



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS DA SILVA E PEREIRA

RETINOPATIA PIGMENTAR NA POPULAÇÃO DOS AÇORES

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR RUFINO MARTINS DA SILVA

MARÇO/2017

RETINOPATIA PIGMENTAR NA POPULAÇÃO DOS AÇORES

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

INÊS DA SILVA E PEREIRA¹

¹ ALUNA DO 6º ANO DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL

ENDEREÇO ELETRÓNICO: INES.S.PEREIRA@STUDENT.FMED.UC.PT

ÍNDICE

ÍNDICE	i
ÍNDICE DE FIGURAS	ii
ÍNDICE DE TABELAS	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	v
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivo	2
1.2 Contexto histórico, sociológico e biodemográfico	2
1.3 Organização dos serviços de saúde	5
1.4 Metodologia de trabalho	7
1.5 Organização do trabalho	9
2 RETINOPATIA PIGMENTAR - UMA DOENÇA RARA	10
2.1 O conceito de doença rara	10
2.2 As doenças raras nas Normas da União Europeia e noutras regiões do mundo	13
2.3 A estratégia integrada portuguesa para as doenças raras 2015-2020	17
3 RETINOPATIA PIGMENTAR - UMA DOENÇA DEGENERATIVA DA RETINA	19
3.1 Definição de retinopatia pigmentar	19
3.2 Clínica e fisiopatologia	23
3.3 Diagnóstico	26
3.4 Associação com outras patologias	29
3.5 Tratamento e complicações	30
3.6 Linhas de investigação	33
4 DOENTES COM RETINOPATIA PIGMENTAR E ACOMPANHAMENTO NAS UNIDADES DE SAÚDE DOS AÇORES	36
4.1 Seleção e recolha de dados	36
4.2 Análise e interpretação dos dados	38
4.3 Conhecimento dos doentes sobre a doença	43
4.4 Sugestões de aconselhamento e acompanhamento do doente	43
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
5.1 Dificuldades e lacunas na obtenção da informação	46
5.2 Discussão dos resultados	46
5.3 Conclusões	48
AGRADECIMENTOS	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXO	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 - As ilhas e os grupos do Arquipélago dos Açores	3
Figura 1.2 - Contribuição genética de vários povos para a população dos Açores	4
Figura 1.3 - Organização das unidades do Serviço Regional de Saúde dos Açores	6
Figura 2.1 - Evolução da política de doenças raras na União Europeia	14
Figura 2.2 - Recomendações para uma contribuição ativa na política das doenças raras	15
Figura 2.3 - Prioridades da Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020	18
Figura 4.1 - Distribuição dos elementos do grupo de estudo por grupos geográficos	37
Figura 4.2. População dos Açores por grupos etários	39
Figura 4.3 - Idade de aparecimento dos primeiros sintomas e do diagnóstico	39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 - Países com centros de especialização em doenças raras	17
Tabela 3.1 - Número de genes, identificados e mapeados, com influência na RP	21
Tabela 3.2 – Número de casos extrapolados em função da população e do valor de prevalência	22
Tabela 3.3 - Formas e características da RP não síndromica	25
Tabela 3.4 – Critérios de diagnóstico da RP	26
Tabela 3.5 - Diagnóstico diferencial	28
Tabela 4.1 - Números de casos por forma de RP	42

RESUMO

A retinopatia pigmentar (RP), uma das principais causas de cegueira nos países desenvolvidos, mas considerada com doença rara, é hereditária e não apresenta qualquer predisposição de género ou etnia. A partir do conhecimento de casos de RP no Arquipélago dos Açores, procurou-se avaliar a sua prevalência, o conhecimento que os doentes têm acerca da sua doença e o acompanhamento que recebem nas unidades de saúde de ilha.

O estudo envolveu um grupo de 11 doentes de várias ilhas do arquipélago, com acompanhamento nas unidades de saúde, com idades entre os 21 e os 79 anos, sendo sete do sexo feminino e quatro do sexo masculino e em fases distintas de evolução da doença. A recolha dos dados abordou aspetos como a idade dos primeiros sintomas e do diagnóstico, alterações provocadas pela doença na vida profissional e social, outras complicações e tratamentos e medidas corretivas. Abordou-se também o conhecimento sobre a doença, a forma como a aceita e como se tem adaptado à sua evolução.

Todos têm conhecimento de que a doença é hereditária e não tem cura, mas nem todos têm informação sobre o processo evolutivo. Quase todos conhecem familiares com sintomas semelhantes, apesar de não diagnosticados com RP, sendo que apenas um fez estudo genético e quatro fizeram estudo genealógico. O estudo revela que os doentes contam sobretudo com o apoio familiar para melhor aceitar e adaptarem-se à evolução da doença, e que a maioria não dispõe de informação suficiente sobre equipamentos e apoio que possam ajudar a minimizar os seus efeitos progressivos. Muitas vezes os sintomas podem ser ignorados ou confundidos com outros problemas o que leva a um diagnóstico tardio e ao uso desnecessário de óculos.

Palavras-chave: Retinopatia pigmentar; Degenerescência da retina; Cegueira noturna; Doença hereditária; Doença rara; Arquipélago dos Açores;

ABSTRACT

Retinitis Pigmentosa (RP), one of the leading causes of blindness in developed countries but considered a rare disease, is hereditary and has no gender or ethnic predisposition. Based on the knowledge of cases of RP in Azores, we sought to evaluate the prevalence of the disease, the patients' knowledge about it and the follow-up they receive in the islands health units.

The study involved a group of 11 patients from several islands with follow-up at the health facilities, aged between 21 and 79 years old, seven of whom were female and four were male and at different stages of disease progression. The data collection included aspects such as the age of the first symptoms and of the diagnosis, changes in professional and social life due to the disease, other complications, treatments and corrective measures. Knowledge about the disease, the way it is accepted and how it has adapted to its evolution has also been discussed.

Everyone is aware that the disease is hereditary and has no cure, but not everyone has information about the evolutionary process. Almost everyone knows relatives with similar symptoms, although not diagnosed with RP. Only one done genetic study and four did genealogical study. The study reveals that patients rely mainly on family support to better accept and adapt to disease progression, and that most do not have enough information on equipment and support that could help to minimize their progressive effects. Often the symptoms can be ignored or confused with other problems which leads to a late diagnosis and unnecessary use of glasses.

Keywords: Retinitis pigmentosa; Retinal degeneration; Night blindness; Inherited disease; Rare disease; Azores Archipelago

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ADN/DNA - Ácido Desoxirribonucleico

CID - Classificação Internacional de Doenças

DHA - Ácido Docosaheptaenóico

ECEGRD - Grupo de Especialistas em Doenças Raras da Comissão Europeia

ERG - Eletroretinograma

EUCERD - Comité Europeu de Peritos em Doenças Raras

FGFb - Fator de Crescimento de Fibroblasto básico

FNDC - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

FNDG - Fator Neurotrófico Derivado da Glia

FNTC - Fator Neurotrófico Ciliar

IRDiRC - Consórcio Internacional de Investigação em Doenças Raras

LCA - Amaurose Congénita de Leber

mtDNA - Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial

NIH - Instituto Nacional de Saúde

OCT - Tomografia de Coerência Ótica

OMS - Organização Mundial de Saúde

PRPH2 – Periferina 2

RdCVF - Fator de Viabilidade do Cone Derivado do Bastonete

RHO - Rodopsina

RORA - Rastreio Oncológico na Região Autónoma dos Açores

RP - Retinopatia Pigmentar

RPad - Retinopatia Pigmentar autossómica dominante

RPar - Retinopatia Pigmentar autossómica recessiva

RPlx - Retinopatia Pigmentar ligada ao X

RDTF - Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras

USI - Unidade de Saúde de Ilha

1 INTRODUÇÃO

O arquipélago dos Açores, com uma população atual de cerca de 246000 habitantes, foi povoado a partir do século XV. Os primeiros povoadores eram provenientes de Portugal Continental, mas também de outras regiões da Europa e África. Esta população foi-se dispersando de forma desigual pelas nove ilhas e sofrendo também grandes oscilações demográficas, sejam devidas a políticas estatais de povoamento de outros territórios, sejam também devidas a grandes vagas de emigração na procura de melhores meios de vida para suprir as dificuldades e pobreza da vida nas ilhas.

