

BMJ Best Practice

Retinite pigmentosa

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	23
Novidades	26
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	29
Diretrizes	30
Diretrizes de diagnóstico	30
Recursos online	31
Referências	32
Imagens	36
Aviso legal	41

Resumo

- ◇ Os sintomas primários incluem visão noturna comprometida, problemas com a adaptação ao escuro, visão periférica diminuída e, finalmente, acuidade visual diminuída.
- ◇ Eletroretinogramas ajudam a confirmar o diagnóstico, já que demonstram sinais atenuados a partir dos cones e bastonetes.
- ◇ O início e o padrão da degeneração variam, mas a maioria dos casos demonstra atrofia da retina e do epitélio pigmentar da retina, pigmentação em espículas ósseas, palidez em cera do nervo óptico e atenuação vascular da retina.
- ◇ Não existe cura. A suplementação com vitamina A (retinol) e com ácido docosa-hexaenoico (óleo de peixe) é administrada em alguns centros com o objetivo de desacelerar a degeneração retiniana.

Definição

Retinite pigmentosa (RP) é um termo que abrange uma grande categoria de doenças hereditárias de degeneração retiniana que compartilham uma fisiopatologia comum.[1] [2] [3] Degeneração retiniana simétrica causada por uma mutação genética em 1 de mais de 100 genes diferentes, ocasionando a perda dos cones e bastonetes fotorreceptores na retina. A herança pode ser autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X ou, raramente, mitocondrial ou digênica. Mais comumente, ela se manifesta com cegueira noturna e perda progressiva da visão periférica.[4] A época em que ocorre, os padrões e a evolução podem ser heterogêneos. As distrofias de cones e de cones-bastonetes são, às vezes, classificadas separadamente da RP, mas os avanços na área genética têm revelado que esses distúrbios fazem parte do espectro da RP.

Epidemiologia

A incidência de todas as formas de retinite pigmentosa (RP) é de cerca de 1 em 4000.[7] [8] [9] Esse dado é similar em todo o mundo.[10] [11] [12] A prevalência mais baixa (1 em 7000) foi relatada na Suíça[13] e a mais alta (1 em 1878) entre os nativos norte-americanos.[14] As taxas de RP autossômica dominante (RPAD), autossômica recessiva (RPAR) e ligada ao cromossomo X (RPLX) variam consideravelmente de região para região. Em um estudo de Maine, as taxas foram de 19% RPAD, 65% RPAR e 8% RPLX.[7] Em um estudo da China, as taxas foram de apenas 5.2% RPAD e 3.0% RPLX, e a taxa de RPAR foi de 91.8%.[11] Em uma série do Reino Unido, as taxas foram de 39% RPAD, 25% RPLX e 36% RPAR.[15] A idade no início é bastante variável e depende da mutação envolvida. A RP ligada ao cromossomo X afeta apenas homens, embora mulheres possam ser portadoras.

Etiologia

A retinite pigmentosa (RP) é causada por mutações em genes que codificam proteínas importantes na função e na sobrevivência dos fotorreceptores e do epitélio pigmentar da retina. Mutações em mais de 100 genes individuais foram apontadas como causadoras da RP. As funções desses diferentes genes são diversas, incluindo fototransdução, ciclo retinoide, integridade estrutural dos fotorreceptores, fagocitose das pontas dos segmentos externos, estrutura e função dos cílios, homeostase metabólica, splicing do RNAm e transcrição de proteínas. Uma história familiar de RP pode ajudar a revelar o padrão da herança.

A RP é, frequentemente, um achado ocular isolado. No entanto, existem algumas formas raras de RP síndrômica, que se manifestam com achados sistêmicos em associação com uma degeneração retiniana pigmentar típica. As formas mais comuns da RP síndrômica são a síndrome de Usher e a síndrome de Bardet-Biedl.[16] Nas formas síndrômicas, os genes afetados têm impacto na função dos fotorreceptores, mas, adicionalmente, exercem uma função importante em outros sistemas de órgãos, como a orelha ou os rins.

Síndromes associadas à RP

- Síndrome de Usher: esta síndrome afeta a audição e a visão devido à RP e a uma orelha interna defeituosa. Muitos pacientes também apresentam problemas de equilíbrio, e crianças com esta doença podem demorar para começar a andar.
- Síndrome de Bardet-Biedl: geralmente, há comprometimento intelectual e do crescimento, com características como polidactilia ou sindactilia, cardiomiopatia dilatada, insuficiência renal e fibrose

hepática. O grau de comprometimento mental pode variar de incapacidade cognitiva leve até retardo mental grave.

- Síndrome de Alstrom: uma doença autossômica recessiva rara. As características incluem RP (distrofia cones-bastonetes), perda auditiva sensorineural, cardiomiopatia infantil e obesidade. Na ausência de cardiomiopatia, a doença pode não ser diagnosticada até o desenvolvimento tardio de diabetes mellitus.
- Síndrome de Joubert: uma doença rara, geralmente hereditária de uma forma autossômica recessiva que resulta em malformação do vérmis cerebelar (que conecta as 2 metades do cerebelo). A ataxia é uma característica principal, mas outras manifestações incluem dificuldade de aprendizagem, tônus muscular diminuído, cistos renais, apneia do sono e dedos e pododáctilos extras.
- Síndrome de Senior-Loken: um distúrbio raro, autossômico recessivo, causado por mutação em um gene envolvido na formação proteica nos cílios. A RP é acompanhada de doença renal progressiva causada pelo funcionamento defeituoso dos néfrons e pela formação de cistos medulares. A doença renal tipicamente se manifesta no primeiro ano de vida.
- Lipofuscinose ceróide neuronal: uma família de raros distúrbios genéticos neurodegenerativos de depósito lipossômico. Há degeneração neurológica e motora graduais, convulsões e perda da visão devida à RP. A perda visual pode ser uma característica precoce.
- Síndrome de Kearns-Sayre: uma doença mitocondrial que tipicamente se manifesta em indivíduos <20 anos de idade com perda da visão devida à RP. Outras características podem incluir oftalmoplegia, perda auditiva, ataxia e disfagia.
- Doença de Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia): uma doença rara, autossômica recessiva, que resulta em má absorção de gorduras, vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e colesterol. Os sintomas geralmente se manifestam dentro dos primeiros meses de vida e incluem retardo do crescimento pâncreo-estatural, crescimento deficiente e presença de gordura e sangue nas fezes. A RP e a ataxia podem se desenvolver durante a segunda infância.
- Doença de Refsum infantil: um distúrbio metabólico que ocorre devido a um defeito na biogênese peroxissomal. Este distúrbio geralmente se manifesta na primeira infância com comprometimento da audição e da visão, tônus muscular e coordenação prejudicados, comprometimento intelectual e desenvolvimento facial anormal.
- Doença de Refsum adulta: pode-se suspeitar dessa doença em crianças que, na terceira infância, apresentem RP e combinações de anosmia, perda auditiva, ataxia, arritmias cardíacas e metacarpos e metatarsos curtos. Alguns apresentam neuropatia motora ou sensorial.

Fisiopatologia

Embora a retinite pigmentosa (RP) possa ser causada por mutações de uma série de proteínas funcionalmente diferentes, a característica fisiopatológica subjacente comum é a apoptose dos cones e bastonetes fotorreceptores. Os cones são arrançados centralmente na retina, e a perda dos cones fotorreceptores comprometerá os campos de visão sob condições de luz adaptada (fotópica), podendo resultar em sensibilidade à luz, acuidade visual diminuída e perda da visão das cores. A perda de bastonetes fotorreceptores causa o comprometimento da visão e campos visuais reduzidos sob condições de pouca luz (escotópica), além de problemas de adaptação ao escuro. O mais comum, são os bastonetes fotorreceptores se degenerarem antes dos cones (distrofia bastonetes-cones), mas certos genes podem causar uma distrofia cones-bastonetes, onde os cones são os primeiros que se degeneram e depois os bastonetes. Finalmente, algumas mutações causam uma distrofia de cones isolada.

Ao longo do processo de degeneração dos fotorreceptores, o epitélio pigmentar da retina migra para dentro da camada neural da retina para formar as espículas ósseas que circundam os vasos retinianos.[17] Uma desorganização secundária da camada interna da retina também é observada.

Classificação

Classificação por herança

- Autossômica dominante
- Ligado ao cromossomo X
- Autossômica recessiva
 - Simples: nenhuma história familiar, presume-se que seja recessiva, mas também pode ser uma mutação dominante "de novo"
 - Múltipla: autossômica recessiva com outros irmãos afetados.
- Mitocondrial (rara)
- Digênica (rara)

Classificação por perda funcional

- Distrofia de bastonetes-cones
- Distrofia de cones-bastonetes
- Distrofia de cones

Classificação por idade no início

- Amaurose congênita de Leber: mutações em genes que causam doença grave com início em <1 ano de idade
- RP juvenil: mutações em genes que causam doença grave com início entre 1 e 5 anos de idade
- RP típica: idade de início variável >5 anos de idade

Classificação por padrões de fundo do olho observados no exame do olho

- Padrão clássico: começa na porção centro-periférica e se estende à periferia e, em seguida, centralmente
[Fig-1]
- Maculopatia em "olho de boi": observada em distrofias de cones-bastonetes e de cones (rara na RP típica)
[Fig-2]
- RP setorial : envolve 1 ou mais regiões da retina em ambos os olhos
[Fig-3]
- Padrão em mosaico: pode ser observado em mulheres portadoras de mutações ligadas ao cromossomo X
- RP pericentral: começa pericentralmente dentro das arcadas e se estende para o centro
- Concêntrica: começa na porção periférica distal e evolui centralmente

- Unilateral: provavelmente não é RP, mas uma doença que mimetiza a RP
- RM sem pigmento: não apresenta a pigmentação em espículas ósseas característica; pode ser observada no início da doença
- RP com epitélio pigmentar da retina periarteriolar preservado: padrão clássico, mas com a retina preservada perto das arteríolas
- Atrofia retinocoroidiana pigmentada paravenosa: espículas ósseas limitadas à área ao redor das veias retinianas.

