.

Devido a grande quantidade de variáveis possíveis de serem extraídas dos exames eletrofisiológicos e imagem estrutural da retina desses pacientes, foi escolhido realizar uma

análise multivariada para verificar quais desses exames funcionais ou estruturais poderiam apresentar maior potencialidade em separar os dados dos pacientes com retinose pigmentar com e sem a presença de genes patogênicos. Sendo assim, foi escolhida uma análise de discriminantes lineares e foi encontrado que os dados eletroretinográficos adaptados ao escuro e os dados da espessura retiniana conseguiam separar os dois grupos de pacientes. O número de pacientes na casuística desse estudo é ainda uma limitação mesmo para esse tipo de análise, pois quanto maior a amostragem mais segurança poderá se ter em seus resultados. No entanto, vale ressaltar que apesar das limitações descritas a separação dos dados ocorreu em apenas dois conjuntos de exames e não ocorreu nos demais (ERG adaptado ao claro e o mfERG), indicando que mesmo com poucos pacientes é possível identificar algum padrão específico a alguns exames realizados. Estudos futuros deverão incluir mais pacientes em ambos os grupos para maior certeza dos resultados aqui apresentados.

A característica única do estudo é a caracterização clínica aprofundada de todos os pacientes, contendo não apenas a análise descritiva do laudo genético, mas também avaliando exames que elevam a acurácia do diagnóstico clínico, como o OCT e o exame eletroretinográfico de campo completo e multifocal, que são pouco acessíveis à população. Ademais, a descrição da retinose pigmentar no Brasil ainda é um assunto pouco abordado na literatura, sobretudo na Região Amazônica. Por esse motivo, ao mesmo tempo em que a amostra se apresenta reduzida, fornece uma visão realista sobre a distribuição da doença em um ambiente clínico de rotina e em uma região brasileira entre as quais muitas doenças ainda são sub-diagnosticadas, principalmente quando os exames não estão disponíveis à toda população. Em suma, o presente estudo demonstra que os métodos eletrofisiológicos e de imagem da retina podem ter importância clínica para avaliar e monitorar a função retiniana central residual e os pequenos campos visuais centrais restantes em pacientes com retinose pigmentar. Os resultados também demonstram que a associação desses diferentes testes proporciona uma compreensão mais abrangente do quadro clínico e funcional desses pacientes. O aspecto inovador deste estudo reside no fato de que, até o momento, não há descrição na literatura sobre a aplicação conjunta desses métodos para avaliação da retinose pigmentar. A abordagem integrada utilizada neste estudo permite uma análise mais precisa e uma avaliação mais completa da doença, fornecendo informações valiosas para o diagnóstico precoce, prognóstico e acompanhamento dos pacientes. Além disso, a ausência de estudos prévios nessa área ressalta a originalidade e a contribuição significativa deste trabalho para o campo da Oftalmologia.

## 6 CONCLUSÃO

O presente estudo proporcionou uma análise aprofundada da retinose pigmentar em pacientes do Estado do Pará, destacando a importância da investigação genética, dos exames eletrofisiológicos e de imagem da retina na compreensão e diagnóstico dessa doença oftalmológica. A identificação de genes patogênicos associados à retinose pigmentar e a descrição de casos nos quais esses genes não foram encontrados enriqueceram nosso conhecimento sobre a genética da condição. Além disso, a análise multivariada revelou a capacidade de certos exames, como o eletrorretinograma adaptado ao escuro e a espessura retiniana macular, de diferenciar pacientes com e sem expressão de genes patogênicos, destacando sua relevância clínica.

Em virtude do grande número de genes relacionados à sobreposição das características clínicas da doença, o diagnóstico molecular da RP ainda é complexo. Entretanto, a investigação genética é essencial para um diagnóstico clínico preciso, além de possibilitar maior aconselhamento genético e novas oportunidades para o desenvolvimento de possíveis tratamentos. Isto é importante, sobretudo, para a população infantil, em que o diagnóstico molecular precoce pode prever resultados de pacientes com retinopatias infantis.

Ensaio clínico em progresso nos últimos anos vêm aplicando abordagens de terapia de substituição de genes para diferentes formas de distrofias retinianas (Costa *et al.*, 2017). Como essas abordagens necessitam da detecção de variantes patogênicas ocasionadoras, o diagnóstico molecular torna-se um requisito indispensável, permitindo aconselhamentos genéticos mais precisos, estabelecendo um prognóstico mais específico. Desse modo, pacientes com testes genéticos conclusivos podem se beneficiar de aconselhamentos genéticos apropriados, sendo incluídos em estudos de terapias para genes específicos ou variações patogênicas específicas.

Contudo, partir da análise genotípica e fenotípica, conclui-se que o diagnóstico molecular não depende somente da constatação de genes patogênicos, mas também das informações clínicas e de exames eletrofisiológicos e de imagem da retina. Os achados clínicos identificados apresentam-se em concordância com aqueles já consolidados na literatura no que tange aos portadores da RP. Nos últimos anos, houve significativo progresso nas técnicas de imagem, sendo o exame de Tomografia de Coerência Óptica uma opção não invasiva, que fornece uma avaliação anatômica rápida e detalhada. Nesse estudo, com base nos achados das imagens das retinas, foi possível identificar alterações características da doença, com distintos níveis de comprometimento retiniano. Os exames eletrofisiológicos também possibilitaram avaliar diferentes graus de severidade da doença, sobretudo no que tange ao eletrorretinograma

de campo total adaptado ao escuro, potencialmente capaz de diferenciar a funcionalidade visual entre pacientes que apresentam ou não variantes patogênicas.