Na sucessão de fases de povoamento e emigração, em que os que partem são normalmente os mais jovens e mais capazes, e os que chegam necessitam de tempo para se integrarem, é normal que nestas comunidades pequenas e isoladas se tenha começado a verificar o agravamento de alguns distúrbios genéticos. Existem mesmo doenças marcadamente associadas aos Açores, como a Doença de Machado-Joseph, uma doença registada como rara, que, embora haja casos registados por todo o mundo, as primeiras descrições foram relativas a famílias de origem açoriana, sobretudo da Ilha das Flores, residentes nos Estados Unidos da América. Mais recentemente têm também surgido indicadores sobre a prevalência de certas doenças, com valores superiores às médias nacionais [1].

O conhecimento de alguns casos de retinopatia pigmentar, uma doença hereditária e altamente incapacitante, que tem um prognóstico de evolução que pode atingir a cegueira legal e é considerada uma das causas frequentes de cegueira durante a vida profissional nos países industrializados [2] e que em certas populações isoladas ou consanguíneas pode ter prevalências mais significativas [3, 4], e a colaboração de alguns médicos oftalmologistas dos serviços dos hospitais dos Açores, tornou possível selecionar um grupo de doentes, de quase todas as ilhas, para um estudo sobre o seu conhecimento da doença e o seu acompanhamento nas unidades de saúde.

1.1 Objetivo

Analisar o acompanhamento nas unidades de saúde do Arquipélago dos Açores de doentes com retinopatia pigmentar e avaliar o conhecimento que os mesmos têm da sua doença, considerando o estado atual, a sua evolução, a hereditariedade e o impacto nas suas vidas profissionais e sociais.

1.2 Contexto histórico, sociológico e biodemográfico

Sendo a retinopatia pigmentar uma doença hereditária, entendeu-se fazer uma revisão sobre as origens da população, dado que as ilhas quando foram descobertas pelos marinheiros portugueses, no início do século XV eram desabitadas.

No início, como forma de povoar e marcar a soberania das ilhas, a coroa portuguesa enviou degredados. Porém, a partir da segunda metade do século XV, foram enviados também indivíduos e famílias livres, oriundos das várias regiões do continente e mesmo da Madeira. A utilização de escravos, possivelmente oriundos de Cabo Verde, foi outro dos meios de povoamento utilizados em algumas das ilhas [5].

A localização do arquipélago em pleno Oceano Atlântico, numa zona limitada pelos paralelos 37° e 40° N e pelos meridianos 25° e 31° W, a cerca de 1600 km de Portugal Continental e 3900 km da América do Norte, confere às ilhas um isolamento geográfico, um clima ameno e solos ricos, que permitia oportunidades de enriquecimento, tendo por isso atraído gentes de diferentes origens e níveis sociais. Por incentivo régio vieram “... *indivíduos de outras zonas da Europa renascentista, entre os quais se destacam alguns ingleses e, com maior ênfase, flamengos, fenómeno particularmente importante para o povoamento das ilhas do grupo central, que não a Terceira.*” [6]. Em termos geográficos o arquipélago é constituído por nove ilhas distribuídas por três grupos, resultado das suas posições relativas (Figura 1.1).

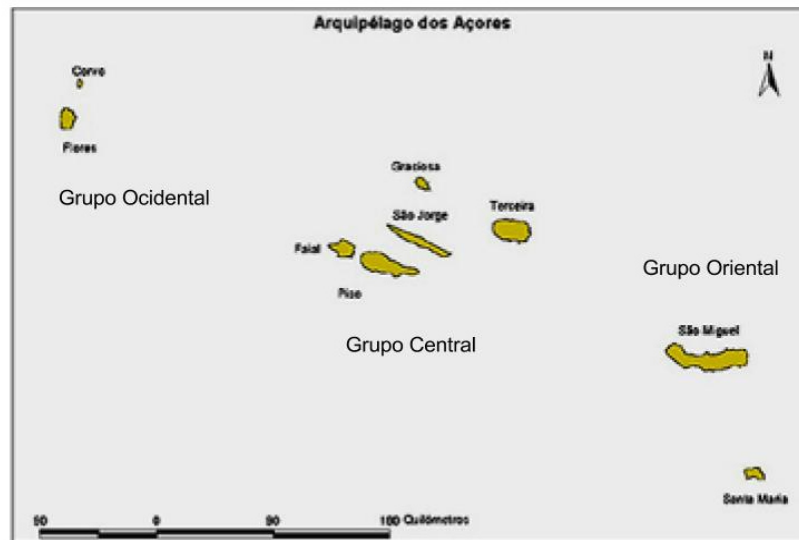


Figura 1.1 - As ilhas e os grupos do Arquipélago dos Açores
(imagem de fundo adaptada [7]).

Apesar das condições difíceis, a produtividade e a capacidade de adaptação e de resistência desses povoadores originaram um crescimento da população, e no século XVIII, por determinação régia, muitos foram enviados para povoar o Brasil. No início do século XIX, alguns camponeses açorianos começaram a embarcar nas baleeiras americanas, indo estabelecer residência primeiro na costa leste, mas estendendo-se depois à costa oeste dos Estados Unidos da América [8].

A emigração açoriana na segunda metade do século XX, passou a ter também como destino o Canadá e neste período aumentou também a migração inter-ilhas, das menos desenvolvidas para as restantes, movimento que se acentuou ainda mais a partir da autonomia política e administrativa ocorrida nos anos setenta. As modernas condições de mobilidade de pessoas e a globalização económica, têm contribuído para atenuar os efeitos desses movimentos migratórios, com a chegada de novas “gentes” provenientes de praticamente todo o mundo, nomeadamente da América Latina, Ásia, África e do Leste Europeu. Com o título “*Um Povo, nove ilhas e mais de 77 nacionalidades*”, o jornal Açoriano Oriental de 18 de abril de 2010,

publicava que “*Vieram de todo o lado, uns em trânsito outros nem por isso, e são já 2% da população açoriana.*” [9].

Visando esclarecer aspetos relacionados com as origens da população, o grupo de Genética Humana do Centro de Investigação de Recursos Naturais da Universidade dos Açores tem desenvolvido estudos de Genética Populacional Humana. Os resultados dos estudos com DNA mitocondrial (mtDNA) “... *confirmam o carácter de miscigenação da população dos Açores, indo ao encontro dos dados históricos que referem a contribuição de indivíduos de várias origens para o povoamento das ilhas ...*” [10].

Numa análise por grupos de ilhas, verifica-se uma diferenciação pelos grupos geográficos, confirmando que o povoamento teve origens diferentes para ilhas diferentes. Assim, pelas linhagens femininas, as origens dominantes são europeias, mas, no Grupo Oriental, ilhas de Santa Maria e São Miguel, há maior presença de populações não europeias, principalmente africanas, diminuindo a sua influência para ocidente (Figura 1.2).

Também as análises dos marcadores do cromossoma Y, linhagens masculinas, confirmam a presença de povos do Norte de África e da África subsaariana [10].

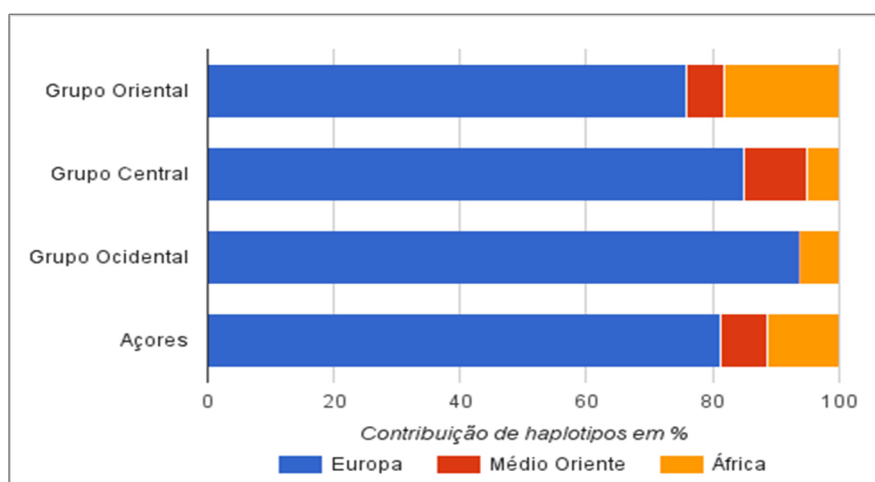


Figura 1.2 - Contribuição genética de vários povos para a população dos Açores (adaptado de Lima [10])

Para além dos já referidos flamengos, que se fixaram sobretudo no Faial e dos ingleses, terão vindo indivíduos de Itália, França e Alemanha. Nos estudos do DNA mitocondrial, abrangendo todas as ilhas dos Açores, foi também identificado um haplogrupo frequente no Médio-Oriente, associado aos Judeus. Apesar do isolamento geográfico devido à distância aos continentes, a população dos Açores apresenta uma diversidade genética semelhante à população do continente europeu [10].

