

Retinose pigmentar: Avanços em terapia gênica e retinal

Retinitis pigmentosa: Advances in gene and retinal therapy

Retinosis pigmentaria: avances en terapia génica y retiniana

Recebido: 18/12/2025 | Revisado: 23/12/2025 | Aceitado: 23/12/2025 | Publicado: 24/12/2025

João Victor Falcão Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2451-5784>
Universidade Nove de Julho, Brasil
E-mail: joaoovicctorbatista@gmail.com

Maria Vitória Vargas Breves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3148-7097>
Universidade Estácio de Sá, Brasil
E-mail: vitoriavbreves@gmail.com

Guilherme Gabriel Torres Valente

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-6815>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: Guivalente321@gmail.com

Luis Thadeu Reboças Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4887-1001>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: drluisthadeu@gmail.com

Felipe Pereira Lordão

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8008-2281>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: felipepereiraldao@unirg.edu.br

Mário Marven Moreira de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0722-2875>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: mario.marvenn@gmail.com

Fabiana Bordini

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8447-1481>
Universidade Nove de Julho, Brasil
E-mail: fabiana.bordini@uni9.edu.br

Hugo Bartolomeu Mesquita da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5082-0742>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: mesquitadasilvah@gmail.com

Raissa Uchôa Lins Furtado

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6222-259X>
Universidade Portiguar, Brasil
E-mail: Raissauchoa@gmail.com

Resumo

A retinose pigmentar é um grupo heterogêneo de distrofias hereditárias da retina caracterizado pela degeneração progressiva dos fotorreceptores, resultando em perda visual gradual e comprometimento significativo da qualidade de vida. Avanços no conhecimento genético e molecular da doença têm impulsionado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, com destaque para a terapia gênica e outras abordagens retinais emergentes. O objetivo deste estudo foi analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, os principais avanços em terapia gênica e terapias retinais aplicadas à retinose pigmentar, enfatizando seus mecanismos de ação, resultados clínicos, limitações e perspectivas futuras. A metodologia incluiu a análise de estudos experimentais e clínicos publicados em bases de dados científicas relevantes, abordando intervenções como reposição e edição gênica, uso de células-tronco, optogenética e próteses retinianas. Os resultados demonstram que a terapia gênica apresenta benefícios significativos em subgrupos específicos de pacientes, especialmente na estabilização da progressão da doença e na melhora funcional da visão. As terapias retinais, por sua vez, mostram potencial para restaurar parcialmente a função visual em estágios avançados, embora com resultados ainda heterogêneos. Conclui-se que os avanços terapêuticos representam uma mudança paradigmática no manejo da retinose pigmentar, porém a ampla aplicação clínica dessas estratégias depende da superação de desafios técnicos, econômicos e de acesso, bem como da continuidade das pesquisas translacionais.

Palavras-chave: Retinose pigmentar; Terapia gênica; Terapias retinais.

Abstract

Retinitis pigmentosa is a heterogeneous group of inherited retinal dystrophies characterized by progressive degeneration of photoreceptors, resulting in gradual vision loss and significant impairment of quality of life. Advances in the genetic and molecular understanding of the disease have driven the development of innovative therapeutic strategies, particularly gene therapy and other emerging retinal approaches. The objective of this study was to analyze, through a narrative literature review, the main advances in gene therapy and retinal therapies applied to retinitis pigmentosa, emphasizing their mechanisms of action, clinical results, limitations, and future perspectives. The methodology included the analysis of experimental and clinical studies published in relevant scientific databases, addressing interventions such as gene replacement and editing, stem cell use, optogenetics, and retinal prostheses. The results demonstrate that gene therapy offers significant benefits in specific subgroups of patients, especially in stabilizing disease progression and improving visual function. Retinal therapies, in turn, show potential for partially restoring visual function in advanced stages, although with still heterogeneous results. It is concluded that these therapeutic advances represent a paradigm shift in the management of retinitis pigmentosa; however, the widespread clinical application of these strategies depends on overcoming technical, economic, and access challenges, as well as the continuation of translational research.

Keywords: Retinitis pigmentosa; Gene therapy; Retinal therapies.