A abordagem integrada deste estudo, que incluiu uma caracterização clínica detalhada e a combinação de diversos exames, ofereceu uma visão mais completa do quadro clínico e funcional dos pacientes com retinose pigmentar. Essa abordagem inovadora pode servir como modelo para pesquisas futuras e para o atendimento clínico de pacientes com essa condição. Além disso, o presente estudo fornece informações sobre a retinose pigmentar na Região Amazônica do Brasil, onde o acesso a exames especializados pode ser limitado. Portanto, os resultados têm implicações não apenas para a pesquisa, mas também para a prática clínica e o diagnóstico precoce da doença. Espera-se que os achados e conclusões deste estudo inspirem futuras pesquisas e incentivem a adoção de abordagens integradas para aprimorar o cuidado e o manejo dos pacientes com retinose pigmentar.

## REFERÊNCIAS

- ABD EL-AZIZ, Mai M. *et al.* EYS, encoding an ortholog of *Drosophila* spacemaker, is mutated in autosomal recessive retinitis pigmentosa. **Nature genetics**, v. 40, n. 11, p. 1285-1287, 2008.
- ABOSHIHA, Jonathan *et al.* The cone dysfunction syndromes. **British Journal of Ophthalmology**, v. 100, n. 1, p. 115-121, 2016.
- ANDRÉASSON, S.O.; SANDBERG, M.A.; BERSON, E.L. Narrow-band filtering for monitoring low-amplitude cone electroretinograms in retinitis pigmentosa. **Am J Ophthalmol** n. 105, p. 500–503, 1988.
- ARSALAN, M. *et al.* Deep Learning-Based detection of pigment signs for analysis and diagnosis of retinitis pigmentosa. **Sensors**, v. 20, n. 12, p. 3454, 2020.
- BAUX, D. *et al.* Enrichment of LOVD-USH bases with 152 USH 2 A Genotypes Defines an Extensive Mutational Spectrum and Highlights Missense Hotspots. **Human mutation**, v. 35, n. 10, p. 1179-1186, 2014.
- BERSON, E.L. Retinitis pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, n. 34, p.1659–1676, 1993.
- 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
- BERSON, E.L. *et al.* A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. **Arch Ophthalmol.**, v.11, n.6, p.761-772, 1993
- BIRCH, David. *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography measures of outer segment layer progression in patients with X-linked retinitis pigmentosa. **JAMA Ophthalmol.** v. 131, p. 1143–1150, 2013. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4160>.
- BIRTEL, Johannes *et al.* Next-generation sequencing identifies unexpected genotype-phenotype correlations in patients with retinitis pigmentosa. **PLoS One**. v.13, n.2, e0207958, 2018.
- BJORK A & KARPE G. The electroretinogram in retinitis pigmentosa. **Acta Ophthalmol Scand**, v.20, n.361, 1951.
- BLANCO-KELLY, F. *et al.* Clinical aspects of Usher syndrome and the USH2A gene in a cohort of 433 patients. **JAMA ophthalmology**, v. 133, n. 2, p. 157-164, 2015.
- BRASIL. **Dossiê de avaliação de tecnologia da saúde luxturna® (voretigene neparvoveque)**. 2021. [Nota Técnica - Preparado para o ministério da saúde – CONITEC]. Disponível em: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Dossie/2021/20210719\\_Dossie\\_Novartis\\_Luxturna\\_C\\_P67.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Dossie/2021/20210719_Dossie_Novartis_Luxturna_C_P67.pdf). Acesso em: 17 dez. 2023.
- BRAVO-GIL, N. *et al.* Unravelling the genetic basis of simplex Retinitis Pigmentosa cases. **Sci Rep**. v.7, e41937, 2017.

BRAVO-GIL, Nereida. *et al.* Unravelling the genetic basis of simplex Retinitis Pigmentosa cases. **Sci Rep.** v.7, e41937, 2017.

CESCA, F. *et al.* Frequency of Usher gene mutations in non-syndromic hearing loss: higher variability of the Usher phenotype. **Journal of Human Genetics.**, v.65, n.10, p. 855-864, 2020. [.doi:10.1038/s10038-020-0783-](https://doi.org/10.1038/s10038-020-0783-).

COLOMBO, L., *et al.* Molecular Epidemiology in 591 Italian Proband With Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. **Investigative Ophthalmology & visual science**, v. 62, n.2, p. 113-128, 2021. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.13>.

CONTI, G. M., *et al.* Genetics of retinitis pigmentosa and other hereditary retinal disorders in Western Switzerland. **Ophthalmic research**, 2023. doi: 10.1159/000536036. Advance online publication.

COSTA, K.A. *et al.* Gene panel sequencing in Brazilian patients with retinitis pigmentosa. **International Journal of Retina and Vitreous**, v. 3, p. 1-11, 2017. <https://doi.org/10.1186/s40942-017-0087-6>.

CORTINHAL, T., *et al.* Genetic profile of syndromic retinitis pigmentosa in Portugal. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie, 10.1007/s00417-023-06360-2, 2024. <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06360-2>. Advance online publication.

CURCIO, C. *et al.* Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. **Investigative Ophthalmology & Visual Science.**, v.52, n.7, p. 3943-3954, 2011.

DAIGER, S. *et al.* Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. **Clinical genetics**, v. 84, n. 2, p. 132-141, 2013.