1.3 Organização dos serviços de saúde

O Arquipélago dos Açores, com um estatuto político-administrativo próprio, dispõe de serviços de saúde com estatuto e organização própria, adaptada à realidade insular. O Serviço Regional de Saúde rege-se, portanto, por um conjunto de diplomas legislativos e regulamentares, alguns de âmbito nacional e outros de âmbito regional, destacando-se os seguintes pela sua natureza estruturante:

- A Constituição da República Portuguesa;
- O Estatuto Político-Administrativo da Região Autónoma dos Açores;
- A Lei de Bases da Saúde (Lei nº 48/90, de 24 de agosto, alterada pela Lei nº 27/2002, de 8 de novembro);
- O Estatuto do Serviço Regional de Saúde (Decreto Legislativo Regional nº 28/99/A, de 31 de julho, com a redação dada pelo Decreto Legislativo Regional nº 2/2007/A, de 24 de janeiro e as alterações introduzidas pelo Decreto Legislativo Regional nº 1/2010/A, de 4 de janeiro);
- O Regime Jurídico dos Hospitais E.P.E. (Anexo I do Decreto Legislativo Regional nº 2/2007/A, de 24 de janeiro);
- Centros de Saúde (Decreto Regulamentar Regional nº 3/86/A, de 24 de janeiro, alterado pelo Decreto Regulamentar Regional nº 6/90/A, de 24 de fevereiro, pelo Decreto

Regulamentar Regional nº 9/97/A, de 8 de maio, pelo Decreto Regulamentar Regional nº 8/98/A, de 27 de abril, pelo Decreto Regulamentar Regional nº 11/2001/A, de 10 de setembro e pelo Decreto Regulamentar Regional nº 6/2010/A, de 6 de abril;

- Outros diplomas relativos à organização, competências e funcionamento das diferentes unidades de saúde na Região.

O Serviço Regional de Saúde integra Unidades de Saúde de Ilha (USI), Hospitais e o Centro de Oncologia dos Açores, no que se refere aos órgãos prestadores de cuidados de saúde [11] (Figura 1.3).

As USI são estruturas de planeamento, coordenação e prestação de cuidados integrados de saúde com um âmbito de atuação ao nível da ilha e compreendem os centros de saúde, aos quais compete a prestação de cuidados essenciais de saúde aos utentes na respetiva área de influência, incluindo também a prestação de cuidados diferenciados [11].

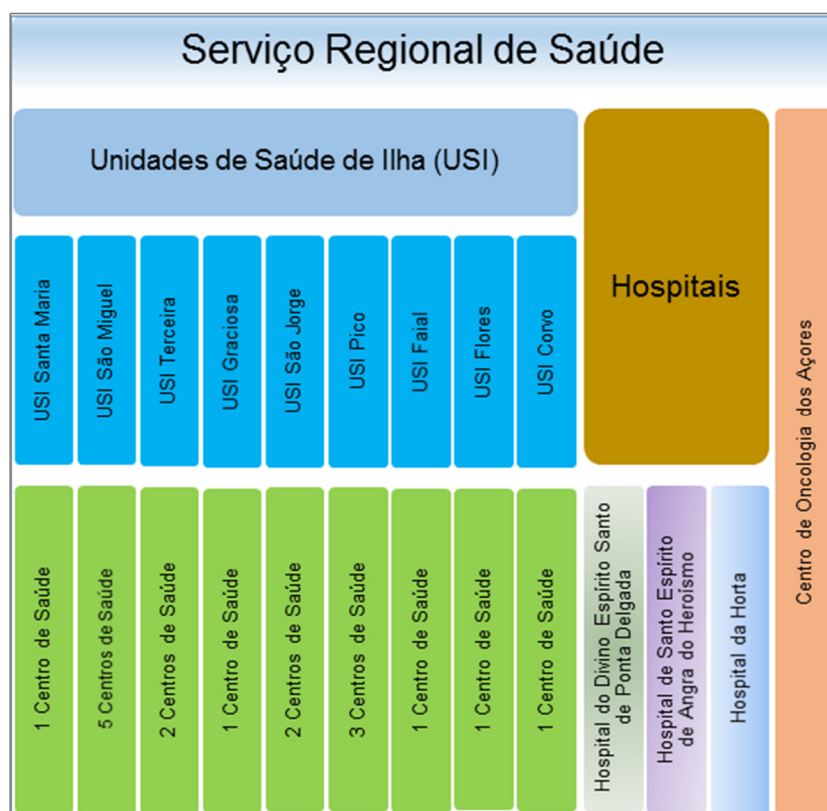


Figura 1.3 - Organização das unidades do Serviço Regional de Saúde dos Açores

Aos hospitais compete a prestação de cuidados de saúde diferenciados, mas podem também desenvolver atividades de diagnóstico, tratamento e reabilitação e apoio social aos doentes ou familiares [11].

O Centro de Oncologia dos Açores é um serviço especializado para a prestação de cuidados de saúde específicos na área da oncologia, que tem por missão promover a prevenção primária, o rastreio e o diagnóstico precoce das doenças oncológicas, executar e coordenar o Registo Oncológico na Região Autónoma dos Açores (RORA) e colaborar na conceção e desenvolvimento da estratégia regional de combate às doenças oncológicas [12].

A estrutura por ilha justifica-se pela necessidade de proximidade na prestação de cuidados de saúde a uma população dispersa geograficamente por nove parcelas insulares. O Centro de Oncologia surge pela necessidade de atuar numa área de doenças com valores de incidência e prevalência crescentes.

1.4 Metodologia de trabalho

A metodologia adotada para o desenvolvimento do presente trabalho consistiu na pesquisa de documentos e artigos científicos relativos aos estudos em curso em diversas partes do mundo, com especial ênfase na prevalência, medidas de acompanhamento e linhas de investigação de diagnóstico e tratamento, tendo por base os seguintes critérios:

- Pesquisa sobre retinopatia pigmentar na biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra e na biblioteca do IBILI - Institute for Biomedical Imaging and Life Sciences, de artigos científicos publicados, utilizando como palavras chave “retinopatia pigmentar” e as suas variantes em língua portuguesa como “retinose pigmentar” e “retinite pigmentosa” e “degenerescência da retina”. Foi ainda utilizada a terminologia em inglês “retinitis pigmentosa”, “retinopathy”, “retinal dystrophy”, “retinal degeneration” e em francês “retinite pigmentaire”. As pesquisas foram efetuadas em

bases de dados da especialidade como PubMed, American Journal of Ophthalmology, Cochrane Library, Ophthalmic Epidemiology, Elsevier, entre outras;

- Pesquisa eletrónica em sítios da especialidade, ou de divulgação científica “open source”, nomeadamente, OMS (Organização Mundial de Saúde), Orphanet (The portal for rare diseases and orphan drugs), Orphanet Journal of Rare Diseases, NCBI (National Center for Biotechnology Information), IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium), Medscape, The American Society of Retina Specialists, Retina Australia, Eurordis (A Voz das Pessoas com Doenças Raras na Europa), NORD (National Organization for Rare Disorders), e associações de doentes como a ARP - Associação de Retinopatia de Portugal, Raríssimas (Portugal), RP Fighting Blindness UK, Retina France, Blind Citizens Australia;
- Consulta de legislação, regulamentos e planos e estratégias de atuação nos sítios da Comissão Europeia, do Parlamento e do Conselho Europeu e da Autoridade Competente Nacional;
- Pesquisa de estudos sobre o povoamento e a demografia das ilhas dos Açores;
- Recolha de dados junto de doentes com acompanhamento em unidades de saúde dos Açores, identificados pelos médicos oftalmologistas, segundo um inquérito elaborado para o efeito, incluindo o estado atual da doença, a idade do aparecimento e primeiros sintomas, o conhecimento que têm da doença, outros problemas associados e tratamento;
- Restrição dos artigos científicos aos últimos cinco anos, por incluírem uma extensa lista de trabalhos e uma grande variedade de assuntos investigados, exceto se apresentassem dados essenciais para o âmbito do estudo;
- Exclusão de estudos sobre mutações genéticas específicas;
- Não personalização dos dados recolhidos junto dos doentes.

A restrição e as exclusões referenciadas devem-se à necessidade de limitar a recolha de dados, devido à extensa produção de trabalhos científicos sobre retinopatia pigmentar a nível mundial e ao facto de o estudo ser orientado para a análise do acompanhamento de doentes, pelo que se excluíram estudos sobre mutações específicas.