Rastreamento

A retinite pigmentosa (RP) é uma doença heterogênea causada por mutações em mais de 100 genes. O rastreamento de uma população assintomática sem uma história familiar da doença não é útil ou custo-efetivo. O rastreamento de familiares assintomáticos através de avaliação clínica pode ser feita após uma discussão informada entre o paciente e o médico. Devido à falta de tratamento efetivo para a maioria das formas de RP, testar crianças assintomáticas com história familiar de RP deve levar em consideração as implicações psicológicas versus o benefício de tal exame. Em geral, o exame não é recomendado a menos que a criança manifeste sintomas. Além disso, devido à idade variável de início, mesmo dentro da mesma família, um resultado normal não exclui o diagnóstico.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 30 anos de idade apresenta certa dificuldade ao dirigir à noite e problemas para enxergar quando entra em uma sala de cinema escura. Não há história familiar de doença ocular. Sua acuidade visual é 20/20 em ambos os olhos. Um exame dos olhos com dilatação revela catarata subcapsular posterior leve, a cabeça do nervo óptico pálida em cera, atenuação disseminada dos vasos retinianos e alterações pigmentares em espículas ósseas na porção centro-periférica do fundo do olho. Um teste de campo visual revela um escotoma anular na porção centro-periférica de ambos os olhos. O diagnóstico é retinite pigmentosa (RP) simples.

Caso clínico #2

Um garoto de 7 anos de idade apresenta problemas para enxergar o quadro na sala de aula. Ele já usa óculos para miopia, mas para os pais, parece que eles não estão funcionando tão bem quanto antes. Eles também notaram que o filho sempre esbarra nos móveis da casa e tem medo de ficar no escuro. A história familiar revela um avô materno com história de RP. A melhor acuidade visual corrigida do paciente é 20/70 em cada olho. O exame oftalmológico com lâmpada de fenda não demonstra nada digno de nota, mas um exame de fundo do olho revela um disco óptico em cera com uma razão escavação/disco de 0.1. Os vasos sanguíneos retinianos estão atenuados. Na porção centro-periférica, o epitélio pigmentar da retina está atrofico e a pigmentação em espículas ósseas é proeminente. Os campos visuais estão simetricamente reduzidos. O diagnóstico é RP recessiva ligada ao cromossomo X.

Outras apresentações

A perda da visão é gradual e progressiva. Os sintomas típicos são visão periférica reduzida e dificuldade para enxergar em condições de pouca luz. Geralmente, as formas da doença ligadas ao cromossomo X se manifestam na infância, enquanto as formas autossômicas dominante e recessiva tendem a aparecer mais tarde.[5] Um subtipo grave de RP, conhecido como amaurose congênita de Leber, pode se manifestar na primeira infância com visão diminuída, pupilas lentas e nistagmo.[6] A RP tende a ser simétrica, mas a apresentação assimétrica pode ser observada, especialmente nas mulheres portadoras de uma mutação ligada ao cromossomo X. O ofuscamento por luzes fortes pode ser um problema na doença avançada.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A retinite pigmentosa (RP) é uma doença incurável para toda a vida que causa a perda progressiva da visão. Devido às implicações de tal diagnóstico, é importante que os pacientes com suspeita de RP sejam atendidos por um especialista. Se a RP for confirmada, as associações sindrômicas devem ser consideradas.

História

A perda da visão é gradual e progressiva. A acuidade visual varia de uma visão perfeita 20/20 até a mera detecção de luz. É incomum, no entanto, haver perda total da visão, e algum grau de visão é geralmente

mantido até uma idade avançada. A acuidade central pode estar diminuída em formas avançadas do tipo de doença mais comum, a distrofia bastonetes-cones, ou em um momento anterior, se o edema macular cistoide (EMC) se desenvolver.

Os sintomas dependem de qual tipo de fotorreceptores estão afetados. Mais comumente, os bastonetes são afetados primeiro, e alguns dos sintomas precoces incluem a dificuldade em dirigir à noite devido à visão comprometida, e a adaptação prejudicada quando o indivíduo entra em um ambiente escuro. A perda da visão periférica é outra característica, e o paciente pode relatar que esbarra nos móveis ou na borda das portas ou que tem dificuldade para praticar esportes com raquete. A perda do campo de visão frequentemente não é notada até que esta atinge um estágio moderado devido à sobreposição dos campos visuais de cada olho.

Na RP do tipo cones-bastonetes, na qual os cones são predominantemente afetados primeiro, os sintomas podem incluir dificuldade em ler ou enxergar detalhes (devido à perda de visão central) ou comprometimento da visão das cores. Os pacientes podem declarar que enxergam flashes de luz ou raios luminosos, embora esses relatos também possam acontecer na enxaqueca com aura ou no descolamento da retina. No entanto, com a RP, os flashes são contínuos em vez de episódicos. O ofuscamento por luzes fortes pode ser um problema na doença avançada.

Um subtipo grave de RP, conhecido como amaurose congênita de Leber, pode se manifestar na primeira infância com visão diminuída, pupilas lentas e nistagmo.[6]

Muitos pacientes com RP ligada ao cromossomo X ou dominante têm história familiar da doença. A herança autossômica recessiva pode ou não revelar uma história familiar. As formas ligadas ao cromossomo X afetam apenas a prole do sexo masculino (embora as mulheres possam ser portadoras); portanto, a história pode não ficar evidente se não houver meninos dentro de uma geração. Geralmente, as formas da doença ligadas ao cromossomo X se manifestam na infância, enquanto as formas autossômicas dominante e recessiva tendem a aparecer mais tarde.[5]

RP síndrômica

A RP é mais frequentemente encontrada isoladamente, mas também pode existir como parte de uma síndrome. Para se excluir a presença de doença síndrômica, é importante procurar outros sintomas e sinais: em particular, problemas de audição ou de equilíbrio (Usher, Alstrom), obesidade (Bardet-Biedl), insuficiência renal (Bardet-Biedl, Alstrom, Senior-Loken), dedos e pododáctilos extras (Bardet-Biedl, Joubert), ataxia (Joubert, Bardet-Biedl), convulsões (lipofuscinose ceróide neuronal) e diabetes (doença de Alstrom). A perda auditiva, a ataxia, a oftalmoplegia, os defeitos da condução cardíaca e a disfagia podem ser observados na síndrome de Kearns-Sayre. A abetalipoproteinúria é uma causa de RP potencialmente reversível, já que muitas das características ocorrem devido à falta de absorção de vitaminas lipossolúveis. Se diagnosticados precocemente, os problemas retinianos podem ser prevenidos ou retardados por suplementação com vitaminas A e E. A doença de Refsum infantil geralmente se manifesta na primeira infância com comprometimento da audição, problemas de coordenação e tônus muscular diminuído. Na doença de Refsum adulta, as características podem incluir anosmia, ataxia e arritmias cardíacas. O encaminhamento a um geneticista pode ser necessário para o diagnóstico síndrômico.

Exame oftalmológico

Acuidade visual

- A acuidade visual pode ser mensurada usando uma tabela de Snellen e pode variar dependendo do tipo e da gravidade da RP. É essencial registrar a acuidade visual para as implicações legais e funcionais e para acompanhar a evolução. Erros de refração podem ser notados e a visão pode ser melhorada através do uso de óculos se esta for corrigida, embora a RP subjacente permaneça. Em formas graves precoces de RP, como a amaurose congênita de Leber, a hiperopia predomina. Em formas de início tardio de RP, a miopia e o astigmatismo são comuns. Cerca de metade dos pacientes com RP desenvolverão cataratas, e sua remoção pode melhorar a visão se a RP subjacente não tiver progredido muito.

Fundoscopia

- Tipicamente, o disco óptico está pálido e o nervo óptico apresenta uma aparência em cera, embora possa parecer normal no início da doença.
 - A atenuação vascular dos vasos retinianos ajuda a distinguir a RP da coroideremia (que demonstra vasos retinianos normais, mas atrofia dos vasos coroidais).
- [Fig-4]
- A degeneração do epitélio pigmentar da retina é a principal característica. A pigmentação em espículas ósseas resulta da migração das células do epitélio pigmentar da retina para dentro da mesma, frequentemente circundando vasos retinianos. A aparência é de pontos ou aglomerados de pontos negros na retina.

[Fig-5]

[Fig-1]

- Drusas da cabeça do nervo óptico: drusas do disco óptico são anomalias congênicas e do desenvolvimento da cabeça do nervo óptico. Elas são formadas por degeneração cálcica em alguns dos axônios do nervo óptico. Frequentemente, elas são um achado incidental, mas são mais comuns em pacientes com RP. Com o tempo, elas podem crescer e invadir a camada de fibras nervosas da retina, causando defeitos no campo de visão. Uma razão escavação/disco pequena pode indicar drusas ópticas encobertas.
- Edema macular cistoide (EMC): trata-se de uma complicação comum da RP e se parece com um pequeno cisto na fóvea quando o fundo é observado em alta magnificação usando-se uma lâmpada de fenda. É improvável que estes sejam visualizados por um médico não oftalmologista.
- Células vítreas leves: elas podem ser observadas por um especialista em um exame dos olhos com lâmpada de fenda. Uma inflamação mais significativa deve levar à suspeita de outras doenças que podem mimetizar a RP.
- Retinopatia tipo Coats: um sinal raro observado em certos pacientes com RP. Esta retinopatia caracteriza-se por telangiectasia vascular anormal em áreas periféricas da retina, que podem extravasar e causar exsudação na retina.