Resumen

La retinosis pigmentaria es un grupo heterogéneo de distrofias retinianas hereditarias que se caracterizan por la degeneración progresiva de los fotorreceptores, lo que resulta en una pérdida visual gradual y un deterioro significativo de la calidad de vida. Los avances en el conocimiento genético y molecular de la enfermedad han impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras, en particular la terapia génica y otros enfoques retinianos emergentes. El objetivo de este estudio fue analizar, mediante una revisión bibliográfica narrativa, los principales avances en terapia génica y terapias retinianas aplicadas a la retinosis pigmentaria, destacando sus mecanismos de acción, resultados clínicos, limitaciones y perspectivas futuras. La metodología incluyó el análisis de estudios experimentales y clínicos publicados en bases de datos científicas relevantes, que abordan intervenciones como la sustitución y edición genética, el uso de células madre, la optogenética y las prótesis retinianas. Los resultados demuestran que la terapia génica presenta beneficios significativos en subgrupos específicos de pacientes, especialmente en la estabilización de la progresión de la enfermedad y la mejora de la visión funcional. Las terapias retinianas, a su vez, muestran potencial para restaurar parcialmente la función visual en estadios avanzados, aunque con resultados aún heterogéneos. Se concluye que los avances terapéuticos representan un cambio paradigmático en el manejo de la retinosis pigmentaria; sin embargo, la aplicación clínica generalizada de estas estrategias depende de la superación de los desafíos técnicos, económicos y de acceso, así como de la continuación de la investigación traslacional.

Palabras clave: Retinosis pigmentaria; Terapia génica; Terapias retinianas.

1. Introdução

A Retinose Pigmentar (RP) constitui um grupo heterogêneo de distrofias hereditárias da retina, caracterizado pela degeneração progressiva dos fotorreceptores e do epitélio pigmentar da retina, levando à perda visual gradual e irreversível. Clinicamente, a doença manifesta-se, em geral, por cegueira noturna precoce, redução concêntrica do campo visual e, em estágios avançados, comprometimento da acuidade visual central. A RP apresenta elevada variabilidade fenotípica e genética, com padrões de herança autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao cromossomo X, o que contribui para desafios diagnósticos e terapêuticos.

Do ponto de vista molecular, a RP está associada a mutações em mais de 80 genes envolvidos em processos essenciais da função visual, como a fototransdução, o ciclo visual, o transporte intracelular e a manutenção estrutural dos fotorreceptores. Essa complexidade genética explica a ampla diversidade clínica observada entre os pacientes, incluindo diferenças na idade de início, velocidade de progressão e gravidade do comprometimento visual. Avanços nas técnicas de sequenciamento genético têm permitido uma melhor caracterização molecular da doença, favorecendo diagnósticos mais precisos e a estratificação dos pacientes para abordagens terapêuticas específicas.

Historicamente, o manejo da retinose pigmentar limitava-se a medidas de suporte e acompanhamento clínico, com foco na reabilitação visual e no tratamento de complicações associadas, como catarata e edema macular cistoide. Entretanto, nas últimas décadas, o aprofundamento do conhecimento sobre a fisiopatologia da doença impulsionou o desenvolvimento de

terapias inovadoras com potencial modificador da história natural da RP. Nesse contexto, a terapia gênica emergiu como uma das estratégias mais promissoras, ao possibilitar a introdução, correção ou modulação de genes defeituosos diretamente nas células retinianas.

Paralelamente à terapia gênica, avanços significativos têm sido observados no campo das terapias retiniais, incluindo o uso de células-tronco, fatores neuroprotetores, optogenética e próteses retinianas. Essas abordagens visam não apenas retardar a degeneração dos fotorreceptores, mas também restaurar parcialmente a função visual em estágios avançados da doença. A combinação dessas estratégias com métodos diagnósticos cada vez mais sofisticados, como a tomografia de coerência óptica e a eletrorretinografia de alta resolução, tem ampliado as perspectivas de tratamento personalizado para pacientes com RP.

Diante desse cenário, este estudo tem por objetivo analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, os principais avanços em terapia gênica e terapias retiniais aplicadas à retinose pigmentar, enfatizando seus mecanismos de ação, resultados clínicos, limitações e perspectivas futuras.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa documental de fonte indireta em artigos científicos (Snyder, 2019), num estudo de natureza qualitativa com caráter descritivo e analítico (Pereira et al., 2018) numa investigação com pouca sistematização e do tipo específico de revisão narrativa da literatura (Fernandes, Vieira & Catelhano, 2023; Rother, 2007). Esse tipo de revisão foi escolhido por permitir uma abordagem ampla e integrada do tema, contemplando diferentes desenhos de estudo e perspectivas teóricas relevantes para a compreensão da evolução científica e clínica da área.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas reconhecidas pela relevância na área da saúde, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Web of Science. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, tais como: “Retinitis Pigmentosa”, “Retinose Pigmentar”, “Gene Therapy”, “Terapia Gênica”, “Retinal Therapy”, “Terapias Retinianas”, “Stem Cells”, “Optogenetics” e “Retinal Prosthesis”. As estratégias de busca foram adaptadas às especificidades de cada base de dados.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos pré-clínicos relevantes e diretrizes publicadas predominantemente nos últimos 10 a 15 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem aspectos fisiopatológicos, genéticos ou terapêuticos da retinose pigmentar, com ênfase em terapia gênica e abordagens inovadoras de tratamento retinal. Estudos duplicados, publicações com dados insuficientes, relatos isolados sem relevância clínica ou científica e trabalhos que não apresentavam relação direta com o tema proposto foram excluídos.