DAIGER, S. P.; BOWNE, S. J.; SULLIVAN, L. S. Genes and Mutations Causing Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 5, n.10, e017129, 2014. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017129>

DAIGER, Stephen. The Univ. of Texas Health Science Center at Houston RetNet. **The Retinal Information Network**. 2013. Disponível em: <http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

DAIGER, Stephen; SULLIVAN, Lori; BOWNE, Sara. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. **Clinical genetics**, v.84, n.2, 132-141, 2013.

DEUTSCH, S. *et al.* Optical coherence tomography angiography (OCT-A) in retinitis pigmentosa and macular dystrophy patients: a retrospective study. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle **Ophthalmologie**, v. 260, n.6, p. 1923-1931, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05530-4>

DIAS, João Oliveira *et al.* **Distrofias hereditárias da retina e da coróide raras e ultrarraras**. 2022. Exame de qualificação (Doutorando em Oftalmologia) - Universidade Federal de São Paulo. 2022.

EBDALI, S., *et al.* Time and frequency components of ERG responses in retinitis pigmentosa. **International ophthalmology**, v. 38, n.6, p. 2435–2444, 2018. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0748-3>

FALSINI, Benedetto *et al.* USH2A-Related Retinitis Pigmentosa: Staging of Disease Severity and Morpho-Functional Studies. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 2 p. 213, 2021. doi:10.3390/diagnostics11020213

FARREL, Donald. Unilateral retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. **Clin Ophthalmol.**, v.3, n.3, p. 263–70, 2009.

FISHMAN, Gerald. Retinitis pigmentosa: visualloss. **Arch Ophthalmol.**, v.96, n.7, p.1185-1188, 1978.

GALBIS-MARTÍNEZ, L. *et al.* Genotype–phenotype correlation in patients with Usher syndrome and pathogenic variants in MYO7A: implications for future clinical trials. **Acta Ophthalmologica**, v. 99, n. 8, p. 922-930, 2021.

GAO, Feng-Juan *et al.* Genetic and clinical findings in a large cohort of chinese patients with suspected retinitis pigmentosa. **Ophthalmology**, v.126, n.11, p. 1549–56, 2019.

GARCIA-DELGADO, A. B. *et al.* Dissecting the role of EYS in retinal degeneration: clinical and molecular aspects and its implications for future therapy. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2021.

GE, Zhongqi *et al.* NGS-based Molecular diagnosis of 105 eyeGENE(®) probands with Retinitis Pigmentosa. **Scientific reports**, v. 5, e18287, 2015. doi:10.1038/srep18287.

GIBBS, D. *et al.* Role of myosin VIIa and Rab27a in the motility and localization of RPE melanosomes. **Journal of cell science**, v. 117, n. 26, p. 6473-6483, 2004.

GRANSE, Lotta; PONJAVIC, Vesna; ANDRÉASON, Sten. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual fields. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 82, n.6, p. 701-706, 2004.

GROVER, S.; *et al.* Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. **Ophthalmology**, v.104, n.3, p. 460-465. 1997.

GROVER, S.; FISHMAN, G.A.; BROWN, J.; Patterns of visual field progression in patients with retinitis pigmentosa. **Ophthalmology**, v.105, n.6, p.1069- 1075, 1998

HAMEL, Christian. Retinitis pigmentosa. **The Orphanet Rare Disease Ontology**, v.1, n. 40, 2006. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-40>

HAN, J.Y. *et al.* Identification of missense ADGRV1 mutation as a candidate genetic cause of familial febrile seizure 4. **Children**, v. 7, n. 9, p. 144, 2020.

HANANY, M.; RIVOLTA, C.; SHARON, D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 5, p. 2710-2716, 2020.

HARIRI, Amir *et al.* Quantification of ellipsoid zone changes in retinitis pigmentosa using en face spectral domain-optical coherence tomography. **JAMA Ophthalmol**, v. 134, p. 628–635, 2016. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0502>

HARTONG, Dyonne; BERSON, Eliot; DRYJA, Thaddeus. Retinitis pigmentosa. **Lancet**, v.6, n. 368, p. 1795–1809, 2006. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>.

HECKENLIVELY, J.R.; DAIGER, Stephen. **Hereditary Retinal and Choroidal Degenerations**. 5. ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.

HENKES, H.E.; VAN DER, Tweel L.H.; VAN DER G.J.J.D. Selective amplification of the electroretinogram. **Ophthalmologica**, v. 132, n.140, 1956.

HGMD. **Human Gene Mutation Database**, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/> . Biobase Biological Databases; 2013.

HOFFMANN, Michael; BACH, Michael; KONDO, Mineo; LI, Shiyang; WALKER, Sinead; HOLOPIGIAN, Karen, *et al.* **ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG)(2021 update)**. *Documenta Ophthalmologica*, 2021, 142(1), 5-16.

HOHMAN, T.C. Hereditary retinal dystrophy. **Pharmacologic therapy of ocular disease**, p. 337-367, 2017.

HOLOPIGIAN K. *et al.* Local cone and rod system function in patients with retinitis pigmentosa. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 42, p. 779–788, 2001.

HOLOPIGIAN, K. *et al.* Rates of change differ among measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. **Ophthalmology**, v.103, n.3, p. 398-405.1996.

HOOD, Donald *et al.* Thickness of receptor and post-receptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency-domain optical coherence tomography. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v.50, n.5, p. 2328-2336, 2009.

HOOD, Donald *et al.* Method for deriving visual field boundaries from OCT scans of patients with retinitis pigmentosa. **Biomed Opt Express**. V.2, n.5, p.1106-1114, 2011.

JAUREGUI, Ruben *et al.* Disease asymmetry and hyperautofluorescent ring shape in retinitis pigmentosa patients. **Science Report**, v.10, n.1, p.3364, 2020.