1.5 Organização do trabalho

O trabalho está organizado em cinco capítulos. O primeiro inclui a exposição do objetivo, o enquadramento histórico, sociológico e biodemográfico da população, uma descrição da organização do Serviço Regional de Saúde e a descrição da metodologia adotada para a elaboração do estudo, identificando os procedimentos de pesquisa, mas também os limites estabelecidos.

O segundo capítulo é dedicado à apresentação do conceito de doença rara, sua origem e como os diversos países e regiões têm desenvolvido políticas e programas para responder às necessidades dos doentes portadores dessas doenças, entre as quais se inclui a retinopatia pigmentar.

No terceiro capítulo são abordados os aspetos oftalmológicos da retinopatia pigmentar, nomeadamente a clínica, o prognóstico, o tratamento, a epidemiologia e as linhas de investigação em curso para tratamento e minimização dos efeitos da doença.

O quarto capítulo é dedicado ao objetivo propriamente dito do estudo, com os resultados da análise dos dados recolhidos junto dos doentes com acompanhamento nas unidades de saúde dos Açores.

O trabalho conclui-se com o quinto capítulo referente à discussão e conclusões.

2 RETINOPATIA PIGMENTAR - UMA DOENÇA RARA

A retinopatia pigmentar é uma doença degenerativa da retina, com uma prevalência estimada a nível mundial de cerca de 1 para 4000 indivíduos, pelo que afetará cerca de 2 milhões de pessoas. Esta doença pela sua baixa prevalência é classificada como doença rara e encontra-se registada no portal para as doenças raras e medicamentos órfãos, ORPHANET, na sua forma não síndromica com o código “Orpha-791” e na 10ª versão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde com o número “CID-10-H35.5” [3].

2.1 O conceito de doença rara

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), doença rara é a doença que afeta até 65 em cada 100 000 pessoas. Para os Estados-Membros da União Europeia as “... *doenças raras são doenças com uma prevalência particularmente baixa; ... que não afetam mais de 5 por 10 000 pessoas ...*” [13].

Por estas duas definições verifica-se que não existe uma definição universal de doença rara, e no caso das definições de âmbito nacional adotadas por diversos países, as variações são mais significativas, dado que cada país tem definido os seus valores de referência em números relativos à sua dimensão populacional. Por exemplo, os EUA definiram como doença rara a que afeta menos de 200 000 indivíduos, o Japão adotou como número de referência 50 000 e a Austrália 2000 [14].

Convertendo estes números globais ao mesmo referencial, nomeadamente utilizando como base de referência o número de 10 000 indivíduos, definido para o espaço europeu, os valores tornam-se mais comparáveis. Deste modo nos EUA uma doença será classificada como rara se afetar menos de 6 por 10 000 indivíduos, no Japão 3, na Austrália menos de 0,8 e para a OMS menos de 6,5.

A referência adotada pela União Europeia é aplicável a todos os estados membros, independentemente da sua dimensão populacional, permitindo assim um reconhecimento uniforme em todas as populações deste espaço comunitário e conferindo às doenças raras uma expressão supranacional.

Em termos globais e com base nestes diferentes números de referência, as estimativas apontam para a existência de 5 a 8 mil doenças raras, as quais, no seu conjunto poderão afetar cerca de 27 a 36 milhões de pessoas só nos países da União Europeia [14], e a nível do planeta serão da ordem de 450 a 930 milhões. Apesar da dimensão destes números, são doenças com especificidades muito particulares e, cada uma por si afeta um número muito limitado de doentes, sendo conseqüentemente escassos os dados disponíveis para o seu conhecimento.

Esta escassez de dados, associada à dispersão geográfica das pessoas afetadas, condiciona o desenvolvimento de projetos de investigação e de técnicas de diagnóstico e tratamento, que só serão viáveis, em termos económicos ou científicos, no âmbito de uma política de cooperação e esforço comum entre os diversos estados. Uma referência especial à União Europeia, por ser uma união de estados soberanos, que estabeleceu uma regulamentação para assegurar que os conhecimentos e os meios são partilhados por todos de modo a que, “... *a prevenção, o diagnóstico, o tratamento, os cuidados e a investigação no domínio das doenças raras na Europa sejam uma realidade.*” [13].

Para além destes referenciais estatísticos que permitem estimar a probabilidade de prevalência de uma doença na população, existem também listas de doenças atualizadas por diversas entidades. A lista de maior expansão e utilização a nível mundial é a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID), que teve o seu início ainda no século XIX e é mantida atualizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esta classificação, que tem fins essencialmente estatísticos, começou a ser usada em 1949 como sistema de classificação da morbilidade e a versão atual, resultado da 10ª revisão e normalmente

referenciada por CID-10, é usada na maioria dos países desde 1994, incluindo os europeus, e contém cerca de 5000 doenças raras referenciadas com código específico [14].

Também a “SNOMED International”, resultante da “International Health Terminology Standards Development Organisation” (Organização Internacional para o Desenvolvimento da Terminologia Padrão da Saúde), criada em 2007 por nove países, conta atualmente com vinte e nove, entre os quais Portugal, apresenta uma nomenclatura sistematizada de termos médicos (SNOMED CT), que inclui, para além da classificação das doenças, outras áreas de terminologia médica. Nesta classificação constam cerca de 3000 doenças raras com um código SNOMED CT específico [14, 15].

Outras organizações apresentam listas organizadas especificamente para as doenças consideradas raras, e também nestas listas não existe consensualização, diferindo enormemente no número de itens referenciados. Por exemplo, no mesmo país, os Estados Unidos da América, a lista publicada pela “NORD - National Organization for Rare Disorders” (Organização Nacional dos Estados Unidos para os Distúrbios Raros), contém cerca de 1200 itens e a do “NIH - Office of Rare Diseases, U.S. Department of Health & Human Services” (Gabinete das Doenças Raras do Instituto Nacional de Saúde, Departamento de Saúde e Serviços Sociais dos Estados Unidos), tem mais de 6000 itens [15].

Existe ainda o sistema de codificação ORPHA, concebido com base nos dados da Orphanet, a mais completa base de dados, em linha, de doenças raras. As doenças registadas neste portal são definidas pela sua raridade de acordo com o Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, e “... *pela sua homogeneidade, independentemente da sua etiologia ou número de genes causadores identificados.*” [16] e contém codificadas cerca de 7000 doenças raras [14].

2.2 As doenças raras nas Normas da União Europeia e noutras regiões do mundo

As doenças raras afetam cerca de 6 a 8 % da população, mas cada uma por si, tem uma expressão inferior a 0,1 % da população mundial, estimando-se que em Portugal existam cerca de seiscentas mil a oitocentas mil pessoas portadoras de doenças raras [17].

O primeiro documento legislativo europeu onde são referidas as doenças raras é o Regulamento (CE) nº 141/2000, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos Medicamentos Órfãos. Este Regulamento representou o início de um compromisso para o desenvolvimento de políticas ao nível da União Europeia, destinadas a melhorar os cuidados aos doentes com doenças com prevalências muito baixas, considerando que as suas especificidades, nomeadamente, o reduzido número de doentes e a escassez de conhecimentos e competências relevantes, tornam estas doenças um enorme desafio para a saúde pública [16].

Vários países desenvolveram também quadros políticos no domínio das doenças raras, principalmente associados às iniciativas referentes à regulamentação dos medicamentos órfãos. Aliás, as primeiras políticas para a regulamentação dos medicamentos órfãos surgem em 1983, nos Estados Unidos da América, com a adoção da Lei sobre Medicamentos Órfãos (Orphan Drug Act) para incentivar a investigação e o desenvolvimento de medicamentos e dispositivos para diagnosticar e tratar doenças que afetam uma pequena percentagem da população. Dez anos depois, em 1993, o Japão é o segundo país a adotar políticas semelhantes, seguindo-se, em 1997, a Austrália [14].

As primeiras iniciativas políticas relativas às doenças raras na Europa surgiram em 1990, na Suécia com a criação dos primeiros centros de especialização e na Dinamarca com a criação de um centro de informação. Em 1997, em França é criado o portal para as doenças raras e medicamentos órfãos “ORPHANET”, e em 1999 na Suécia é criada uma base de dados e um centro de informação. A União Europeia seguiu o exemplo e em 1999 determina a

implementação de uma política comum em matéria de medicamentos órfãos, que levou os diversos estados membros à elaboração de planos ou estratégias nacionais [14].

Dos Estados-Membros, a França foi o primeiro, em 2005, a aprovar o seu Plano Nacional para as Doenças Raras, seguida da Grécia e Portugal em 2008 (Figura 2.1).