Ceratocone e glaucoma

- Mais comum em pacientes com RP que na população geral.
- O ceratocone é uma distorção visual decorrente de alterações estruturais na córnea, que a deixa com uma aparência mais cônica. Isso pode afetar a acuidade visual, e, frequentemente, a visão noturna é particularmente prejudicada.
- O glaucoma é o resultado da elevação aguda ou crônica da pressão intraocular, causando dano ao nervo óptico. Ele pode ser detectado através da medição da pressão intraocular.

Investigações

O número de exames varia entre os centros, mas todos os pacientes com suspeita de RP devem passar por um teste do campo visual e fazer um eletrorretinograma (ERG).

- Exame dos campos visuais: pode ser realizado de diferentes formas, e os testes dependem de se o estímulo é estático ou móvel (cinético). A perimetria cinética de Goldmann é um dos poucos testes que avalia todo o campo visual de um paciente. Ela fornece informações essenciais sobre a capacidade funcional, como a habilidade de dirigir com segurança. No entanto, o teste de campo visual com Octopus 900 hoje é capaz de realizar uma perimetria total, tanto cinética quanto estática. Defeitos do campo visual centro-periféricos são uma das características patognomônicas da RP. Os defeitos podem começar como ilhas na porção centro-periférica, se expandindo até que formem crescentes, resultando, por fim, em um escotoma anular completo. Com o tempo, esses escotomas anulares podem aumentar até deixar os pacientes com um campo de visão reduzido em túnel.
- EGR de campo cheio: esse exame mede a resposta elétrica das células na retina, incluindo os fotorreceptores. Ele envolve a colocação de eletrodos na córnea ou na pele ao redor do olho para medir a amplitude das respostas a estímulos padrão, como um flash de luz. ERGs anormais são uma característica essencial da RP. Uma diminuição na amplitude e um aumento na latência podem ser observados nos ERGs adaptados à luz e também nos adaptados ao escuro.

Exames adicionais que podem ser realizados para confirmar o diagnóstico incluem o teste de limiar elevado de adaptação ao escuro e a tomografia de coerência óptica (TCO). Essas técnicas não são realizadas rotineiramente em todos os centros.

- O teste de limiar elevado de adaptação envolve a colocação do paciente em um quarto completamente escuro para determinar a mínima condição de luz que pode ser percebida. Ele replica relatos sintomáticos de dificuldade de adaptação a ambientes escurecidos.
- A TCO da retina é um sistema de imagem não invasivo que usa a detecção da reflexão óptica da luz para construir uma imagem tridimensional. O exame não envolve contato e nem exposição à radiação. Ela pode revelar atrofia retiniana e é o método preferido para a determinação da presença de EMC. A TCO deve ser considerada para qualquer paciente com acuidade visual central diminuída sugestiva de EMC.
- A imagiologia óptica adaptativa é uma nova tecnologia que permite obter imagens de alta resolução do mosaico dos fotorreceptores por compensação das aberrações lenticulares e corneanas durante o exame. Sistemas personalizados são capazes de revelar cones e bastonetes individuais em alguns pacientes.
- Testes genéticos para a RP envolvem a coleta de sangue do paciente e o seu envio a um laboratório para que mutações específicas para essa doença sejam testadas. Testes genéticos estão disponíveis apenas para uma parte dos genes relacionados à RP, e mesmo o teste para genes conhecidos nem sempre é completamente sensível. Eles são mais eficazes quando há suspeita de um gene em particular. Isso é realizado apenas em certas pessoas após a consulta com um geneticista clínico quando a probabilidade de identificar o gene responsável é boa. O resultado poderia confirmar o diagnóstico. Novas tecnologias que usam o sequenciamento completo do exoma estão se tornando disponíveis e permitem testar vários genes ao mesmo tempo. Além disso, essas tecnologias oferecem a esperança de encontrar novos genes para RP.
- Autofluorescência de campo amplo de fundo do olho é uma modalidade de exame de imagem relativamente nova que identifica as áreas de fundo do olho com distribuição irregular da lipofuscina e outros fluoróforos na monocamada de células do epitélio pigmentar da retina (EPR).

Os padrões da autofluorescência de campo amplo de fundo do olho no polo posterior e na retina periférica são associados a degenerações hereditárias específicas da retina e podem ser úteis no monitoramento da evolução da doença e resposta a terapias novas.

Fatores de risco

Fortes

história familiar

- A herança pode ser autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X ou, raramente, mitocondrial ou digênica. Uma história familiar pode ajudar a deduzir o modo de herança. A prevalência de cada tipo varia em diferentes regiões. A maioria dos pacientes que herda mutações genéticas exibirá os sintomas da doença, mas a gravidade pode variar muito, especialmente em formas autossômicas dominantes, que podem mostrar penetrância e expressividade diversas.[18]

presença de uma síndrome associada

- Geralmente, a retinite pigmentosa (RP) é um achado isolado, mas pode ser detectada como característica de algum distúrbio genético raro quando em combinação com outros sintomas, como problemas de equilíbrio, perda auditiva e doença renal. Esses distúrbios podem incluir: síndrome de Usher, de Bardet-Biedl, de Alstrom, de Joubert, de Senior-Loken, lipofuscinose ceróide neuronal, síndrome de Kearns-Sayre, doença de Bassen-Kornzweig (abetilipoproteinemia) e doença de Refsum adulta ou infantil.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Muitos pacientes com retinite pigmentosa (RP) ligada ao cromossomo X ou dominante terão uma história familiar de RP. A herança autossômica recessiva pode ou não revelar uma história familiar de degeneração retiniana. Geralmente, a RP é um achado isolado, mas pode ser detectada como característica de um distúrbio genético raro quando em combinação com outros sintomas, como problemas de equilíbrio, perda auditiva e doença renal.

redução da visão periférica (comum)

- Característica principal da forma mais comum de bastonetes-cones de RP. A perda do campo de visão frequentemente não é notada até que esta atinge um estágio moderado devido à sobreposição dos campos visuais de cada olho.

cegueira noturna (comum)

- Geralmente um dos primeiros sintomas. Muitos pacientes relatam que desistiram de dirigir à noite devido a dificuldades em enxergar.

comprometimento da adaptação ao escuro (comum)

- Os pacientes frequentemente relatam dificuldade de entrar em cinemas ou, ao contrário, descrevem problemas quando saem para um ambiente com bastante luz.

acuidade central reduzida (comum)

- Pode ser observada em formas avançadas do tipo de doença mais comum, a distrofia bastonetes-cones, ou em um momento anterior, se o edema macular cistoide se desenvolver. As formas de cones-bastonetes de RP podem se manifestar com diminuição precoce na acuidade central.

atrofia do epitélio pigmentar da retina (comum)

- Uma característica chave. Dependendo da mutação envolvida, pode ocorrer através da degeneração primária do epitélio pigmentar da retina ou secundária à degeneração dos fotorreceptores.

pigmentação em espículas ósseas (comum)

- Uma característica chave, resultado da migração das células do epitélio pigmentar da retina para a camada de fotorreceptores da mesma, frequentemente circundando os vasos retinianos.

[Fig-5]

Outros fatores de diagnóstico**nervo óptico pálido em cera (comum)**

- Acredita-se que seja causado por gliose ao redor do nervo óptico.

[Fig-4]

fotopsias (comum)

- Flashes de luz contínuos, experimentados comumente. É importante distinguir essas fotopsias de flashes devido a descolamento da retina ou em associação com enxaquecas.

erro de refração (comum)

- Em formas graves precoces de RP, como a amaurose congênita de Leber, a hiperopia predomina. Em formas de início tardio, a miopia e o astigmatismo são mais comuns.

catarata (comum)

- O desenvolvimento precoce de catarata polar ou subcapsular posteriores é especialmente comum.

atenuação vascular retiniana (comum)

- Acredita-se que seja secundária à atrofia retiniana. Sua presença pode ajudar a distinguir a RP da coroideremia, que é caracterizada por vasos retinianos normais e pela atrofia dos vasos coroidais.

[Fig-4]

edema macular cistoide (comum)

- Complicação comum. A tomografia de coerência óptica é o melhor método de detecção.

células vítreas (comum)

- Células vítreas leves são frequentemente observadas em um exame com lâmpada de fenda do fundo do olho. Uma inflamação mais significativa deve levar à suspeita de outras doenças que podem mimetizar a RP.

ofuscamento por luzes fortes (comum)

- Pode ser um problema em casos de doença mais avançada.

visão das cores anormal (incomum)

- Pode ser observada precocemente em distrofias cones-bastonetes ou mais tarde, em distrofias bastonetes-cones. Geralmente afeta o eixo azul-amarelo, o que ajuda a distingui-la da cegueira mais comum vermelho-verde, ligada ao cromossomo X, que está presente em cerca de 10% da população masculina.

ceratocone (incomum)

- Mais comum em pacientes com RP.

glaucoma (incomum)

- Mais comum em pacientes com RP.

drusas da cabeça do nervo óptico (incomum)

- Anomalias congênitas e do desenvolvimento da cabeça do nervo óptico. Elas são formadas por degeneração cálcica em alguns axônios do nervo óptico. Frequentemente, são encontradas de maneira incidental, mas são mais comuns em pacientes com RP. Com o tempo, elas podem crescer e invadir a camada de fibras nervosas da retina, causando defeitos no campo de visão. Uma razão escavação/disco pequena pode indicar drusas ópticas enterradas.

retinopatia tipo Coats (incomum)

- Um sinal raro em certos pacientes com RP. É caracterizada por telangiectasias vasculares anormais em áreas periféricas da retina, que podem extravasar e causar exsudação da retina.

amaurose congênita de Leber (incomum)