KARALI, M. *et al.* Genetic epidemiology of inherited retinal diseases in a large patient cohort followed at a single center in Italy. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 20815, 2022.

KAZMIERCZAK, P. *et al.* Cadherin 23 and protocadherin 15 interact to form tip-link filaments in sensory hair cells. **Nature**, v. 449, n. 7158, p. 87-91, 2007.

KIANG, Anna-Sophia *et al.* Properties and therapeutic implications of an enigmatic D477G RPE65 variant associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa. **Genes**, v. 11, n. 12, p. 1420, 2020

KIM, Yoon. *et al.* Correlations between spectral-domain OCT measurements and visual acuity in cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.54, p. 1303–1309, 2013. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10149>.

KIM Y. J., et al. Diverse Genetic Landscape of Suspected Retinitis Pigmentosa in a Large Korean Cohort. **Genes**, v. 12, n.5, p. 675, 2021. <https://doi.org/10.3390/genes12050675>.

KOCAAGA, A., et al. Identification of novel variants in retinitis pigmentosa genes by whole-exome sequencing. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 69, n.5, e20221073, 2023. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20221073>

KOYANAGI, Y. *et al.* Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. **Journal of Medical Genetics**, v. 56, n. 10, p. 662-670, 2019.

LEIDEN OPEN VARIATION DATABASE (LOVD). [201-?]. Disponível em: <https://www.lovd.nl/> . Acesso em: 10 fev. 2022. .

LENASSI, E. *et al.* A detailed clinical and molecular survey of subjects with nonsyndromic USH2A retinopathy reveals an allelic hierarchy of disease-causing variants. **European Journal of Human Genetics**, v. 23, n. 10, p. 1318-1327, 2015.

LIEW, G.; MICHAELIDES, M.; BUNCE, C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999–2000 with 2009–2010. **BMJ open**, v. 4, n. 2, e004015, 2014.

LIMA, Lauro José Barata. **Estudo psicofísico e eletrofisiológico de famílias com história de retinose pigmentar**. 2010. Tese (Doutorado em Neurociências e Biologia Celular) - Universidade Federal do Pará.

LIMOLI, P.G. *et al.* Stem cell surgery and growth factors in retinitis pigmentosa patients: pilot study after literature review. **Biomedicines**, v. 7, n. 4, p. 94, 2019.

MASSOF, R.W.; DAGNELIE, G.; BENZSCHAWEL, T.; PALMER, R.W.; FINKELSTEIN, D. **First order dynamics of visual field loss in retinitis pigmentosa**. *Clin Vis Sci*. 1990;5(1):1-26.

MASSOF, R.W.; FINKELSTEIN, D. Two forms of autosomal dominant primary retinitis pigmentosa. **Doc Ophthalmol**, v. 51, n. 4, p. 289-346, 1981

McCULLOCH, Daphne *et al.* ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). **Doc Ophthalmol**, n.130, p.1–12, 2015

McGEE, T.L., *et al.* Novel mutations in the long isoform of the USH2A gene in patients with Usher syndrome type II or non-syndromic retinitis pigmentosa. **Journal of Medical Genetics**, v. 47, p. 499–506, 2010. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.075143>.

MICHAELIDES, M. *et al.* Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. **Survey of ophthalmology**, v. 51, n. 3, p. 232-258, 2006.

MIZUTARI, K. *et al.* High prevalence of CDH23 mutations in patients with congenital high-frequency sporadic or recessively inherited hearing loss. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2015.

MOSCHOS, Marilita *et al.* **Correlation between optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings with visual acuity in retinitis pigmentosa.** *Clin. Ophthalmol.* v, 7, p. 2073–2078, 2013. doi: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S50752> (2013).

MYERS K.A, *et al.* ADGRV1 is implicated in myoclonic epilepsy. **Epilepsia**, v.59, n.2, p. 381-388, 2018. doi:10.1111/epi.13980.

NATIONAL Cancer Institute (NCI). [202-?]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/search/results?swKeyword=missense+mutation>. Acesso em: 21 fev.de 2023.

NATIONAL Center for Biotechnology Information (NCBI). [202-?]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7399>. Acesso em: 17 fev. 2023.

NATIONAL Center for Biotechnology Information (NCBI). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/?term=322051>. Acesso em: 20 fev. 2023.

NATIONAL Center for Biotechnology Information (NCBI). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6121>. Acesso em: 20 fev. 2023.

NATIONAL Center for Biotechnology Information (NCBI). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84059>. Acesso em: 20 fev. 2023.

NATIONAL Human Genome Research institute. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Nonsense-Mutation>. Acesso em: 21 fev. 2023.

NATIONAL Human Genome Research institute. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Deletion>. Acesso em: 21 fev. 2023.

NATIONAL Human Genome Research institute. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Insertion>. Acesso em: 21 fev. 2023.

NATIONAL Human Genome Research institute. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Variant-of-Uncertain-Significance-VUS>. Acesso em: 22 fev. 2023.

OISHI, M. *et al.* Comprehensive molecular diagnosis of a large cohort of Japanese retinitis pigmentosa and Usher syndrome patients by next-generation sequencing. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 55, n. 11, p. 7369-7375, 2014.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM). [202-?]. Disponível em: <https://omim.org/> . Acesso em 10 fev. 2022.

PEREA-ROMERO, Irene *et al.* **Genetic landscape of 6,089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications.** *Sci Rep.* 2021 ;11(1):1526.