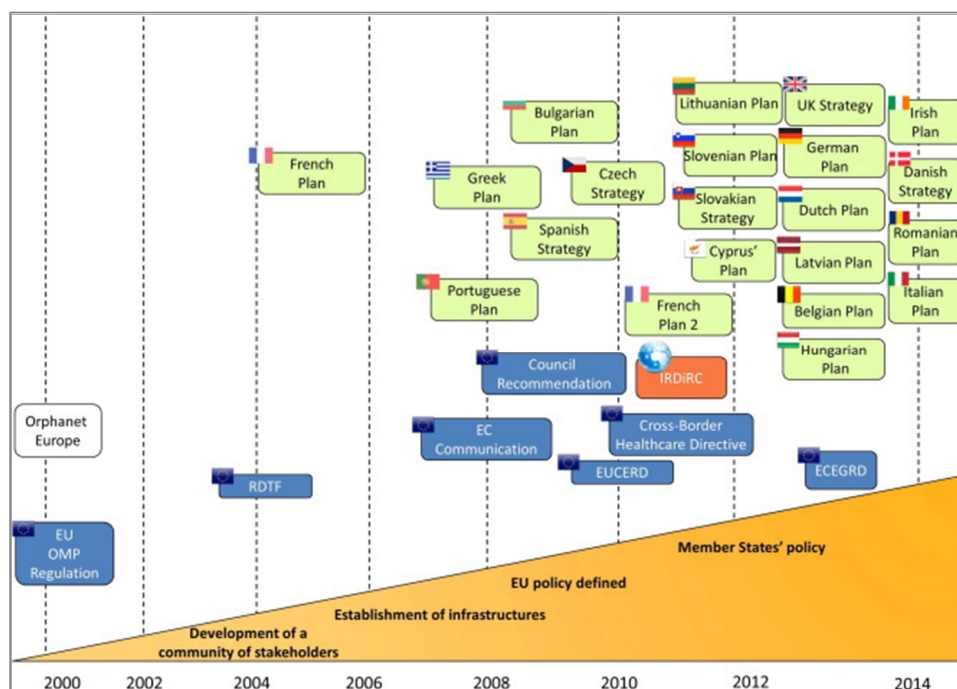


Figura 2.1 - Evolução da política de doenças raras na União Europeia

(Extraído de Rodwell C, Aymé S. [14])

EC - Comissão Europeia; ECEGRD Grupo de Especialistas em Doenças Raras da Comissão Europeia; EU - União Europeia; EUCERD - Comité Europeu de Peritos em Doenças Raras; IRDiRC - Consórcio Internacional de Investigação em Doenças Raras; OMP - Política dos Medicamentos Órfãos; RDTF - Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras;

Em 2015 Portugal aprovou a Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020, revogando o plano de 2008 [17].

No âmbito específico da União Europeia são também criadas diversas iniciativas, grupos de trabalho e organismos para avaliar e incentivar o desenvolvimento desta política, nomeadamente, o Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras (RDTF) [18] em 2004, e em 2008 é apresentada ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões a comunicação sobre “Doenças Raras: desafios para a Europa” [13]. Em

2009 é aprovada a “Recomendação do Conselho, relativa a uma ação europeia em matéria de doenças raras”, que recomenda aos Estados-Membros que assegurem uma contribuição ativa para a elaboração de alguns instrumentos comuns previstos na Comunicação da Comissão de 2008 [19] (Figura 2.2).

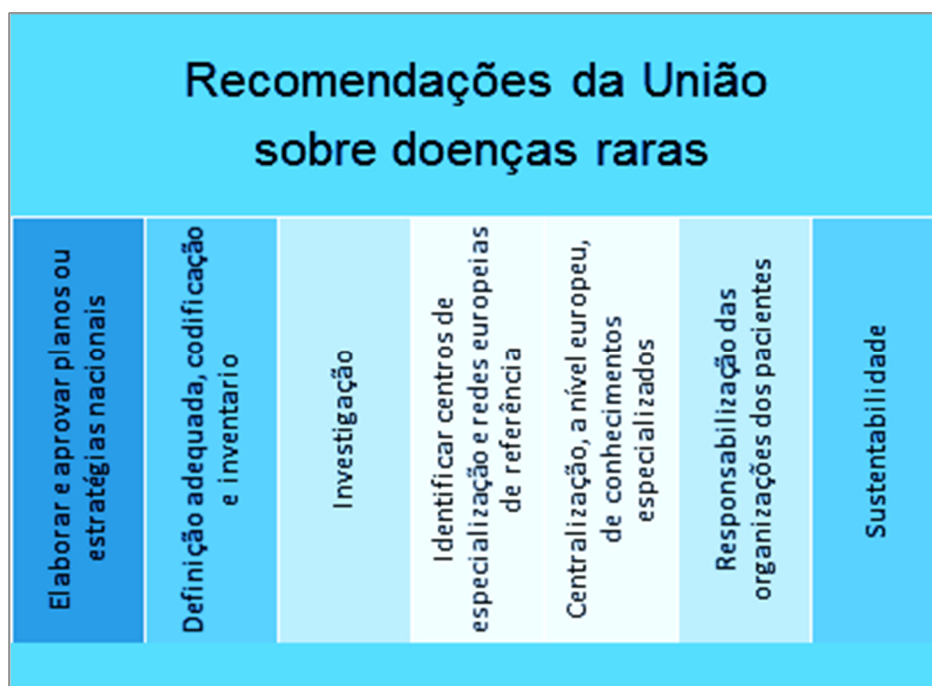


Figura 2.2 - Recomendações para uma contribuição ativa na política das doenças raras

Ainda nas iniciativas da União Europeia, em 2010 o Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras (RDTF) é substituído pelo Comité Europeu de Peritos em Doenças Raras (EUCERD), para ajudar a implementar as iniciativas da Comissão em conjunto com os Estados-Membros [18], que em 2014 dá lugar ao Grupo de Especialistas em Doenças Raras da Comissão Europeia (ECEGRD), que inclui representantes de todos os Estados-Membros, representantes de organizações de doentes, associações europeias de produtores de produtos ou prestadores de serviços relevantes para doentes afetados por doenças raras e associações profissionais europeias ou sociedades científicas que atuam no domínio das doenças raras e ainda peritos nomeados pela própria comissão [20].

Em 2011 é aprovada a Diretiva 2011/24/UE relativa ao exercício dos direitos dos doentes em matéria de cuidados de saúde transfronteiriços, definindo regras para ser criada uma rede de pontos nacionais de contacto que forneçam informações compreensíveis e exatas sobre os cuidados de saúde transfronteiriços e facilitar o intercâmbio de experiências entre os Estados-Membros” [21]. Pela Lei n.º 52/2014, de 25 de agosto, esta Diretiva está transposta para o direito nacional.

Nesse mesmo ano de 2011, a Comissão Europeia e o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América (NIH) estabelecem o Consórcio Internacional de Investigação em Doenças Raras (IRDiRC) para em conjunto reforçarem a investigação [22].

O Grupo de Especialistas em Doenças Raras da Comissão (ECEGRD) aprovou, em novembro de 2014, uma recomendação para que os códigos Orpha sejam considerados a fim de permitir uma transição perfeita para a CID-11, e que os Estados-Membros os implementem nos seus planos nacionais [23].

A França, como primeiro país a aprovar o seu plano nacional, apresenta centros de especialização designados no contexto desse plano [3]. Outros países, alguns fora do espaço da União Europeia, têm adotado aquela recomendação e já dispõem de centros de especialização reconhecidos. A Dinamarca foi dos primeiros países a criar centros especializados, contudo não se encontram registados na base de dados Orphanet [3, 14] (Tabela 2.1).

Tabela 2.1 - Países com centros de especialização em doenças raras

(adaptado de Rodwell C, Aymé S. [14] e atualizado com dados de Orphanet [3])

Países com centros de especialização reconhecidos e planos ou estratégias aprovados
<ul style="list-style-type: none">• Alemanha, Áustria, Espanha, França, Holanda, Hungria, Irlanda, Itália, Lituânia, Polónia, Reino Unido, República Eslovaca, Suécia.
Países que preveem designar centros de especialização em planos ou estratégias aprovados
<ul style="list-style-type: none">• Bélgica, Bulgária, Chipre, Croácia, Eslovénia, Finlândia, Grécia, Letónia, Portugal, República Checa
Países com centros de especialização designados independentemente de um plano ou estratégia nacional
<ul style="list-style-type: none">• Dinamarca
Países exteriores à União Europeia com centros de especialização reconhecidos
<ul style="list-style-type: none">• Canada, Suíça

2.3 A estratégia integrada portuguesa para as doenças raras 2015-2020

Portugal, pelo Despacho n.º 2129-B/2015 de 27 de fevereiro, aprova a Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020, que assenta numa abordagem interministerial, intersectorial e interinstitucional, conjugando contributos, competências e recursos, nomeadamente médicos, sociais, científicos e tecnológicos, de todos os setores relevantes, de forma a remover barreiras e proporcionar aos doentes o acesso a diagnósticos, tratamentos e acompanhamento eficazes e sustentáveis [17] (Figura 2.3).