- Esse é um subtipo grave de RP, e pode se manifestar na primeira infância com visão diminuída, pupilas lentas e nistagmo.^[6]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
avaliação da acuidade visual <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser mensurada usando a tabela de Snellen e variar dependendo do tipo e da gravidade da retinite pigmentosa (RP). É essencial registrar a acuidade visual para as implicações legais e funcionais e para acompanhar a evolução. Erros de refração podem ser notados, e a visão pode ser melhorada através do uso de óculos se esta for corrigida, embora a RP subjacente permaneça. 	variável
perimetria total <ul style="list-style-type: none"> • A perimetria cinética de Goldmann tem sido historicamente o método para avaliar o campo visual total de um paciente; no entanto, o teste de campo visual com Octopus 900 hoje é capaz de realizar uma perimetria total, tanto cinética quanto estática. • Os defeitos podem começar como ilhas na porção centro-periférica, se expandindo até que formem crescentes, resultando, finalmente, em um escotoma anular completo. Com o tempo, os escotomas anulares podem aumentar, deixando os pacientes com um campo de visão reduzido em túnel. 	defeitos de campo visual centro-periféricos

Exame	Resultado
eletroretinograma de campo total <ul style="list-style-type: none"> • ERGs anormais são uma característica essencial da RP. Uma amplitude diminuída e uma latência aumentada podem ser observadas nos ERGs adaptados à luz e também nos adaptados ao escuro. Útil para o diagnóstico e o monitoramento do progresso da doença. Os ERGs estão quase sempre diminuídos em pacientes com RP, mas, isoladamente, esse fato não faz diagnóstico porque muitas outras doenças hereditárias não degenerativas podem apresentar alterações no ERG. Os ERGs devem ser mensurados de acordo com os padrões descritos pela International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV).^[19] Cada laboratório deve estabelecer valores normais de uma amostra populacional adequada, pareada por idade. 	onda-a e onda-b escotópicas reduzidas com aumento das latências da onda-b; onda-a e onda-b fotópicas diminuídas; amplitude reduzida do flicker a 30 Hz fotópico com latência aumentada

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
limiar elevado final de adaptação ao escuro <ul style="list-style-type: none"> • O teste de limiar final elevado de adaptação ao escuro é mensurado através da completa adaptação dos pacientes ao escuro seguida de determinação da mínima intensidade de luz que pode ser percebida por eles. 	reflete os relatórios sintomáticos de adaptação ao escuro comprometida
tomografia de coerência óptica (TCO) <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser considerada em todos os pacientes com acuidade visual central agravada. A TCO da retina pode revelar atrofia retiniana e é especialmente útil para determinar a presença de edema macular cistoide. 	atrofia retiniana, possível presença de edema macular cistoide
teste genético <ul style="list-style-type: none"> • Disponíveis apenas para uma parte dos genes relacionados à RP, e mesmo o teste para genes conhecidos nem sempre é completamente sensível. Mais eficazes quando se suspeita de um gene em particular. Realizados apenas em certas pessoas após a consulta com um geneticista clínico quando a probabilidade de identificar o gene responsável é boa. Também podem ser indicados em caso de suspeita de uma síndrome subjacente. Diretrizes da American Academy of Ophthalmology oferecem recomendações específicas sobre teste genético.^[20] 	confirmação de um defeito genético específico ou identificação de uma síndrome subjacente
imagiologia óptica adaptativa <ul style="list-style-type: none"> • A imagiologia óptica adaptativa é uma nova tecnologia que permite obter imagens de alta resolução do mosaico dos fotorreceptores por compensação das aberrações lenticulares e corneanas durante o exame. Sistemas personalizados são capazes de revelar cones e bastonetes individuais em alguns pacientes. 	pode revelar a degeneração dos bastonetes e cones

Exame	Resultado
autofluorescência de campo amplo de fundo do olho <ul style="list-style-type: none"> Uma modalidade de exame de imagem relativamente nova que identifica as áreas de distribuição irregular da lipofusina na monocamada de células do epitélio pigmentar da retina (EPR) do polo posterior e na retina periférica. Padrões irregulares de autofluorescência de campo amplo de fundo do olho com doença retiniana, mudanças pigmentares da retina e atrofia retiniana. Padrões específicos da autofluorescência de campo amplo de fundo do olho anormal são úteis no diagnóstico de degenerações retinianas hereditárias. 	se relaciona a padrões específicos da doença de degeneração retiniana

Novos exames

Exame	Resultado
sequenciamento completo do exoma <ul style="list-style-type: none"> O sequenciamento completo do exoma está se tornando disponível e permite testar vários genes ao mesmo tempo. Essa tecnologia oferece a esperança de encontrar novos genes para a RP. 	pode revelar genes relacionados à RP

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Rubéola congênita	<ul style="list-style-type: none"> Alterações pigmentares granulares na fundoscopia. Elas tendem a ser mais granulares que as espículas ósseas observadas na retinite pigmentosa (RP), mas a fundoscopia isolada não é confiável o suficiente para realizar essa distinção. A surdez congênita também pode estar presente. Outras características incluem microcefalia, retardo mental, microftalmia e catarata congênita. 	<ul style="list-style-type: none"> Eletrorretinograma (ERG) normal. Um exame de sangue positivo para anticorpos contra a rubéola confirma a infecção.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sífilis	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações pigmentares, evidência de vasculite retiniana (como vasos embainhados) e áreas de placoide (semelhantes a placas) de inflamação coriorretiniana. Outras características incluem um cancro firme e indolor no local da infecção, erupção cutânea e sintomas gerais de fadiga, perda de peso e linfadenopatia. • Na sífilis congênita pode haver erupção cutânea, fígado edemaciado, anemia ou icterícia e rinite. 	<ul style="list-style-type: none"> • O teste sérico do Laboratório de Investigação de Doenças Venéreas (VDRL, Serum Venereal Disease Research Laboratory) será positivo. • O teste sérico de reagina plasmática rápida (RPR) será positivo.
Deficiência de vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> • Se manifesta com cegueira noturna e má nutrição. Particularmente observada em gestantes em países em desenvolvimento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reversibilidade da cegueira noturna com altas doses de suplementação com vitamina A (retinol).
Oclusão da artéria oftálmica	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de visão de início súbito, grave, unilateral, mas indolor. Pode haver história de amaurose fugaz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiografia do fundo do olho mostrando comprometimento da perfusão coroidal. • Exame Doppler da carótida demonstrando placas de alto risco.
Uveíte posterior	<ul style="list-style-type: none"> • Maior grau de inflamação e sinais de inflamação crônica como sinéquia posterior, infiltrados coroidais na fase ativa, alterações assimétricas e presença de infiltrado vascular indicando vasculite. 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores de inflamação inespecíficos, leucócitos/proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevados. • Outros testes dependem da provável causa subjacente: título para Lyme (pode causar uveíte em áreas endêmicas); exame de derivado proteico purificado (PPD; positivo para pacientes com suspeita de tuberculose); fator antinuclear citoplasmático (positivo em 90% dos pacientes com granulomatose de Wegener).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Descolamento de retina	<ul style="list-style-type: none"> • Pode haver história de fatores de risco, incluindo trauma ocular, descolamento prévio ou cirurgia de catarata. História de perda da visão central de início súbito, possivelmente com flashes de luz precedentes. No exame dos olhos, há fluido sub-retiniano e degeneração cística em um padrão assimétrico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame com lâmpada de fenda: descolamento da retina; ruptura da retina; patologia vitreoretiniana (tração ou presença de pigmento).
Neurorretinite subaguda unilateral difusa	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente, uma condição unilateral; o paciente pode relatar "floaters" ("moscas volantes") ou conjuntivite nos estágios iniciais com leve perda da visão. Uma perda da visão mais grave e escotomas centrais podem ser evidentes na doença avançada. No exame fundoscópico, grupos de infiltrados coroidais com aparência amarelo-cremosa podem ser observados na fase ativa, causados por um verme nematódeo. Alterações tardias são indistinguíveis da RP. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame fundoscópico do olho é geralmente suficiente. • Oftalmoscópio de varredura a laser: um laser infravermelho que é útil para identificar vermes vivos em pacientes jovens.
Retinopatia autoimune	<ul style="list-style-type: none"> • Os sintomas dependem se os bastonetes ou cones são predominantemente afetados e são clinicamente indistinguíveis da RP. No exame fundoscópico do olho há atrofia vascular retiniana, mas sem alterações pigmentares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpos séricos antirretina positivos.
Cegueira noturna congênita estacionária	<ul style="list-style-type: none"> • Fundo do olho com aparência relativamente normal; a cegueira noturna é não progressiva. Miopia alta e nistagmo são características frequentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Razão onda-b para onda-a diminuída no ERG. • O teste genético confirma o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Fundus albipunctatus	<ul style="list-style-type: none"> Também manifesta sintomas de cegueira noturna, mas no exame do olho, há pequenos pontos brancos na retina. 	<ul style="list-style-type: none"> Limiar final de adaptação ao escuro elevado: adaptação ao escuro comprometida que é restabelecida com tempo prolongado no escuro. O teste genético confirma o diagnóstico.
Acromatopsia	<ul style="list-style-type: none"> Tipicamente diagnosticada cerca dos 6 meses de idade. Acuidade visual diminuída com fotofobia e cegueira de cores completa. O nistagmo se torna menos notável com a idade. 	<ul style="list-style-type: none"> ERG fotópico intensamente diminuído, mas ERG escotópico normal. O teste genético confirma o diagnóstico.
Retinosquise ligada ao cromossomo X	<ul style="list-style-type: none"> História variável com perda de visão central leve e gradual ou perda de visão grave e súbita com hemorragia vítrea. A foveosquise (separação das camadas retinianas) pode se assemelhar ao edema macular cistoide na fundoscopia. Esquise retiniana periférica também pode ser observada. 	<ul style="list-style-type: none"> Razão onda-b para onda-a diminuída no ERG.
Coroideremia	<ul style="list-style-type: none"> Distúrbio ligado ao cromossomo X, portanto, geralmente apenas os homens são afetados. Atrofia coriorretiniana extensa com preservação da mácula até estágios tardios. Vasos retinianos e nervo óptico com aparência normal. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste genético confirma o diagnóstico.
Atrofia girata	<ul style="list-style-type: none"> Cegueira total que geralmente ocorre na meia-idade (40-60 anos). Áreas periféricas de degeneração coriorretiniana em padrões girata. Associada a catarata de início precoce que exige cirurgia aos 18-20 anos de idade. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis de ornitina sanguínea elevados. O teste genético confirma o diagnóstico.