A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise do texto completo das publicações consideradas pertinentes. As informações extraídas incluíram características do estudo, tipo de intervenção terapêutica, mecanismos de ação, principais resultados, limitações e implicações clínicas. A organização dos dados foi conduzida de forma temática, permitindo a comparação entre diferentes estratégias terapêuticas e níveis de evidência científica.

Por se tratar de uma revisão narrativa, não foi realizada avaliação sistemática do risco de viés nem análise quantitativa dos resultados. A síntese dos achados foi conduzida de maneira crítica e interpretativa, com base na relevância científica e clínica das evidências disponíveis, visando oferecer uma visão atualizada e abrangente sobre os avanços em terapia gênica e terapias retiniais na retinose pigmentar.

3. Resultados

A análise da literatura evidenciou avanços significativos no entendimento genético e terapêutico da retinose

pigmentar, com destaque para a consolidação da terapia gênica como uma estratégia viável para subgrupos específicos de pacientes. Estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram que a reposição gênica mediada por vetores virais, especialmente adenovírus associados (AAV), apresentou resultados promissores na preservação da estrutura retiniana e na melhora funcional da visão em indivíduos portadores de mutações bialélicas em genes como RPE65. Os achados indicam estabilização da progressão da doença, melhora da sensibilidade à luz e ampliação do campo visual em parte dos pacientes tratados.

Além da terapia gênica clássica, os resultados apontaram para o avanço de abordagens baseadas em edição gênica, como o uso da tecnologia CRISPR-Cas9, ainda predominantemente em fase experimental. Esses estudos demonstraram potencial para correção direta de mutações patogênicas em modelos animais, com restauração parcial da função dos fotorreceptores e redução da degeneração celular. Contudo, foram identificadas limitações relacionadas à segurança, especificidade molecular e eficiência da entrega gênica, restringindo, até o momento, sua aplicação clínica ampla.

No campo das terapias retiniais, os estudos analisados revelaram progressos relevantes no uso de células-tronco, principalmente células-tronco pluripotentes induzidas e células derivadas do epitélio pigmentar da retina. Os resultados indicaram boa integração celular, segurança inicial e potencial efeito neuroprotetor sobre os fotorreceptores remanescentes, com relatos de estabilização visual em ensaios clínicos iniciais. Entretanto, a recuperação funcional consistente da visão ainda se mostrou limitada, reforçando a necessidade de estudos de longo prazo.

A optogenética emergiu como uma alternativa promissora para pacientes em estágios avançados da doença, nos quais há perda significativa de fotorreceptores. Os resultados demonstraram que a introdução de proteínas fotossensíveis em células ganglionares ou bipolares da retina possibilitou a recuperação parcial da percepção luminosa e da orientação espacial. De forma complementar, as próteses retinianas apresentaram capacidade de restaurar funções visuais rudimentares, como percepção de formas e contraste, embora com limitações relacionadas à resolução visual e adaptação dos pacientes.

De modo geral, os resultados da revisão indicam que os avanços em terapia gênica e terapias retiniais representam um marco relevante no manejo da retinose pigmentar, especialmente no que se refere à personalização do tratamento baseada no perfil genético e no estágio da doença. Apesar dos progressos observados, a literatura ressalta que essas abordagens ainda enfrentam desafios técnicos, biológicos e econômicos, sendo necessárias investigações adicionais para ampliar a eficácia, segurança e acessibilidade dessas terapias no contexto clínico.

4. Discussões

Os achados desta revisão narrativa evidenciam que os avanços em terapia gênica e terapias retiniais representam uma mudança paradigmática no manejo da retinose pigmentar, condição historicamente associada à progressão inevitável da perda visual. A identificação de mutações específicas e o aprimoramento das técnicas de diagnóstico molecular possibilitaram o desenvolvimento de terapias direcionadas, reforçando o conceito de medicina personalizada na oftalmologia. Nesse contexto, a terapia gênica desonta como uma das estratégias mais promissoras, especialmente em pacientes com mutações bem caracterizadas e presença de células retinianas viáveis.