A Estratégia visa o desenvolvimento e a melhoria das prioridades definidas, tendo em consideração que o atraso no diagnóstico pode significar oportunidades de intervenções perdidas, pelo que é fundamental a informação dos profissionais médicos bem como o

envolvimento das famílias, da investigação científica e a utilização de novas tecnologias. Reconhece também que os profissionais de saúde, os técnicos sociais e outros profissionais com atividades relevantes, como por exemplo os professores, em geral não possuem informação suficiente que lhes permita apoiar e encaminhar adequadamente os doentes e os seus familiares e cuidadores de modo a obterem as respostas disponíveis [17].



Figura 2.3 - Prioridades da Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020

Aponta ainda para a necessidade de identificação e reconhecimento de centros de referência nacionais, e promover a sua integração na rede europeia de centros de referência e a utilização do sistema de informação europeu Orphanet, adotando-o como portal de referência sobre doenças raras. Propõe igualmente a organização de registos nacionais de doenças raras, que permitam obter valores de incidência e de prevalência para sustentar o planeamento estratégico nacional e avaliar as necessidades de colaboração da União Europeia ou internacional [17].

3 RETINOPATIA PIGMENTAR - UMA DOENÇA DEGENERATIVA DA RETINA

A designação “retinopatia pigmentar”, no original "retinitis pigmentosa", foi usada pela primeira vez na década de cinquenta do Século XIX [24, 25]. O termo “retinite” resultou de a descoloração do fundo da retina ter sido interpretada como inflamação, e o termo “pigmentosa” foi adicionado para referenciar os depósitos de pigmento observados no fundo do olho durante o exame ocular [24, 26].

Atualmente a designação refere-se a um vasto conjunto de condições oculares, hereditárias, que afetam a retina, ou a camada de células nervosas na parte posterior do olho [26].

3.1 Definição de retinopatia pigmentar

Por retinopatia pigmentar (RP) designa-se um grupo heterogéneo de perturbações hereditárias, com perda progressiva e generalizada dos fotorreceptores e do epitélio pigmentado da retina, associado a depósitos pigmentares visíveis no fundo do olho, que gradualmente provocam cegueira noturna e diminuição progressiva do campo visual [27, 28].

Na maioria dos casos, os primeiros fotorreceptores a degenerar são os bastonetes, responsáveis pela visão periférica e a adaptação às variações de luz, resultando assim, que os primeiros sintomas são a cegueira noturna e uma lenta adaptação às variações de intensidade luminosa. Numa segunda fase, a degenerescência afeta os cones, responsáveis pela visão cromática, o que conduz à diminuição visual em condições diurnas [28]. Caracteriza-se também pela diminuição do diâmetro dos vasos retinianos e redução na acuidade visual até à cegueira [29]. O centro da retina, a mácula, como tem a maior quantidade de cones, preserva, assim, uma maior longevidade da visão central e da visão das cores [26].

A forma mais comum, e que geralmente afeta apenas a visão [30], é não sindrómica e apresenta uma prevalência crescente durante as primeiras quatro décadas de vida, estabilizando nas seguintes [31]. Os doentes raramente perdem a visão total, mas até 25% podem tornar-se

legalmente cegos dos dois olhos e cerca de 50% ou mais, apresentam, em pelo menos um dos olhos, uma acuidade visual de 6/12 (20/40) [27].

Na maioria dos casos, a doença é herdada por traços mendelianos e pode estar associada a um ou ambos os pais [30, 31] e a maioria dos genes envolvidos está ligado apenas a uma única forma de transmissão, designadamente autossómica dominante (RPad), autossómica recessiva (RPar) ou ligada ao X (RPlx), exceto os genes NRL, RHO e RP1, que estão associados às duas primeiras formas [31]. Os casos simples de retinopatia pigmentar, que aparentemente não têm quaisquer antecedentes hereditários, também podem apresentar as três formas, RPad “*de novo*”, RPar e RPlx [32]. Para além destas formas de transmissão e aparecimento da doença, existem também descrições de casos associados a mutações de ADN mitocondrial, a transmissão dialélica digénica, a isodissomia uniparental e a penetrância incompleta [31]. Há ainda autores que referem um único caso de um gene mutado (PRPH2) apenas em digenismo [31, 33].

A Rodopsina (RHO), que codifica o pigmento dos bastonetes, foi o primeiro gene identificado em 1990 [31]. Da consulta aos dados constantes da página em linha “RetNet, Retinal Information Network”, quantificaram-se 88 genes identificados e relacionados com a RP não síndromica, dos quais, 27 associados à transmissão autossómica dominante, 58 à autossómica recessiva e 3 à transmissão ligada ao X (Tabela 3.1).

Devido a fatores modificantes, tanto genéticos como ambientais, a gravidade e o fenótipo da doença, com a mesma variante patogénica, pode diferir entre doentes [33].

Assim, as mesmas mutações podem causar diferentes fenótipos, diferentes mutações no mesmo gene podem originar outras doenças, e mutações novas ou já conhecidas e associadas a outras formas de distrofia retiniana também podem causar RP [32]. A identificação de genes responsáveis é, assim, necessário para a compreensão da fisiopatologia da doença [31].

Tabela 3.1 - Número de genes, identificados e mapeados, com influência na RP
(adaptado de RetNet [34])

Doença	Número de loci mapeados (não identificados)	Número de genes identificados
Número de genes e loci por forma de doença (Uma ou mais doenças por gene/locus)		
Retinopatia pigmentar autossômica dominante (RPad)	1	27
Retinopatia pigmentar autossômica recessiva (RPar)	3	58
Retinopatia pigmentar ligada ao X (RPlx)	3	3
TOTAL	7	88
Número de genes e loci por forma de doença (uma única doença por gene/locus)		
Retinopatia pigmentar autossômica dominante (RPad)	1	22
Retinopatia pigmentar autossômica recessiva (RPar)	3	36
Retinopatia pigmentar ligada ao X (RPlx)	3	2
TOTAL	7	60

Quanto à gravidade da RP, esta está também relacionada, em parte, com o modo de transmissão, sendo as formas ligadas ao cromossoma X as mais graves e as formas autossômicas dominantes as menos graves [31].

Quanto aos casos simples de RP, não são necessariamente “*de novo*”, podendo existir diversas possíveis explicações para a sua ocorrência, nomeadamente uma transmissão autossômica recessiva sem irmãos afetados, uma transmissão autossômica dominante ou ligada ao X com penetrância incompleta em gerações anteriores, uma variante patogénica autossômica ou ligada ao X ou um relato da história familiar pouco completo ou impreciso [31].

Nos países ocidentais, a RP, que representa uma das principais causas de cegueira ou baixa visão grave em pessoas com idades compreendidas entre os 20 e os 60 anos, o grupo etário mais ativo profissional e socialmente, é responsável por 5% a 7% de todos os casos diagnosticados de cegueira [2, 35].

A prevalência estimada desta doença a nível mundial é de 1:4000 indivíduos, afetando cerca de 0,03% da população do planeta e não apresenta nenhuma predisposição étnica específica [31, 33, 35]. Nos Estados Unidos da América a prevalência é de 1:2719, o que corresponde a cerca

de 0,04% da população [36]. Estudos desenvolvidos em vários países europeus apontam para uma prevalência média global estimada de aproximadamente 1:4000, porém, na análise de cada país esse valor varia, sendo, por exemplo de 1:2000 na Suécia, 1:7000 na Suíça [35], na Dinamarca de 1:3943 [37], e na Eslovénia de 1:6023 [38]. Na Austrália a prevalência é estimada em 1:2000 [39]. Prevalências similares são expectáveis noutras populações [33], tendo-se considerado o valor médio para a extrapolação dos valores para Portugal e Açores (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 – Número de casos extrapolados em função da população e do valor de prevalência (adaptado de Statistics by Country for Retinitis Pigmentosa [36])

País	População	Número de casos (extrapolado)
Alemanha	80 620.000	20.155 *
Dinamarca	5.614.000	1.424
Eslovénia	2.060.000	342
Espanha	47.130.000	11.783 *
França	66.030.000	16.508 *
Holanda	16.800.000	4.200 *
Itália	59 830.000	14.958 *
Portugal	10.562.000 **	2.641 *
Suécia	9.593.000	4.797
Suíça	8.081.000	1.154
Reino Unido	64.100.000	16.025 *
USA	316.500.000	145.250
Austrália	23.130.000	7.710
Açores	246.000 **	62 *

* - Considerada a prevalência média estimada de 1:4000;

** - Consideraram-se os dados do Instituto Nacional de Estatística [40], arredondado aos milhares;

Os restantes dados de população foram considerados os obtidos pela busca no “Google” com referência a 2013;

Contudo, o valor de 1:4000 parece ser uma estimativa conservadora [28], devendo o valor para os países ocidentais industrializados ser semelhante ao apurado para os Estados Unidos da América [36], o que representará um aumento do número de casos de cerca de 80%.