Abordagem passo a passo do tratamento

Embora a retinite pigmentosa (RP) não tenha cura, muitos pacientes podem beneficiar-se significativamente da otimização da visão remanescente. Todos os pacientes devem ser submetidos a exames de visão para ter sua capacidade de refração avaliada. Muitos pacientes beneficiarão da assistência de um especialista em baixa visão (um oftalmologista ou optometrista), que pode ajudar na obtenção de vários recursos visuais como óculos, lupas ou telescópios.

Vitamina A (retinol) e ácido docosa-hexaenoico (óleo de peixe)

Altas doses de vitamina A (retinol) retardam o declínio da função retiniana, como demonstrado por respostas mensuradas por eletrorretinograma.[21] A suplementação com vitamina A (retinol) é rotineiramente recomendada em alguns centros, mas outros são avessos a esse método. Pacientes com distrofia cones-bastonetes devem evitar a vitamina A (retinol), devido a potenciais danos que foram observados em camundongos com mutações ABCA4, os quais tiveram maior acúmulo de componentes A2-E (N-retinilideno-N-retiniletanol-amina) fototóxicos.[22] O componente A2-E é danoso à função celular do epitélio pigmentar da retina (EPR) por uma variedade de mecanismos, incluindo a inibição da capacidade degradativa lisossomal, perda da integridade da membrana e fototoxicidade.[23] A suplementação com altas doses de vitamina A (retinol) em longo prazo parece segura para as outras variantes de RP, mas pode causar elevação das enzimas hepáticas e dos triglicerídeos e aumentar o risco de osteoporose.[24] Os pacientes que recebem vitamina A (retinol) devem ser monitorados por seu médico em relação a esses potenciais efeitos adversos. A decisão de usar ou não vitamina A (retinol) dependerá do centro médico e da preferência do paciente. O uso de vitamina A (retinol) não foi estudado em crianças com retinite pigmentosa (RP) e, portanto, é geralmente evitado. Sugeriu-se que o betacaroteno (um precursor da vitamina A) é benéfico no tratamento da retinite pigmentosa, mas esses resultados ainda são preliminares e requerem estudos adicionais antes que uma recomendação formal possa ser feita.[25] [26]

O ácido docosa-hexaenoico (DHA) é um ácido graxo presente em altas concentrações nos fotorreceptores e pode ser um precursor de fatores neuroprotetores. Dois estudos randomizados em pacientes com RP não mostraram um benefício significativo da suplementação de DHA.[27] [28] Um ensaio clínico de 4 anos de fase II em um único local que avaliou a eficácia do DHA em pacientes com RP ligada ao cromossomo X não demonstrou benefício terapêutico em desacelerar a taxa de perda funcional de eletrorretinografia de cone.[29] Muitos centros ainda recomendam a suplementação de DHA devido ao benefício teórico, baixo risco e perfil de efeito colateral mínimo.[30]

Luteína

A luteína é um carotenoide encontrado na retina humana e em vegetais com folhas verde-escuras. Um ensaio clínico randomizado e controlado examinou a eficácia da luteína no retardo da perda do campo de visão em pacientes com RP que estavam tomando vitamina A.[31] O estudo mostrou uma redução na perda dos campos visuais centro-periféricos.[31] No entanto, outras investigações desafiaram as conclusões deste estudo.[32]

Edema macular cistoide (EMC)

Inibidores da anidrase carbônica como a dorzolamida tópica ou a acetazolamida por via oral são eficazes para tratamento de EMC em alguns pacientes.[33] [34] Frequentemente, os pacientes devem usar esses medicamentos por vários meses antes que um efeito seja observado. O efeito pode desaparecer com o

tempo, e alguns pacientes não têm benefício. Além disso, alguns pacientes podem não tolerar os efeitos adversos desses medicamentos, como parestesias e micção frequente.

Catarata

A catarata subcapsular posterior é especialmente comum e frequentemente afeta a visão central. A extração da catarata pode beneficiar muitos pacientes, especialmente se a degeneração não envolveu a mácula central. É importante descartar a presença de edema macular cistoide antes da extração da catarata, pois ele pode piorar após a cirurgia. Zônulas fracas ocultas requerem precauções cirúrgicas adequadas para minimizar os riscos de complicações durante a cirurgia de catarata.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	avaliação da habilidade de refração ± recursos visuais
	adjunto	suplementação com vitamina A (retinol)
	adjunto	óleo de peixe
	adjunto	luteína
■ com cataratas	adjunto	cirurgia
■ com edema macular cistoide	adjunto	inibidor da anidrase carbônica

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

todos os pacientes

1a **avaliação da habilidade de refração ± recursos visuais**

» Uma avaliação com um especialista em baixa visão (oftalmologista ou optometrista) é recomendada para determinar a habilidade visual com precisão e otimizá-la. Recursos visuais como óculos, lupas ou telescópios podem ser úteis.

adjunto **suplementação com vitamina A (retinol)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **vitamina A:** adultos: 15,000 unidades por via oral uma vez ao dia

» Rotineiramente recomendada por alguns centros, mas outros se opõem ao método.

» Deve ser evitada em pacientes com distrofia cones-bastonetes devido à degeneração retiniana acelerada observada em experimentos com camundongos.

» A suplementação com altas doses de vitamina A (retinol) em longo prazo parece segura, mas pode causar elevação das enzimas hepáticas e dos triglicerídeos e aumentar o risco de osteoporose.[24] Os pacientes que recebem vitamina A (retinol) devem ser monitorados por seu médico em relação a esses potenciais efeitos adversos.

» O uso de vitamina A (retinol) não foi estudado em crianças com retinite pigmentosa (RP) e, portanto, é geralmente evitado.

adjunto **óleo de peixe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Três estudos randomizados em pacientes com RP não mostraram um benefício significativo, mas muitos centros ainda recomendam a suplementação devido ao baixo risco e ao possível benefício.[27] [28] [29] [30]

Agudo

■ com cataratas

adjunto **luteína**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **luteína**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Um carotenoide encontrado na retina humana e em vegetais com folhas verde-escuras. Um ensaio clínico randomizado e controlado examinou a eficácia da luteína no retardo da perda do campo de visão em pacientes com RP que estavam tomando vitamina A.[31] O estudo mostrou uma redução na perda dos campos visuais centro-periféricos.[31] No entanto, outras investigações desafiaram as conclusões deste estudo.[32]

adjunto **cirurgia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A extração da catarata pode beneficiar muitos pacientes, especialmente se a degeneração não envolveu a mácula central. É importante descartar a presença de edema macular cistoide antes da extração da catarata, pois ele pode piorar após a cirurgia. Zônulas fracas ocultas requerem precauções cirúrgicas adequadas para minimizar os riscos de complicações durante a cirurgia de catarata.

■ com edema macular cistoide

adjunto **inibidor da anidrase carbônica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dorzolamida (solução oftálmica)**: (2%) 1 gota no(s) olho(s) afetado(s) três vezes ao dia

OU

» **acetazolamida**: 500 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta

» Inibidores como a dorzolamida tópica ou a acetazolamida por via oral são eficazes no tratamento do edema macular cistoide em alguns pacientes. Vários meses de tratamento podem ser necessários até que algum efeito seja observado.[33] [34]

Agudo

» Os efeitos podem desaparecer com o tempo, e alguns pacientes não beneficiam. Além disso, muitos pacientes podem não tolerar os efeitos adversos desses medicamentos, como parestesias e micção frequente.

Novidades

Considerações gerais

Estratégias atuais para novas terapias incluem neuroproteção, medicamentos de moléculas pequenas, terapia gênica, terapia baseada em células-tronco e próteses retinianas. Assim como com todas as terapias novas, deve-se tomar cuidado para justificar observações enviesadas do investigador e o efeito placebo no desenho de um ensaio clínico, assim como análise crítica de dados e promoção responsável de qualquer tratamento em potencial.[35]

Neuroproteção

O objetivo da neuroproteção é fornecer fatores que previnem a degeneração dos neurônios retinianos. Um componente com bastante potencial em estudos com animais é o fator neurotrófico ciliar (CNTF). Um estudo em pacientes com atrofia geográfica devido à degeneração macular relacionada à idade mostrou que um subgrupo de pacientes com implantes de CNTF mantiveram uma melhor acuidade visual que aqueles que receberam tratamento com placebo. [36] Um ensaio clínico de variação da dose controlado por cirurgia simulada investigou o fornecimento em longo prazo de CNTF à retina, por meio de uma tecnologia de célula encapsulada, para tratamento de retinite pigmentosa (RP).[37] [38] Os pacientes foram designados aleatoriamente a receber um implante de alta ou baixa dose em um olho e cirurgia simulada no outro olho. Os resultados demonstraram um aumento dose-dependente no espessamento retiniano sem quaisquer eventos adversos graves tanto no implante de célula encapsulada quanto no procedimento cirúrgico; entretanto, não houve efeito terapêutico na acuidade visual ou sensibilidade do campo visual após 12 meses na doença em estágio avançado e inicial, respectivamente. Estudos de acompanhamento longitudinal adicionais usando medições mais sensíveis serão necessários para avaliar os benefícios em longo prazo do tratamento com CNTF. Um ensaio usando o bloqueador dos canais de cálcio nilvadipina demonstrou a preservação dos campos visuais centrais em um pequeno grupo de pacientes com RP.[39] De maneira similar, o isopropil unoprostone tópico demonstrou preservar a sensibilidade macular após um ano de tratamento em um pequeno grupo de pacientes com RP.[40] São necessários ensaios clínicos duplo-cegos multicêntricos maiores para confirmar a eficácia desses agentes neuroprotetores.