PLACIDI, Giorgio *et al.* Retinitis Pigmentosa Associated with EYS Gene Mutations: Disease Severity Staging and Central Retina Atrophy. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, v.13, n. 5, p. 850, 2023. doi:10.3390/diagnostics13050850

RAI, D. *et al.* Evaluation of photoreceptor-directed fibroblasts derived from retinitis pigmentosa patients with defects in the EYS gene: a possible cost-effective cellular model for mechanism-oriented drug. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 157, 2022.

SANDBERG, M.A. *et al.* The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 37, p.1693–1698, 1996.

SANDBERG, M,A *et al.* The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** v. 46, p. 3349–3354, 2005. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1383>.

SANTOS, D. F *et al.* Retinitis Pigmentosa in the Puerto Rican Population: A Geographic Distribution. **Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, v. 16, p. 3175-3179, 2022. doi:10.2147/OPHTH.S375365

SATHER, R. *et al.* Clinical Characteristics and Genetic Variants of a Large Cohort of Patients with Retinitis Pigmentosa Using Multimodal Imaging and Next Generation Sequencing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, p. 10895, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241310895>.

SCHLOTTMANN, P. G., *et al.* Nationwide genetic analysis of more than 600 families with inherited eye diseases in Argentina. **NPJ genomic medicine**, v. 8, n.1, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41525-023-00352->.

SCHUERCH, Kaspar *et al.* Multimodal imaging of disease-associated pigmentary changes in retinitis pigmentosa. **Retina**, v. 36 (Suppl 1), 147-158, 2016.

SUJIRAKUL, Tharikarn *et al.* Bilateral concordance of the fundus hyperautofluorescent ring in typical retinitis pigmentosa patients. **Ophthalmic Genet**, v36, n.2, p.113–22, 2015.

TAYAH, D. *et al.* Retinose Pigmentar. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 9, n.2, 2004.

TOMS, M. *et al.* **Usher syndrome: a review of the clinical phenotype, genes and therapeutic strategies.** Expert Review of Ophthalmology, v. 10, n. 3, p. 241-256, 2015.

TOUALBI, L.; TOMS, M.; MOOSAJEE, M., **USH2A-retinopathy: From genetics to therapeutics.** **Experimental Eye Research**, v. 201, p. 108330, 2020.

USAMI, S. *et al.* Variants in CDH23 cause a broad spectrum of hearing loss: from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss. **Human Genetics**, v. 141, n. 3-4, p. 903-914, 2022.

VAJARANANT, T.S. *et al.* Detection using the multifocal electroretinogram of mosaic retinal dysfunction in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. **Ophthalmology**, v. 109, p. 560–568, 2002.

VERBAKEL, Sanne *et al.* Non-syndromic retinitis pigmentosa. **Progress in Retinal and Eye Research.**, v.66, p.157-86, 2018.

VILLAFUERTE-DE LA CRUZ, R. A., et al. Spectrum of variants associated with inherited retinal dystrophies in Northeast Mexico. **BMC Ophthalmology**, v. 24, n.1, p. 60-82, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-03276-7>

WAGATSUMA, M. *et al.* Distribution and frequencies of CDH23 mutations in Japanese patients with non-syndromic hearing loss. **Clinical genetics**, v. 72, n. 4, p. 339-344, 2007.

WANG, F. *et al.* Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. **Human genetics**, v. 133, p. 331-345, 2014.

WEISSCHUH, Nicole. *et al.* Genetic architecture of inherited retinal degeneration in Germany: a large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. **Human Mutation**, v. 41, n.9, p. 1514–27, 2004.

XU, Y., *et al.* Mutations 2020;of 60 known causative genes in 157 families with retinitis pigmentosa based on exome sequencing. **Human Genetics**, v. 133, n.10, p. 1255–1271, 2014. doi:10.1007/s00439-014-1460-2

YOON, Chang Ki; YU, Hyeong Gon. The structure-function relationship between macular morphology and visual function analyzed by optical coherence tomography in retinitis pigmentosa. **Journal Ophthalmologist**, e821460, 2013. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/821460>.

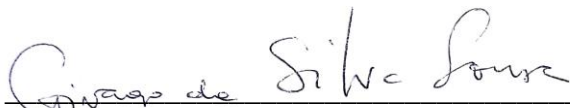
ZHANG, N. *et al.* Identification of two novel compound heterozygous mutations of ADGRV1 in a Chinese family with Usher syndrome type IIC. **Ophthalmic Genetics**, v. 39, n. 4, p. 517-521, 2018.

ZHANG, Q. Retinitis pigmentosa: progress and perspective. **The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology**, v. 5, n. 4, p. 265-271, 2016.

**APÊNDICE A – ACEITE DO ORIENTADOR****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
FACULDADE DE MEDICINA****DECLARAÇÃO:**

Eu, Givago da Silva Souza, aceito orientar o trabalho intitulado “CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ”, de autoria de Lorrana de Souza Azevedo, declarando ter total conhecimento das normas de realização de Trabalho Científicos vigentes, segundo o Manual de Orientação de Trabalho Científicos do Curso de Medicina da UFPA para 2022. Declaro ainda ter conhecimento do conteúdo do projeto ora entregue, para o qual dou meu aceite pela rúbrica das páginas.

**Belém-Pará, 8 de setembro de 2022.**

  
Prof. Dr. Givago da Silva Souza

**APÊNDICE B – ACEITE DA INSTITUIÇÃO****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
FACULDADE DE MEDICINA****DECLARAÇÃO:**

Declaro, em nome da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, ter conhecimento do projeto de pesquisa intitulado “CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ”, de autoria de Lorrana de Souza Azevedo, da Universidade Federal do Pará (UFPA), sob a orientação do Prof<sup>o</sup>. Dr. Givago da Silva Souza, dando-lhes consentimento para realizar o trabalho nesta Instituição e coletar dados por meio de prontuários dos pacientes durante o período pré-estabelecido pelo cronograma.

Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados encontrados, sendo obrigatoriamente citados na publicação o Núcleo de Medicina Tropical como local de realização do trabalho.

Belém-Pará, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2024.

---

**Diretor(a) da Faculdade de Medicina**  
(assinatura e carimbo do responsável pelo Centro)

**APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
FACULDADE DE MEDICINA****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – “CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ”**

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ”, que tem como objetivo principal avaliar a associação entre genes relacionados com perda visual e a caracterização funcional e morfológica de pacientes com retinose pigmentar em uma população amazônica. Você foi selecionado por estar incluso nos critérios de participação da pesquisa, que leva em consideração pacientes de ambos os sexos, com faixa etária entre 20 a 70 anos que obtiveram diagnóstico de retinose pigmentar. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão em participar deve ser sua. Os objetivos deste estudo são: identificar a expressão de genes relacionados com perdas visuais em pacientes com retinose pigmentar na região amazônica, avaliar a resposta eletrorretinográfica fotópica de campo total de pacientes com retinose pigmentar; avaliar a resposta eletrorretinográfica escotópica de campo total de pacientes com retinose pigmentar, avaliar a resposta eletrorretinográfica fotópica multifocal central de pacientes com retinose pigmentar e avaliar a morfologia da retina central e do nervo óptico de pacientes com retinose pigmentar. Sua participação nesta pesquisa consistirá em

ser avaliado quanto às características morfológicas e funcionais da sua retina por meio de três ferramentas diagnósticas: a tomografia de coerência óptica, o eletrorretinograma de campo total e o eletrorretinograma de campo completo. Assume-se que nesta pesquisa há possibilidade de um eventual extravio ou perda dos dados coletados e, conseqüentemente, exposição de informações pessoais dos pacientes. Em virtude disso, a fim de garantir o sigilo, assegura-se que tais dados serão guardados com zelo, de acordo com aspectos éticos, assim como armazenados em locais seguros com acesso restrito dos pesquisadores. Além disso, é possível que o paciente possa apresentar cansaço, desconforto e/ou constrangimento ao realizar a avaliação da acuidade visual e do equilíbrio estático. Para isso, a equipe do projeto irá assegurar cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar danos ao participante. A equipe também garante informar ao participante que ele terá o atendimento médico adequado em caso de desconforto durante as avaliações. É válido ressaltar que o presente projeto irá assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico – financeiro.

Quanto aos benefícios do estudo, o participante terá acompanhamento médico e oftalmológico durante a realização da pesquisa para avaliação da visão. Essa pesquisa será realizada no Núcleo de Medicina Tropical, Avenida Generalíssimo Deodoro, n 92, sob orientação do Prof. Dr. Givago da Silva Souza, telefone: (91) 98265-3131 e-mail: [givagosouza@ufpa.br](mailto:givagosouza@ufpa.br) e na Clínica Oftalmológica RetinaPro, Travessa Três de Maio, n 1739, Cremação – Belém – PA, sob orientação do Médico Alexandre Antônio Marques Rosa, telefone: (91) 8137-8722 e-mail: [dr.alexandrerosa@gmail.com](mailto:dr.alexandrerosa@gmail.com). É válido ressaltar que a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento, haja vista que sua participação não é obrigatória e cabe a você decidir participar e permanecer no

projeto. Não haverá nenhuma penalidade ou prejuízo caso você decida desistir de participar. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação e os pesquisadores irão garantir a não violação e a integridade dos seus documentos. A sua identidade será preservada, apenas os dados da pesquisa serão divulgados em publicações e eventos científicos. Pela sua participação no estudo, você não receberá dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Em caso de necessidade, você pode também entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical, situado na Av. Generalíssimo Deodoro, 92 – Umarizal, primeiro andar, ou ainda pelo telefone: (91) 3201-0961 e pelo e-mail: [cepnmt@ufpa.br](mailto:cepnmt@ufpa.br).

---

Givago da Silva Souza  
Núcleo de Medicina Tropical, Avenida Generalíssimo Deodoro, n 92.  
(91) 98265-3131  
givagosouza@ufpa.br

**APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – “CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ”**

Eu, \_\_\_\_\_, portador do RG nº \_\_\_\_\_, residente no endereço \_\_\_\_\_, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi o objetivo da pesquisa e qual procedimento será utilizado. Entendi que minha participação é voluntária e que sou livre para interrompê-la a qualquer momento, sem justificar minha decisão e sem que ocorram quaisquer prejuízos físicos, psicológicos. Sei que meu nome não será divulgado, não receberei dinheiro por participar da pesquisa, mas que também não terei despesas com a pesquisa. Assim, declaro que concordo em participar da pesquisa.

Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, CEP do Núcleo de Medicina Tropical  
Núcleo da Universidade Federal do Pará. Av. Generalíssimo Deodoro nº 92, Umarizal  
CEP:66055-240  
Telefone: 3201-0691  
E-mail: cepnmt@ufpa.br.

**Principais Pesquisadores Envolvidos:**

Nome: Givago da Silva Souza  
Telefone: (91) 98265-3131

Nome: Lorrana de Souza Azevedo  
Telefone: (91) 98249-0059

Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante

**ANEXO A – TERMO DE COMPROMISSO E UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
FACULDADE DE MEDICINA****Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) – “CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ”**

Nós, pesquisadores abaixo relacionados envolvidos no projeto de pesquisa **“CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR NA REGIÃO AMAZÔNICA”**, assinaremos esse TCUD para a salvaguarda dos direitos dos participantes de pesquisa.