Apesar de não se verificar uma predisposição étnica no padrão da doença, pode, no entanto, ocorrer diferenciação das variantes patogénicas de um determinado gene entre populações, particularmente nas mais isoladas ou com uma alta taxa de consanguinidade [33].

Relativamente ao prognóstico da doença, um aspeto que pode ser de grande importância e preocupação para os doentes, tem sido pouco abordado, possivelmente pela sua avaliação ser uma tarefa complexa, que depende de diversas características como o gene em causa e o tipo de mutações e ainda outros fatores genéticos e ambientais e, sobretudo, da própria perceção do doente [31].

3.2 Clínica e fisiopatologia

Hamel (2006 [31]) define que a forma típica da retinopatia pigmentar (RP) não síndrómica, “... *é uma doença de longa duração que normalmente evolui ao longo de várias décadas.*”.

A RP é, assim, uma doença que progride lentamente. Em primeiro lugar as pessoas afetadas apercebem-se de uma visão reduzida quando a luz diminui, sobretudo ao entardecer (nictalopia, também conhecida por cegueira noturna), devido à perda de função dos bastonetes seguida pela perda progressiva do campo visual periférico à luz do dia e mais tarde desenvolvem uma perda da visão central. Os primeiros sintomas surgem geralmente na adolescência ou mais cedo, no final da infância e por volta dos quarenta anos de idade desenvolvem-se os problemas da visão central [32].

Para se perceber melhor o modo como a doença evolui em cada indivíduo, Iijima (2012 [41]), sugere que os anos afetados pela doença devem ser considerados desde o momento dos primeiros sintomas descritos pelo doente ou, alternativamente, desde o primeiro diagnóstico médico, sendo consequentemente uma doença, geralmente de início tardio, por depender, sobretudo, da perceção de cada doente relativamente aos sintomas.

Há assim uma grande variabilidade na idade de início, mas também na taxa de progressão e nos sintomas secundários, como a perda da visão central devido à maculopatia ou por perda de fotorreceptores, que pode ocorrer em qualquer idade, as cataratas subcapsulares posteriores cuja gravidade depende da idade do doente e ainda problemas de visão cromática e fotofobia [32].

A gravidade da RP está também relacionada, em parte, com o modo de transmissão, sendo as formas ligadas ao cromossoma X as mais graves, as formas autossómicas dominantes as menos graves e os casos simples de RP dependentes da sua causa [31].

Hamel (2006 [31]) divide os anos afetados pela doença em três fases sendo que a primeira se inicia com os primeiros sintomas, que podem surgir desde os primeiros anos de vida ou, normalmente, no início da adolescência. Começa com uma cegueira noturna, geralmente leve, que é frequentemente ignorada e que só na adolescência se torna mais evidente. Nesta fase podem já verificar-se alguns defeitos do campo de visão com luz difusa.

Na fase intermédia de desenvolvimento, a cegueira noturna é evidente e perturba as atividades normais como conduzir ou caminhar ao anoitecer. Verifica-se discromatopsia para cores pálidas (azuis e amarelos) e fotofobia, especialmente com luz difusa (tempo nublado ou neblina). É a fase em que o diagnóstico é mais frequente [31].

Na fase final, os doentes quase não têm autonomia de movimentos, apresentam visão em túnel, com poucos graus de campo visual ou mesmo cegueira legal e fotofobia intensa. O fundo do olho revela depósitos pigmentares dispersos alcançando a área macular, vasos finos e uma palidez serosa. A angiografia com fluoresceína deteta atrofia coriorretiniana na periferia e na área foveomacular. O eletrorretinograma (ERG) é irreconhecível, mas, frequentemente, os doentes podem continuar a perceber a luminosidade [31].

Para além das formas de transmissão, a RP também pode ser classificada quanto à idade de início, à severidade e outros aspetos e manifestações como o tipo e localização das lesões [31] (Tabela 3.3).

Tabela 3.3 - Formas e características da RP não síndrômica
(adaptado de Hamel [31] e Faim [33])

Forma	Características
Típica	Diagnóstico tardio; Evolução lenta a muito lenta; Visão em túnel; Cegueira legal no final da maioria dos casos
Severa	Cegueira legal antes dos 30 anos de idade
Ligeira	Sintomas não condicionam a vida normal, podem nem ser percecionados como problema
Setorial regional ou	As lesões surgem apenas em um ou dois quadrantes do fundo do olho
Simples	Autossômica recessiva sem irmãos afetados Autossômica dominante com penetrância incompleta Ligada ao X com penetrância incompleta em gerações anteriores Variante patogénica autossômica ou ligada ao X com relato da história familiar pouco completo ou impreciso Autossômica dominante de novo
Quanto ao modo de transmissão	
Autossômica dominante	São as mais suaves Alguns casos de início tardio Casos raros de doença severa
Autossômica recessiva	Início na primeira década de vida Algumas formas são ligeiras
Ligada ao X	Frequentemente associadas a miopia Maioritariamente recessiva Há famílias em que é dominante
Outras alterações genéticas	Mutação ADN mitocondrial
	Transmissão dialélica digénica
	Isodissomia uniparental
	Penetrância incompleta
Quanto à idade de início	
Início precoce	Primeiros sinais nos primeiros anos de vida (por volta dos 2 anos de idade) Percecionável por familiares e educadores Pode ser confundida com a Amaurose Congénita de Leber (LCA)
Início tardio	Sintomas da fase inicial têm início aparente durante ou após a meia idade
Quanto à degenerescência dos fotorreceptores	
Distrofia Bastonetes-Cones	Restrição do campo visual periférico Preservação da visão central até um estado avançado Visão em túnel
Distrofia Cones-Bastonetes	Retinopatia pigmentar “inversa” Escotomas em anel Redução da visão central e da visão cromática desde o início da progressão da doença Redução do campo periférico e cegueira noturna em fases posteriores

3.3 Diagnóstico

O diagnóstico geralmente só ocorre quando os doentes começam a sentir sérios problemas de visão, o que torna difícil decifrar o mecanismo de desenvolvimento da doença [30].

O diagnóstico clínico baseia-se na presença de cegueira noturna, na perda periférica do campo visual, na presença de depósitos pigmentares no fundo do olho, na perda de fotorreceptores da retina avaliada por tomografia de coerência ótica (OCT) e nas respostas medidas por eletrorretinografia (ERG) [31] (Tabela 3.4). No momento do diagnóstico, alguns doentes podem manifestar apenas retinopatia não sindrómica, mas desenvolverem mais tarde sintomas da síndrome, sendo, portanto, adequado incluir a triagem de todos os genes de doenças retinianas [33], procurando assim, obter a classificação do subtipo genético [31].

Tabela 3.4 – Critérios de diagnóstico da RP
(adaptado de Hamel [31, 42])

Sinais funcionais	Campo visual	Fundo do olho	ERG	Teste genético molecular
Cegueira noturna (nictalopia) é o sintoma inicial	Perdas irregulares de visão periférica em evolução	Depósitos pigmentares semelhantes a espículas de osso, inicialmente na retina periférica	Diminuição dramática na amplitude das ondas a e b	Teste de gene único
Fotofobia surge mais tarde	Escotomas em forma de anel	Atenuação de vasos retinianos	Sistema escotópico (bastonetes) predomina sobre o sistema fotópico (cones)	Painel multi-gene
Acuidade visual é preservada em estádios precoces e intermédios	Visão em túnel	Palidez do disco ótico		Sequenciamento do exoma e do genoma
		Vários graus de atrofia da retina		

O diagnóstico na primeira fase de desenvolvimento da doença é difícil de estabelecer, sobretudo se não há histórico familiar, o que ocorrerá em cerca de 50% dos casos [31]. O ERG de campo completo é um teste adequado para doentes assintomáticos que ainda apresentam o fundo do

olho normal ou em formas autossómicas dominantes de penetrância variável, por apresentar normalmente uma diminuição da amplitude da onda b antes de surgirem os primeiros sinais clínicos da cegueira noturna, sendo, portanto, o mais adequado na primeira fase de desenvolvimento da doença. O teste deve ser repetido um ou dois anos depois para confirmação do diagnóstico [31].