Ácido valproico

O ácido valproico é um medicamento anticonvulsivante que demonstrou melhorar o dobramento das formas mutantes de rodopsina em modelos de cultura celular. Sugeriu-se que o ácido valproico possa ser útil nas formas autossômicas dominantes de retinite pigmentosa (RP) que envolvem formas mutantes de rodopsina.[41] Foram concluídos ensaios clínicos cuja publicação revisada por pares ainda está pendente.

Terapia de substituição genética

Três grupos relataram ensaios bem-sucedidos usando vetores virais adeno-associados para transduzir células do epitélio pigmentar da retina e realizar a terapia de substituição genética em pacientes com amaurose congênita de Leber secundária a mutações no gene RPE65. Esses ensaios demonstraram a eficácia da deposição sem consequências adversas, e muitos pacientes relataram uma melhora subjetiva na visão.[42] [43] [44] No entanto, os resultados iniciais de estudos de longo prazo mostraram que o efeito pode ter durabilidade limitada, apenas.[45] [46] [47] Completaram-se os ensaios de fase 3 para o voretigene neparvovec.[48] e em dezembro de 2017 ele recebeu aprovação da Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento da distrofia retiniana associada à mutação bialélica do RPE65. O voretigene neparvovec não é apenas o primeiro tratamento aprovado para a retinite pigmentosa, mas também é a primeira terapia gênica aprovada para os olhos. Outros ensaios clínicos para a síndrome de Usher do tipo 1 devida a mutações no MYO7A e a RP ligadas ao cromossomo X devido a mutações no RPGR estão em andamento.

Terapia celular e terapia baseada em células-tronco

O transplante de vários precursores de células no espaço sub-retiniano foi testado com o objetivo de regenerar células do epitélio pigmentar da retina.[49] Um estudo demonstrou a segurança de injeções de células mononucleares autólogas derivadas da medula óssea em 5 pacientes com degeneração

retiniana; são necessários estudos adicionais para avaliar a eficácia e a segurança de terapias baseadas em células.[50] Com o advento de células-tronco pluripotentes induzidas que podem ser geradas a partir de células adultas de pacientes com RP, não só as estratégias futuras de reposição com base em células podem ser adaptadas a cada pessoa como novas técnicas in vitro podem ser desenvolvidas para entender melhor os mecanismos específicos da doença e a eficácia de terapias pode ser testada antes dos ensaios clínicos.[51]

Implantes retinianos eletrônicos

Vários grupos estão desenvolvendo microeletrodos de silicone para pacientes com profunda perda de visão em consequência de doenças como RP. Tais dispositivos convertem estímulos visuais em sinais eletrônicos, que podem estimular as células pós-fotorreceptores na retina.[52] [53] [54] Esses implantes são mais adequados para o tratamento da doença avançada em que os pacientes possuem acuidade visual residual da percepção residual da luz no melhor olho. Embora haja atenuação grave da retina externa e desorganização da retina interna na RP em estágio avançado, a camada de fibras nervosas da retina é relativamente preservada e suscetível à estimulação elétrica, que pode produzir visão artificial na forma de fosfenos percebidos. A Food and Drug Administration dos EUA aprovou o dispositivo Argus II para uso nos Estados Unidos em fevereiro de 2013. Um estudo monocêntrico que avaliou os desfechos de segurança e eficácia em 12 meses em 6 pacientes com RP mostrou que esse dispositivo é bem tolerado.[55] Com reabilitação rigorosa, os pacientes geralmente sentem melhoras limitadas na função visual. Estudos longitudinais de coortes maiores são necessários para confirmar esses achados.

Betacaroteno

Sugeriu-se que o betacaroteno (um precursor da vitamina A) é benéfico no tratamento de RP. Contudo, os resultados são ainda preliminares, e estudos adicionais são necessários antes que uma recomendação formal seja feita.[25] [26]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes são encorajados a consultar um especialista em degeneração retiniana a cada 1 ou 2 anos para acompanhamento. Isso oferece a oportunidade ao médico de atualizar o paciente sobre o estado da pesquisa científica na área, assegurar que qualquer erro de refração seja corrigido e responder a quaisquer dúvidas. O registro seriado dos campos de visão é útil para o acompanhamento da doença a cada ano, sendo mais viável que os eletrorretinogramas. Os pacientes que escolheram receber altas doses de vitamina A (retinol) devem ser monitorados por seu médico de atenção primária em relação a possíveis efeitos adversos de dano hepático e de hiperlipidemia.

Instruções ao paciente

Os pacientes são encorajados a manter um acompanhamento regular com um oftalmologista e a relatar quaisquer alterações significativas na sua visão. [\[Royal College of Ophthalmologists: understanding retinitis pigmentosa\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
catarata	variável	alta
A catarata, especialmente a polar ou a subcapsular posteriores, é comum em pacientes com retinite pigmentosa (RP). A extração da catarata pode melhorar a visão em muitos casos; no entanto, os pacientes devem ser informados que em casos graves de degeneração retiniana, a cirurgia pode não melhorar a visão ou pode até acarretar a piora da mesma.		
edema macular cistoide (EMC)	variável	média
Comum em pacientes com RP, tem sido reconhecido mais frequentemente graças ao advento da tomografia de coerência óptica. Os pacientes podem beneficiar de inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida ou a dorzolamida, mas alguns indivíduos podem não tolerar os efeitos adversos.		
cegueira	variável	média
A RP é uma doença de progressão lenta, que se manifesta ao longo de anos. A perda do campo de visão começa na porção centro-periférica e se estende à periferia, e em seguida, centralmente. Os pacientes tendem a perder cerca de 50% do seu campo visual remanescente a cada 5 anos. ^[56] Uma boa acuidade visual central é frequentemente mantida mesmo quando os campos visuais foram reduzidos para pequenos túneis. A perda completa da visão é rara, atingindo <0.5% dos pacientes em um estudo que mensurou a ausência de percepção da luz. ^[57]		

Prognóstico

A RP é uma doença de progressão lenta, que se manifesta ao longo de anos. Não há cura para a RP, e a maioria dos tratamentos apenas retardou modestamente a degeneração causada pela doença. Embora a idade no início seja bastante variável, quando se instaura, a taxa de degeneração parece ser similar em todas as diferentes formas da doença. A perda do campo de visão começa na porção centro-periférica e se estende à periferia, e em seguida, centralmente. Os pacientes tendem a perder cerca de 50% do seu campo visual remanescente a cada 5 anos.[56] Uma boa acuidade visual central é frequentemente mantida mesmo quando os campos visuais foram reduzidos para pequenos túneis. Uma perda abrupta da acuidade central pode ser o resultado do desenvolvimento de um edema macular cistoide e deve ser objeto de atenção do médico do paciente. Muitos pacientes com doença avançada irão, por fim, perder a acuidade central com a degeneração dos cones maculares, mas alguns pacientes irão manter a visão central até o fim da vida. A perda completa da visão é rara, atingindo <0.5% dos pacientes em um estudo que mensurou a ausência de percepção da luz.[57]

A habilidade para dirigir é um problema comum. Diretrizes para a condução variam de acordo com o estado, e também, o país. Em geral, medidas da acuidade visual e dos campos visuais são incorporadas na maioria das diretrizes. Uma consulta com um especialista em baixa visão é frequentemente útil para maximizar a visão remanescente. Além disso, muitos pacientes com RP terão, por fim, o direito de se registrar como cegos legalmente, podendo gozar de benefícios específicos e proteção perante a lei.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Comprehensive adult medical eye evaluation preferred practice pattern guidelines

Publicado por: American Academy of Ophthalmology

Última publicação em:
2016

Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases

Publicado por: American Academy of Ophthalmology

Última publicação em:
2014

Recursos online

1. [Royal College of Ophthalmologists: understanding retinitis pigmentosa](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet. 2006;368:1795-1809.
- Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. Trans Am Ophthalmol Soc. 1983;81:693-735. [Texto completo](#)

Referências

1. Weleber RG, Gregory-Evans K. Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Ryan SJ, ed. Retina, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2006:395-498.
2. Heckenlively JR. Retinitis pigmentosa. Philadelphia, PA: Lippincott; 1988.
3. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet. 2006;368:1795-1809.
4. Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. Trans Am Ophthalmol Soc. 1983;81:693-735. [Texto completo](#)
5. Fishman GA, Farber MD, Derlacki DJ. X-linked retinitis pigmentosa: profile of clinical findings. Arch Ophthalmol. 1988;106:369-375.
6. den Hollander AI, Roepman R, Koenekeop RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. Prog Retin Eye Res. 2008;27:391-419.
7. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. Am J Ophthalmol. 1984;97:357-365.
8. Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 2002; (233):1-34.
9. Bunday S, Crews SJ. A study of retinitis pigmentosa in the City of Birmingham: I Prevalence. J Med Genet. 1984;21:417-420. [Texto completo](#)
10. Vinchurkar MS, Sathye SM, Dikshit M. Retinitis pigmentosa genetics: a study in Indian population. Indian J Ophthalmol. 1996;44:77-82.
11. Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China. J Med Genet. 1987;24:584-588. [Texto completo](#)
12. Ayuso C, Garcia-Sandoval B, Najera C, et al. Retinitis pigmentosa in Spain: the Spanish Multicentric and Multidisciplinary Group for Research into Retinitis Pigmentosa. Clin Genet. 1995;48:120-122.
13. Ammann F, Klein D, Franceschetti A. Genetic and epidemiological investigations on pigmentary degeneration of the retina and allied disorders in Switzerland. J Neurol Sci. 1965;2:183-196.