Parte das informações necessárias ao estudo estão contidas nos prontuários dos pacientes atendidos na Clínica Oftalmológica RetinaPro nos arquivos da Plataforma Invitae, e se referem às informações da consulta oftalmológica dos pacientes atendidos na Clínica Oftalmológica RetinaPro no período de \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_.

Nos comprometemos em manter a confidencialidade sobre os dados coletados, como estabelecido na Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, e ao publicar os resultados da pesquisa, manteremos o anonimato das pessoas cujos dados foram pesquisados.

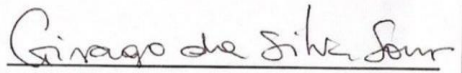
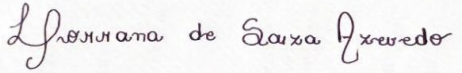
Nos comprometemos a codificar os dados de identificação do participante ao coletar os dados para nosso instrumento de coleta de dados, para aumentar a confidencialidade e assegurar o anonimato do participante.

Declaramos, ainda, estar cientes de que é nossa responsabilidade a integridade das informações e a privacidade dos participantes da pesquisa. Também nos comprometemos que os dados coletados não serão repassados a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa abaixo relacionada.

Estamos cientes do direito do participante da pesquisa a solicitar indenização por dano causado pela pesquisa (por exemplo a perda do anonimato) nos termos da Resolução CNS nº. 466, de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406, de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil")

Comprometemos-nos, ainda, com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos na pesquisa citada acima aqui, e que somente serão coletados após a sua aprovação do protocolo de pesquisa no Sistema CEP/CONEP.

Belém, 01/02/2022.

Pesquisador	CPF	Assinatura
Givago Da Silva Souza	673.381.002-68	
Lorrana De Souza Azevedo	015.917.872-03	

**ANEXO B – TERMO DE TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
FACULDADE DE MEDICINA****Termo de Anuência Institucional – “CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ”**

Eu, Alexandre Antônio Marques Rosa, diretor da Clínica Oftalmológica RetinaPro, declaro estar de acordo com a realização da pesquisa intitulada “CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ”, coordenada pelo Prof. Dr. Givago da Silva Souza, da Universidade Federal do Pará – UFPA, nas instalações da Clínica Oftalmológica RetinaPro, situada na Travessa Três de Maio, n 1739, Cremação – Belém – PA, desde que aprovada pelo comitê de ética. Fico à disposição para informações adicionais no número de telefone: (91) 98137-8722 e por e-mail: [dr.alexandrerosa@gmail.com](mailto:dr.alexandrerosa@gmail.com).

Declaro estar de acordo com a realização da pesquisa no âmbito desta instituição, desde que aprovada pelo Comitê de Ética.

Belém, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Responsável legal pela instituição

## ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DA RETINA E IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS A PERDAS VISUAIS DE PACIENTES COM RETINOSE PIGMENTAR EM UMA CLÍNICA PARTICULAR DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ.

**Pesquisador:** Givago da Silva Souza

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 61160022.2.0000.5172

**Instituição Proponente:** Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

**Patrocinador Principal:** CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.731.676

**Apresentação do Projeto:**

Dentre as distrofias hereditárias da retina (DHR), a retinose pigmentar (RP) é a mais comum. Estima-se que uma a cada 4.000 pessoas têm o diagnóstico de RP no mundo. A avaliação da retina do paciente com RP pode ser realizada através de diversas ferramentas diagnósticas, incluindo a tomografia de coerência óptica, eletrorretinograma de campo completo e o eletrorretinograma multifocal. Ademais, identificar as variantes patogênicas causadoras das formas de RP é importante para melhor compreensão das bases genéticas da doença. Além de permitir um aconselhamento mais preciso, direciona o planejamento familiar e os futuros tratamentos relacionados aos genes. Por esse motivo, o objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre genes relacionados com perda visual e a caracterização funcional e morfológica de pacientes com retinose pigmentar em uma clínica particular de referência no Estado do Pará. Os participantes do presente estudo serão avaliados por 3 diferentes abordagens: (i) uma caracterização genética sobre a presença de genes previamente relacionados a perdas visuais na literatura; (ii) uma caracterização funcional da retina através de eletrorretinografia de campo total e multifocal;

**Endereço:** Av. Generalíssimo Deodoro, 92

**Bairro:** Umarizal

**CEP:** 66.055-240

**UF:** PA

**Município:** BELEM

**Telefone:** (91)3201-0961

**E-mail:** cepnmt@ufpa.br



Continuação do Parecer: 5.731.676

(iii) uma caracterização morfológica da retina através do imageamento por OCT.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Avaliar a associação entre genes relacionados com perda visual e a caracterização funcional e morfológica de pacientes com retinose pigmentar em uma clínica particular de referência no Estado do Pará.