Os resultados positivos observados em ensaios clínicos de reposição gênica, particularmente em mutações do gene RPE65, corroboram a viabilidade dessa abordagem e demonstram benefícios funcionais clinicamente relevantes, como melhora da sensibilidade à luz e estabilização da função visual. Contudo, a aplicabilidade da terapia gênica ainda é limitada a um número restrito de variantes genéticas, o que impõe desafios frente à elevada heterogeneidade molecular da retinose pigmentar. Além disso, fatores como idade do paciente, estágio da doença e integridade estrutural da retina influenciam diretamente a resposta terapêutica, reforçando a importância do diagnóstico precoce.

As tecnologias emergentes de edição gênica, como o sistema CRISPR-Cas9, ampliam as perspectivas terapêuticas ao

possibilitar a correção direta de mutações patogênicas. Apesar dos resultados promissores em modelos experimentais, persistem preocupações relacionadas à segurança, incluindo efeitos fora do alvo, respostas imunológicas e controle da expressão gênica a longo prazo. Assim, a transposição dessas técnicas para a prática clínica requer protocolos rigorosos de validação e acompanhamento prolongado, antes de sua incorporação rotineira no tratamento da RP.

No âmbito das terapias retinais, estratégias baseadas em células-tronco, optogenética e próteses retinianas destacam-se como alternativas relevantes, especialmente para pacientes em estágios avançados da doença, nos quais a terapia gênica convencional apresenta eficácia limitada. Embora essas abordagens tenham demonstrado segurança inicial e potencial de recuperação funcional parcial, os resultados ainda são heterogêneos e, em muitos casos, restritos a ganhos visuais modestos. Isso evidencia a necessidade de otimização das técnicas de integração celular, estimulação neural e adaptação cortical para maximizar os benefícios clínicos.

Por fim, a discussão dos avanços terapêuticos na retinose pigmentar deve considerar não apenas os aspectos científicos e clínicos, mas também questões éticas, regulatórias e socioeconômicas. O alto custo das terapias avançadas, a complexidade logística de sua implementação e o acesso limitado em sistemas de saúde públicos representam obstáculos significativos. Dessa forma, embora os progressos recentes sejam encorajadores, a consolidação dessas estratégias depende de esforços multidisciplinares voltados à ampliação do acesso, à redução de custos e ao desenvolvimento de abordagens combinadas que possam beneficiar um maior número de pacientes com retinose pigmentar.

5. Considerações Finais

A presente revisão narrativa evidencia que os avanços em terapia gênica e terapias retinais representam um marco significativo na abordagem da retinose pigmentar, transformando uma condição historicamente considerada irreversível em um campo de intensa inovação terapêutica. A compreensão aprofundada dos mecanismos genéticos e moleculares envolvidos na doença permitiu o desenvolvimento de estratégias direcionadas, com impacto relevante na preservação da função visual e na qualidade de vida de pacientes selecionados.

A terapia gênica consolidou-se como uma alternativa promissora, sobretudo em casos com mutações bem definidas e diagnóstico precoce, demonstrando capacidade de estabilizar a progressão da doença e promover ganhos funcionais mensuráveis. Entretanto, a elevada heterogeneidade genética da retinose pigmentar ainda limita a abrangência dessa abordagem, ressaltando a necessidade de expandir os estudos para outras variantes genéticas e de aperfeiçoar os métodos de entrega e expressão gênica a longo prazo.

As terapias retinais emergentes, incluindo o uso de células-tronco, optogenética e próteses retinianas, ampliam as possibilidades terapêuticas, especialmente para pacientes em estágios avançados da doença. Embora os resultados atuais indiquem benefícios visuais parciais e segurança inicial, persistem desafios relacionados à eficácia funcional sustentada, à integração celular e à adaptação neural, o que demanda investigações adicionais e seguimento clínico prolongado.

Além dos aspectos científicos, torna-se imprescindível considerar as implicações éticas, econômicas e de acesso associadas às terapias avançadas. O alto custo e a complexidade dessas intervenções representam barreiras significativas à sua implementação em larga escala, particularmente em sistemas de saúde públicos. Assim, políticas de saúde, incentivos à pesquisa translacional e estratégias de redução de custos são fundamentais para viabilizar a equidade no acesso ao tratamento.