14. Heckenlively J, Friederich R, Farson C, et al. Retinitis pigmentosa in the Navajo. *Metab Pediatr Ophthalmol*. 1981;5:201-206.
15. Jay M. On the heredity of retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1982;66:405-416. [Texto completo](#)
16. Koenig R. Bardet-Biedl syndrome and Usher syndrome. *Dev Ophthalmol*. 2003;37:126-140.
17. Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1995;102:805-816.
18. Berson EL, Gouras P, Gunkel RD, et al. Dominant retinitis pigmentosa with reduced penetrance. *Arch Ophthalmol*. 1969;81:226-234.
19. Marmor MF, Brigell MG, McCulloch DL, et al; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update). *Doc Ophthalmol*. 2011;122:1-7.
20. American Academy of Ophthalmology. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases. February 2014. <http://www.aao.org/> (last accessed 13 October 2016). [Texto completo](#)
21. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:761-772.
22. Radu RA, Hu J, Peng J, et al. Retinal pigment epithelium-retinal G protein receptor-opsin mediates light-dependent translocation of all-trans-retinyl esters for synthesis of visual chromophore in retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem*. 2008;283:19730-19738. [Texto completo](#)
23. Schütt F, Davies S, Kopitz J, et al. Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2303-2308. [Texto completo](#)
24. Sibulesky L, Hayes KC, Pronczuk A, et al. Safety of <7500 RE (<25000 IU) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:656-663. [Texto completo](#)
25. Rotenstreich Y, Belkin M, Sadetzki S, et al. Treatment with 9-cis β -carotene-rich powder in patients with retinitis pigmentosa: a randomized crossover trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:985-992.
26. Pennesi ME. A little algae a day keeps the retinal degeneration specialist away? *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:983-984.
27. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1297-1305.
28. Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:704-718.
29. Hoffman DR, Highbanks-Wheaton DK, Pearson NS, et al. Four-year placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid in X-linked retinitis pigmentosa (DHAX trial): a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:866-873.

30. Hughbanks-Wheaton DK, Birch DG, Fish GE, et al. Safety assessment of docosahexaenoic acid in X-linked retinitis pigmentosa: the 4-year DHAX trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4958-4966.
31. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:403-411.
32. Massof RW, Fishman GA. How strong is the evidence that nutritional supplements slow the progression of retinitis pigmentosa? *Arch Ophthalmol*. 2010;128:493-495.
33. Grover S, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:850-858.
34. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, et al. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1445-1452.
35. Fishman GA. A historical perspective on the early treatment of night blindness and the use of dubious and unproven treatment strategies for patients with retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*. 2013;58:652-663.
36. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:6241-6245. [Texto completo](#)
37. Bush RA, Lei B, Tao W, et al. Encapsulated cell-based intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor in normal rabbit: dose-dependent effects on ERG and retinal histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2420-2430. [Texto completo](#)
38. Birch DG, Weleber RG, Duncan JL, et al. Randomized trial of ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:283-292. [Texto completo](#)
39. Nakazawa M, Ohguro H, Takeuchi K, et al. Effect of nilvadipine on central visual field in retinitis pigmentosa: a 30-month clinical trial. *Ophthalmologica*. 2011;225:120-126.
40. Akiyama M, Ikeda Y, Yoshida N, et al. Therapeutic efficacy of topical unoprostone isopropyl in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:e229-e234.
41. Clemson CM, Tzekov R, Krebs M, et al. Therapeutic potential of valproic acid for retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:89-93.
42. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008;358:2240-2248. [Texto completo](#)
43. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008;358:2231-2239. [Texto completo](#)
44. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther*. 2008;19:979-990.

45. Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2015;372:1887-1897. [Texto completo](#)
46. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med*. 2015;372:1920-1926. [Texto completo](#)
47. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):661-72. [Texto completo](#)
48. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):849-860. [Texto completo](#)
49. da Cruz L, Chen FK, Ahmado A, et al. RPE transplantation and its role in retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26:598-635.
50. Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, et al. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy: a phase I trial. *Retina*. 2011;31:1207-1214.
51. Tucker BA, Mullins RF, Stone EM. Stem cells for investigation and treatment of inherited retinal disease. *Hum Mol Genet*. 2014;23:R9-R16. [Texto completo](#)
52. Chow AY, Chow VY, Packo KH, et al. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:460-469.
53. Loewenstein JI, Montezuma SR, Rizzo JF 3rd. Outer retinal degeneration: an electronic retinal prosthesis as a treatment strategy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:587-596.
54. Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, et al. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res*. 2003;43:2573-2581.
55. Rizzo S, Belting C, Cinelli L, et al. The Argus II retinal prosthesis: 12-month outcomes from a single-study center. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:1282-1290.
56. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, et al. Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1997;104:460-465.
57. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, et al. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa at age 45 years or older. *Ophthalmology*. 1999;106:1780-1785.

Imagens

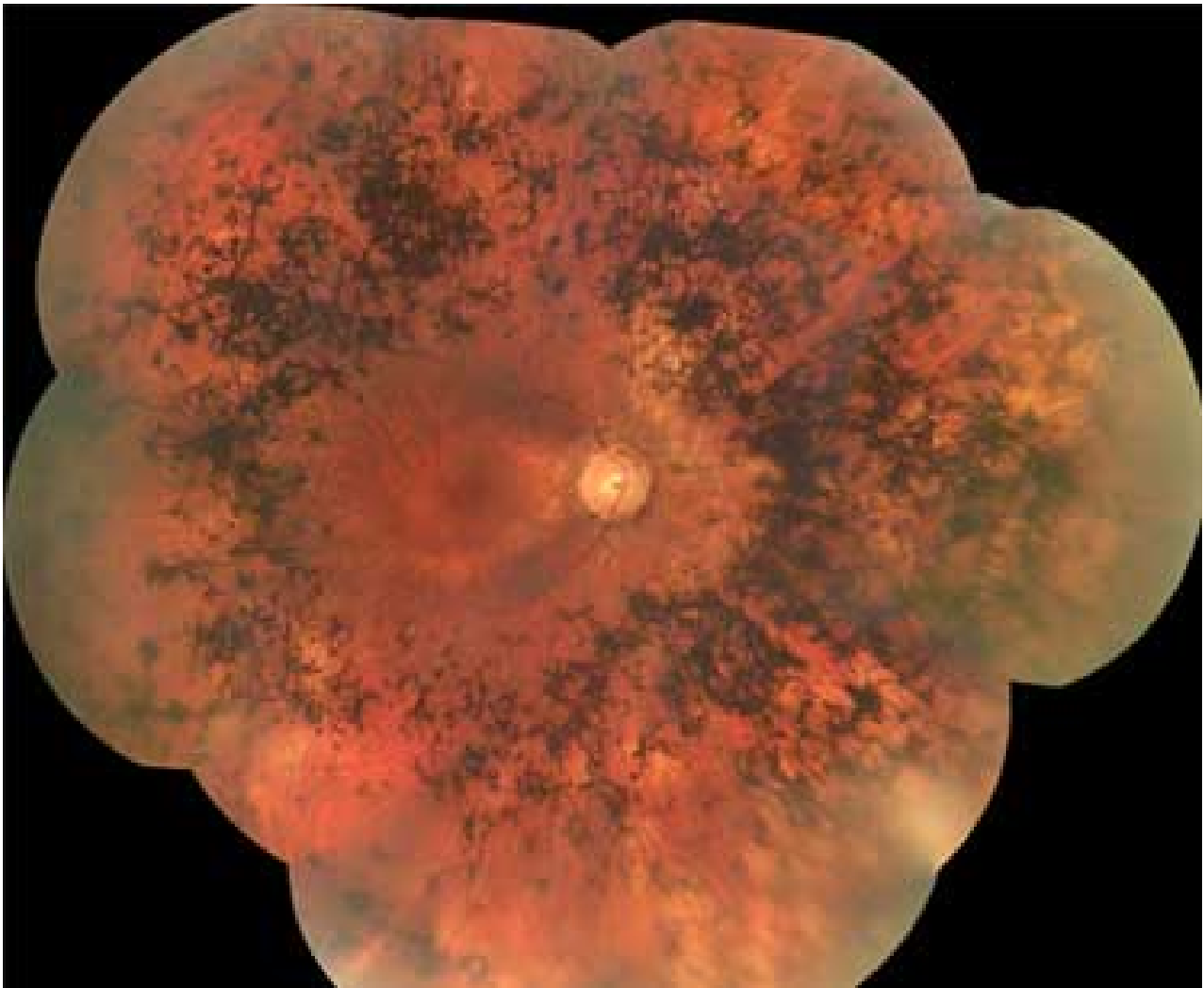


Figura 1: Retinite pigmentosa

Do acervo do Oregon Retinal Degeneration Center



Figura 2: Aparência tipo "olho de boi" na retinite pigmentosa (RP)