Objetivo Secundário:

- Identificar a expressão de genes relacionados com perdas visuais em pacientes com retinose pigmentar na região amazônica;
- Avaliar a resposta eletrorretinográfica fotópica de campo total de pacientes com retinose pigmentar;
- Avaliar a resposta eletrorretinográfica escotópica de campo total de pacientes com retinose pigmentar;
- Avaliar a resposta eletrorretinográfica fotópica multifocal central de pacientes com retinose pigmentar;
- Avaliar a morfologia da retina central e do nervo óptico de pacientes com retinose pigmentar;
- Correlacionar os achados estruturais e funcionais com os tipos de genes relacionados às perdas visuais encontrados nos pacientes.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Assume-se que nesta pesquisa há possibilidade de um eventual extravio ou perda dos dados coletados e, conseqüentemente, exposição de informações pessoais dos pacientes. Em virtude disso, a fim de garantir o sigilo, assegura-se que tais dados serão manipulados com zelo, de acordo com aspectos éticos, assim como armazenados em locais seguros com acesso restrito dos pesquisadores. No que tange a eventuais riscos, o paciente pode apresentar cansaço, desconforto e/ou constrangimento ao realizar os exames eletrofisiológicos ou a tomografia de coerência óptica. Para isso, a equipe do projeto irá assegurar cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar danos ao participante. A equipe também garante informar ao participante que ele terá o atendimento médico adequado em caso de desconforto durante as avaliações.

Benefícios: Quanto aos benefícios do estudo, cada paciente receberá um laudo dos exames que serão realizados (teste genético, OCT, mfERG e ffERG), garantindo melhor compreensão acerca do diagnóstico de RP e contribuindo para uma propedêutica individualizada.

<b>Endereço:</b> Av. Generalíssimo Deodoro, 92	<b>CEP:</b> 66.055-240
<b>Bairro:</b> Umarizal	
<b>UF:</b> PA	<b>Município:</b> BELEM
<b>Telefone:</b> (91)3201-0961	<b>E-mail:</b> cepnmt@ufpa.br



Continuação do Parecer: 5.731.676

Os riscos e benefícios estão especificados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esta pesquisa é importante para melhor compreensão das bases genéticas da doença, permitindo, assim um aconselhamento mais preciso para o planejamento familiar e para os futuros tratamentos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes termos:

1. Folha de rosto - adequada
2. Tcud - adequado
3. Tcle - adequado
4. TAI - Termo de anuência institucional - adequado

**Recomendações:**

Não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Ajustes REALIZADOS no TCLE:

- O TCLE deve ser um documento único.
- Informar ao participante que será feita coleta de material biológico e como será feita.
- Deixar claro os riscos e benefícios da pesquisa para o participante da pesquisa.
- Informar que o participante terá acesso aos resultados da pesquisa, em particular, dos testes genéticos.
- Informar onde será feito cada exame e quanto tempo levará.
- Informar que será pingado algo nos olhos e o que é para que serve.
- Informar se é necessário acompanhante ou equipamento de proteção (óculos de sol) para o pós exame.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução CNS nº466/2012, e Norma Operacional 001/2013.

Considerando as questões referentes ao COVID-19, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do NMT-UFPA esclarece e orienta o pesquisador responsável:

Da aprovação do protocolo de pesquisa por parte do Comitê não decorre a obrigatoriedade da realização, de maneira imediata, da parte da pesquisa que envolve seres humanos;

O cronograma da pesquisa pode ser alterado a qualquer tempo, desde que o pesquisador informe,

<b>Endereço:</b> Av. Generalíssimo Deodoro, 92	<b>CEP:</b> 66.055-240
<b>Bairro:</b> Umarizal	
<b>UF:</b> PA	<b>Município:</b> BELEM
<b>Telefone:</b> (91)3201-0961	<b>E-mail:</b> cepnmt@ufpa.br



Continuação do Parecer: 5.731.676

antecipadamente, ao Comitê a alteração por meio da Plataforma Brasil, via EMENDA. Portanto, dadas as condições atuais, orienta-se para a prorrogação da etapa da pesquisa que envolve seres humanos, quando esta implicar contato físico, de maneira que seja realizada quando nem o pesquisador e nem o participante da pesquisa sejam colocados em risco.

Todos os pesquisadores devem evitar o contato físico com os participantes de pesquisa. Em caso de impossibilidade, devem realizar suas pesquisas de acordo com as recomendações de prevenção de contágio e transmissão do COVID-19, divulgadas pelos órgãos competentes.

No caso de a pesquisa contar com a colaboração de instituições coparticipantes, deverá atentar para as datas em que a pesquisa foi autorizada nas mesmas.

Esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

Cabe ainda ao pesquisador:

- a) desenvolver o projeto conforme delineado;
- b) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final para este CEP;
- c) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- d) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- e) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;
- f) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, alteração ou interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.
- g) comunicar antecipadamente alterações no cronograma por meio da Plataforma Brasil via Emenda.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1976500.pdf	30/09/2022 10:14:13		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/09/2022 10:13:56	Givago da Silva Souza	Aceito
Projeto Detalhado	PRE_PROJETO_RETINOSE.pdf	30/08/2022	Givago da Silva	Aceito

**Endereço:** Av. Generalíssimo Deodoro, 92  
**Bairro:** Umarizal **CEP:** 66.055-240  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)3201-0961 **E-mail:** cepnmt@ufpa.br



Continuação do Parecer: 5.731.676

/ Brochura Investigador	PRE_PROJETO_RETINOSE.pdf	13:12:15	Souza	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/07/2022 11:51:41	Givago da Silva Souza	Aceito
Outros	Termo_anuencia_Institucional_.pdf	01/07/2022 11:48:11	Givago da Silva Souza	Aceito
Outros	tcud.pdf	01/07/2022 11:45:33	Givago da Silva Souza	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	ACEITE_DO_ORIENTADOR.pdf	01/07/2022 11:43:59	Givago da Silva Souza	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELEM, 31 de Outubro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Esther Iris Christina Freifrau von Ledebur**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Generalíssimo Deodoro, 92  
**Bairro:** Umarizal **CEP:** 66.055-240  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)3201-0961 **E-mail:** cepnmt@ufpa.br