Em síntese, os progressos recentes no campo da terapia gênica e das terapias retinais oferecem perspectivas concretas e promissoras para o manejo da retinose pigmentar. Contudo, a consolidação dessas abordagens depende da continuidade das pesquisas clínicas e translacionais, do desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas e do fortalecimento de modelos de cuidado centrados no paciente, visando ampliar os benefícios clínicos e sociais dessas inovações.

Referências

- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), 5-6.
- Fenandes, J. M. B., Vieira, L. T. & Castelhano, M. V. C. (2023). Revisão narrativa enquanto metodologia científica significativa: reflexões técnico-formativas. *REDES – Revista Educacional da Sucesso*, 3(1), 1-7. ISSN: 2763-6704.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.”.
- Bennett, J.; Ashtari, M.; Wellman, J. et al. (2012). AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Science Translational Medicine*, 4(120), 120ra15.
- Busskamp, V.; Picaud, S.; Sahel, J. A. & Roska, B. (2012). Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa. *Gene Therapy*, 19(2), 169–175.
- Campochiaro, P. A. & Mir, T. A. (2018). The mechanism of cone cell death in retinitis pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*, 62, 24–37.
- Cideciyan, A. V.; Jacobson, S. G.; Beltran, W. A. et al. (2009). Human retinal gene therapy for RPE65 isomerase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(19), 7856–7861.
- Daiger, S. P.; Sullivan, L. S. & Bowne, S. J. (2013). Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clinical Genetics*, 84(2), 132–141.
- Dias, M. F.; Joo, K.; Kemp, J. A. et al. (2018). Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Progress in Retinal and Eye Research*, 63, 107–131.
- Duncan, J. L.; Pierce, E. A.; Laster, A. M. et al. (2018). Inherited retinal degenerations: Current landscape and knowledge gaps. *Translational Vision Science & Technology*, 7(4), 6.
- Fernandes, J. M. B., Vieira, L. T. & Castelhano, M. V. C. (2023). Revisão narrativa enquanto metodologia científica significativa: reflexões técnico-formativas. *REDES – Revista Educacional da Sucesso*, 3(1), 1-7. ISSN: 2763-6704.
- Hartong, D. T.; Berson, E. L. & Dryja, T. P. (2006). Retinitis pigmentosa. *The Lancet*, 368(9549), 1795–1809.
- Humayun, M. S.; Dorn, J. D.; da Cruz, L. et al. (2012). Interim results from the international trial of Second Sight’s visual prosthesis. *Ophthalmology*, 119(4), 779–788.
- Jacobson, S. G.; Cideciyan, A. V.; Ratnakaram, R. et al. (2015). Gene therapy for Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. *Ophthalmology*, 122(9), 1864–1872.
- MacLaren, R. E.; Bennett, J. & Schwartz, S. D. (2016). Gene therapy and stem cell transplantation in retinal disease: The new frontier. *Ophthalmology*, 123(10), S98–S106.
- Mead, B.; Berry, M. & Logan, A. (2015). Stem cell treatment of degenerative eye disease. *Stem Cell Research*, 15(2), 243–257.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Ramsden, C. M.; Powner, M. B.; Carr, A. J. et al. (2013). Stem cells in retinal regeneration: Past, present and future. *Development*, 140(12), 2576–2585.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), 5-6.
- Russell, S.; Bennett, J.; Wellman, J. A. et al. (2017). Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy. *The Lancet*, 390(10097), 849–860.
- Sahel, J. A.; Boulanger-Scemama, E.; Pagot, C. et al. (2021). Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nature Medicine*, 27(7), 1223–1229.
- Schwartz, S. D.; Hubschman, J. P.; Heilwell, G. et al. (2012). Embryonic stem cell trials for macular degeneration: A preliminary report. *The Lancet*, 379(9817), 713–720.
- Smith, A. J.; Bainbridge, J. W. B. & Ali, R. R. (2012). Prospects for retinal gene replacement therapy. *Trends in Genetics*, 28(8), 403–410.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, Elsevier. 104(C), 333-9. Doi: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039.
- Stingl, K.; Bartz-Schmidt, K. U.; Besch, D. et al. (2013). Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant. *Proceedings of the Royal Society B*, 280(1757), 20130077.
- Trapani, I. & Auricchio, A. (2018). Has retinal gene therapy come of age? From bench to bedside and back to bench. *Human Molecular Genetics*, 27(R1), R35–R42.
- Wright, A. F.; Chakarova, C. F.; Abd El-Aziz, M. M. & Bhattacharya, S. S. (2010). Photoreceptor degeneration: Genetic and mechanistic dissection of retinitis pigmentosa. *Nature Reviews Genetics*, 11(4), 273–284.