Do acervo do Oregon Retinal Degeneration Center



Figura 3: Retinite pigmentosa (RP) setorial

Do acervo do Oregon Retinal Degeneration Center

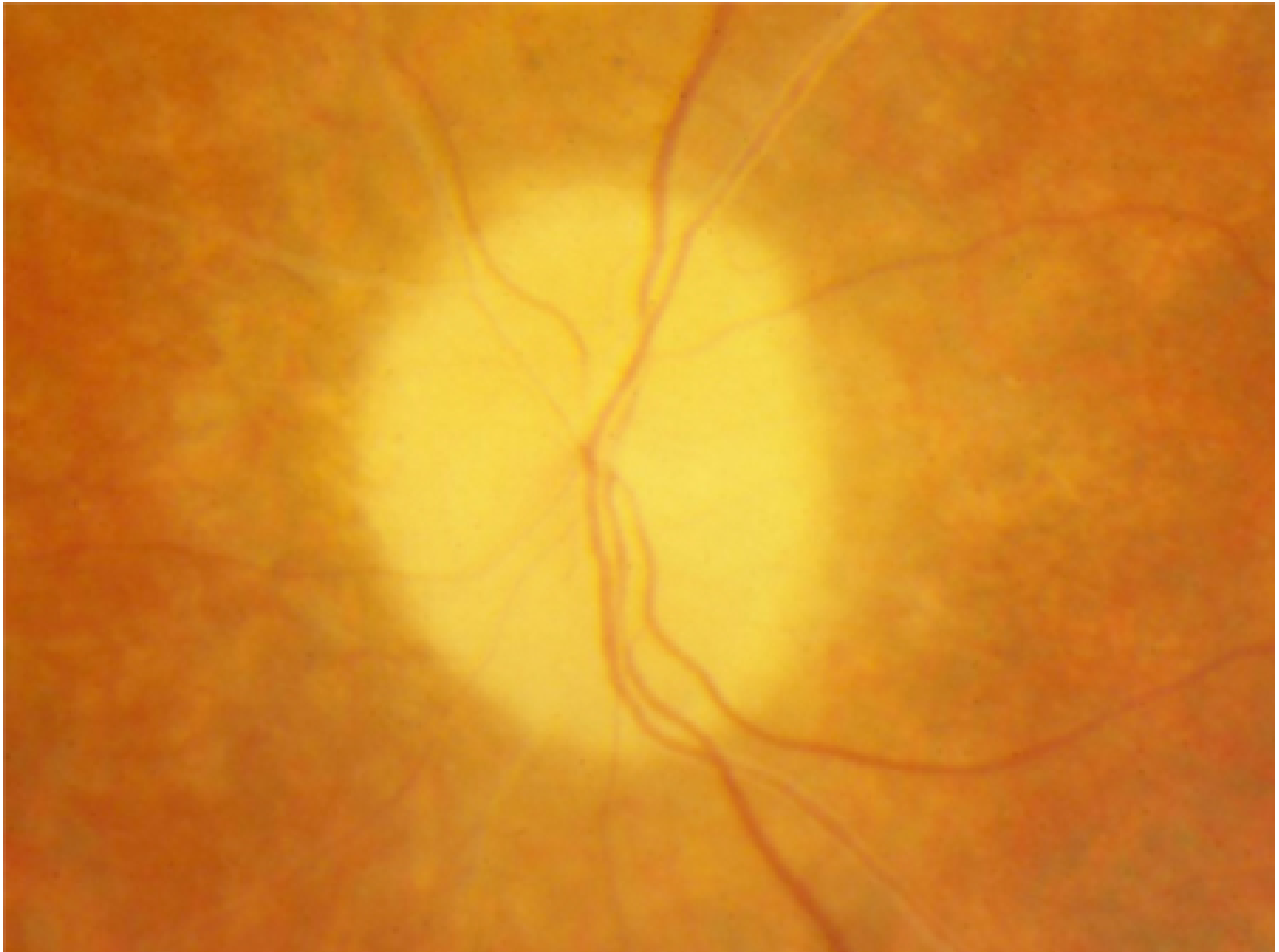


Figura 4: Palidez em cera e atenuação vascular

Do acervo do Oregon Retinal Degeneration Center

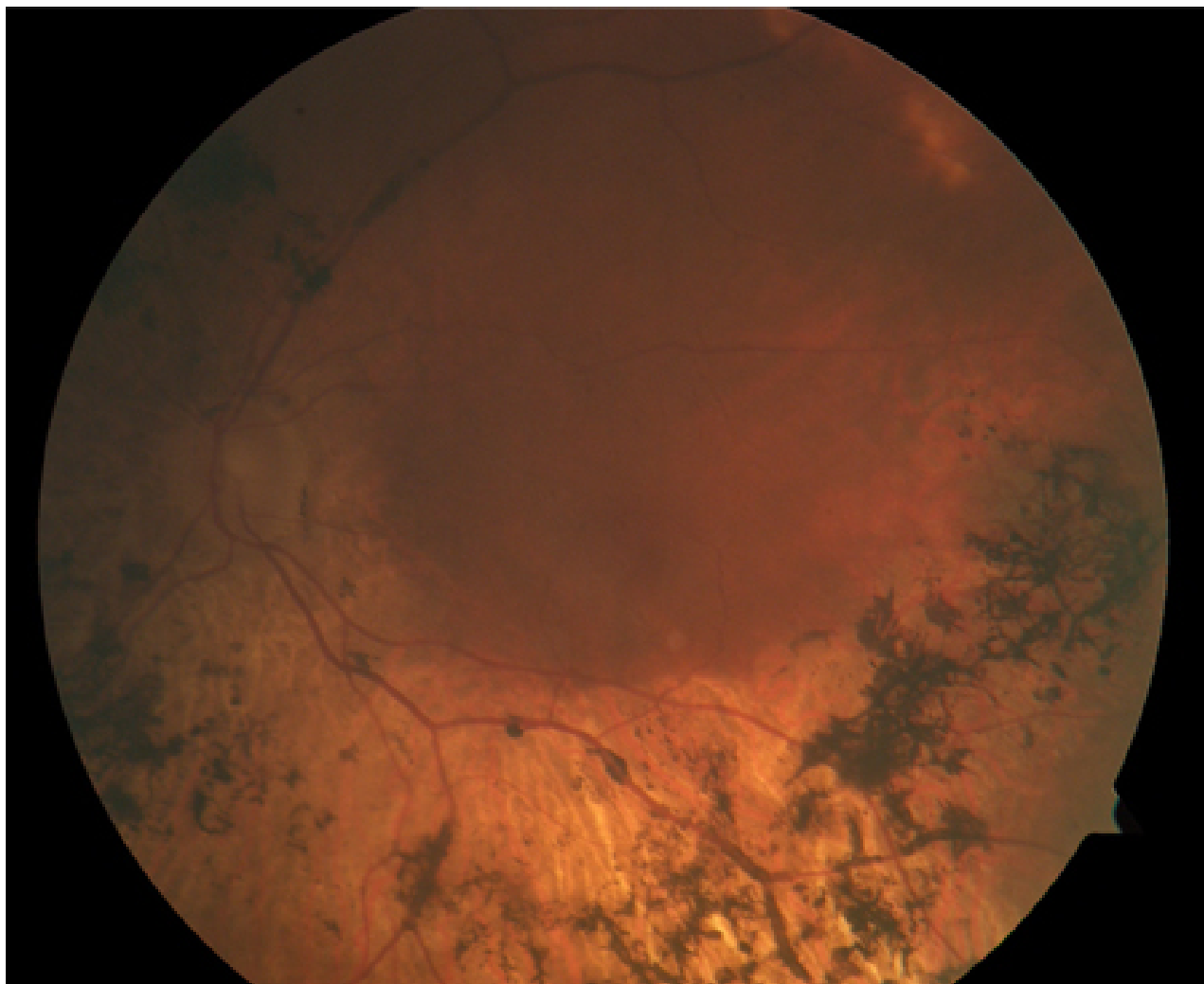


Figura 5: Espículas ósseas

Do acervo do Oregon Retinal Degeneration Center

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos 10,00
	Numerais de 4 dígitos 1000
	Numerais < 1 0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Mark E. Pennesi, MD, PhD

Assistant Professor

Casey Eye Institute, Oregon Health and Sciences University, Portland, OR

DIVULGAÇÕES: MEP has worked as a consultant for IONIS Pharmaceuticals, Sparks Therapeutics, Editas, ProQR Therapeutics, and Applied Genetic Technologies Corp. He has received clinical trial support from Applied Genetic Technologies Corp, Sanofi, and grant support from the Foundation Fighting Blindness.

Richard G. Weleber, MD

Professor

Casey Eye Institute, Oregon Health and Sciences University, Portland, OR

DIVULGAÇÕES: RGW has served as consultant to Novartis, Pfizer, and Wellstat; is a member of the scientific advisory board for Applied Genetic Technologies Corp; and serves on the scientific advisory board for the Foundation Fighting Blindness (the relationship has been reviewed and managed by Oregon Health & Science University). RGW also reports having received grants and personal fees from the Foundation Fighting Blindness and Applied Genetic Technologies Corp, and other support from Sanofi-Fovea, all outside the submitted work. In addition, RGW has a patent (US patent 8,657,446, Method and apparatus for visual field monitoring, also known as Visual Field Monitoring and Analysis, or VFMA, which has not been issued).

Paul Yang, MD, PhD

Assistant Professor

Casey Eye Institute, Oregon Health and Sciences University, Portland, OR

DIVULGAÇÕES: PY declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Mark E. Pennesi, Dr Richard G. Weleber, and Dr Paul Yang would like to gratefully acknowledge Dr Peter J. Francis, a previous contributor to this monograph. PJF declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Scott Fraser, MD, FRCS (Ed), FRCOphth

Consultant Ophthalmologist

Sunderland Eye Infirmary, Sunderland, UK

DIVULGAÇÕES: SF declares that he has no competing interests.

Elias Traboulsi, MD

Professor of Ophthalmology

Director, Center for Genetic Eye Diseases, Cole Eye Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: ET declares that he has no competing interests.