Dos testes genéticos moleculares, o mais recomendado é o teste de painel multi-gene, por incluir muitos dos genes associados à RP, podendo mesmo incluir, nalguns casos, alguns genes não associados à RP não síndrómica. O teste de gene único é muito limitado para a determinação da causa genética da RP não-sindrómica. Se o fenótipo por si só não suportar os testes genéticos, poderão ser considerados testes genómicos abrangentes, que incluem a sequenciação de exoma e a do genoma [33].

Na fase intermédia de desenvolvimento os sintomas são evidentes e as perturbações já não podem ser ignoradas, sendo a fase em que o diagnóstico é mais frequente. Na fase final, os doentes quase não têm autonomia e a angiografia com fluoresceína deteta atrofia coriorretiniana na periferia e na área foveomacular e o ERG é irreconhecível [31].

A identificação de genes responsáveis é, assim, necessária para a compreensão da fisiopatologia da RP [31]. Mas devido a fatores modificantes, tanto genéticos como ambientais, a gravidade e o fenótipo da doença, com a mesma variante patogénica, pode diferir entre doentes [33].

O diagnóstico pré-natal é possível por análise de ADN após amniocentese ou amostragem de vilosidades coriônicas [37], contudo dado tratar-se de procedimentos invasivos pré-natais, cujo risco associado é significativo, apenas será justificado, para gestações de risco em famílias em que os genes responsáveis sejam identificados com RP com início precoce ou severa [31].

Sintomas iniciais de visão central anormal, diminuição da sensibilidade cromático ou assimetria acentuada no envolvimento ocular, que muitos doentes apresentam, podem não ter qualquer relação com RP, mas com outra doença retiniana (Tabela 3.5). Alguns dos distúrbios, a

considerar no diagnóstico diferencial da RP, são causados por variantes patogénicas dos mesmos genes que causam RP [33].

Tabela 3.5 - Diagnóstico diferencial

(adaptado de Hamel [31])

Doença	Características	Doença	Características
Amaurose Congénita de Leber	Distrofia evidente no primeiro ano de vida	Vitreoretinopatias	
Cegueira noturna em doenças não degenerativas			
Cegueira noturna estacionária congénita	Cegueira noturna não evolutiva	Retinoschisis, Síndrome Goldman	Lesões tipo roda de raio na fóvea, degenerescência macular
Fundus albipunctatus	Condição rara, pequenos depósitos brancos, sem sinais de degenerescência	Vitreoretinopatias hereditárias	Condições autossómicas dominantes severas (vitreoretinopatia exsudativa familiar, doença de Wagner, síndrome de Stickler)
Síndrome de privação de vitamina A	Sinais de retinopatia com cegueira noturna associado a queratite, desaparece com suplementação de vitamina A, pode tornar-se irreversível	Doenças inflamatórias, coroidoretinopatia, retinopatia serpiginosa, epiteliopatia pigmentar plaçoide multifocal, sarcoidose	Degenerescência secundária
Retinopatias não evolutivas		Maculopatias extensas	
Infeções congénitas	Depósitos pigmentares com várias formas (rubéola, sífilis)	Doença Stargardt	Mutações ABCA4
Distúrbios ligados ao X	Coroideremia, albinismo ocular, pode apresentar um reflexo amarelado no fundo do olho	Distrofias do cone	Envolvimento mínimo dos bastonetes
Doenças mitocondriais	Síndrome Kearns-Sayre, pode haver degenerescência progressiva de fotorreceptores	Doença de Sorsby	Em casos extensos
Hipertrofia congénita agrupada do epitélio pigmentar	Fundo do olho com manchas tipo pegada	Alterações pigmentares secundárias	
Distrofias coroidais		Intoxicação	Drogas como tioridazina, cloroquina, pode progredir mesmo após descontinuação
Coroideremia	Distúrbio ligado ao X, mutações em CHM	Toxemia gravídica severa, síndrome de efusão uveal ou trauma	Sequelas
Atrofia girata	Distúrbio autossómico recessivo raro, deficiência de ornitina aminotransferase	Infeções parasíticas	Oncocercosis

Obtido um diagnóstico, os doentes devem ser informados que os testes genéticos permitem determinar o gene, a mutação e o modo de transmissão e assim avaliar o risco para os seus descendentes e a evolução da sua doença. Os testes genéticos também devem abranger os familiares [31].

3.4 Associação com outras patologias

Hamel (2006 [31]) apresenta uma listagem mais ou menos exaustiva das variantes sindrómicas mais comuns com retinopatia pigmentar associada.

Nestas variantes, que representam cerca de 20% a 30% de todos os casos, os pacientes têm uma doença não ocular com anormalidades num ou mais órgãos [30].

Aqui apresenta-se apenas um resumo¹ dessas variantes e das suas manifestações características:

- As variantes sindrómicas mais comuns são a Síndrome de Usher, onde a RP típica está associada a surdez neurosensorial e a Síndrome de Bardet-Biedl, com fenótipo característico que associa RP (frequentemente do tipo de distrofia cone-bastonete) com obesidade já presente na infância, atraso mental ou atraso psicomotor ligeiro, polidactilia pós-axial, hipogenitalismo e anormalidades renais que levam a insuficiência renal.
 - o Cerca de 14% de todos os casos de RP são Síndrome de Usher. A surdez, geralmente congénita e estável, pode ser profunda (tipo 1) ou moderada/média (tipo 2). Em alguns casos, a surdez ocorre durante a primeira década de vida e piora progressivamente (tipo 3).

¹ Tradução e resumo do autor a partir de Hamel (2006 [31])

- Síndrome Bardet-Biedl (BBS) é menos frequente que o Síndrome de Usher (prevalência 1/150 000). A BBS é devida a mutações em pelo menos 11 genes, com casos de transmissão digénica trialélica.
- Outras síndromes menos comuns podem associar RP a anormalidades renais como a Síndrome de Loken Senior e a Síndrome de Alport, a dismorfismos como a Síndrome de Cohen, Síndrome de Jeune e Síndrome Cockayne, a doenças metabólicas como acidúria metilmalónica com homocistinúria, abetalipoproteinemia (doença de Bassen Korntzweig), doença de Bietti, cistinose, mucopolissacaridoses (tipo I, II e III), Síndrome de Zellweger (cérebro-hepato-renal), hiperoxalúria tipo I com manchas de atrofia retiniana, adrenoleucodistrofia neonatal, doença de Refsum infantil, doença de Refsum no adulto e outros distúrbios peroxisomais e a doenças neurológicas como lipofuscinose ceróide neuronal, Síndrome de Joubert, ataxia cerebelar autossómica dominante tipo II, distrofia miotónica e Síndrome de Hallervorden-Spatz.

3.5 Tratamento e complicações

Atualmente não há terapêutica médica ou farmacológica que impeça a evolução da doença ou restaure a visão [31, 33, 41].

A abordagem terapêutica atual restringe-se a retardar a evolução do processo degenerativo através de vitaminoterapia, tratamento das complicações (cataratas e edema macular) e proteção solar da visão [31].

Alguns estudos têm indicado que a toma de suplemento de vitamina A pode ter um efeito retardador da progressão da doença, contudo não existe consenso sobre a sua eficácia. Pelo contrário, estudos feitos com vitamina E apresentaram efeitos adversos, sendo, portanto, desaconselhável [31].

Contudo, se a suplementação com vitamina A for proposta, os níveis de retinol sérico e de triglicéridos devem ser regularmente verificados, tal como as enzimas hepáticas visto que a reserva de vitamina A ocorre principalmente nesse órgão [31].

Uma dieta com ómega-3 ($\geq 0,20$ g/dia) combinada com vitamina A (15 000 UI/dia) revelou um efeito retardador da taxa de declínio da acuidade visual com benefício na preservação da função da visão central [43]. Mas a vitamina A não deve ser prescrita a doentes com RP por mutações em ABCA4, associado a RPar com distrofia cone-bastonete, porque acelera a perda de visão e a degenerescência da retina [31].

Também foi testada a suplementação com ácido docosahexaenóico (DHA) a 1200 mg/dia, adicionado à vitamina A. A evolução da doença foi inicialmente retardada, mas este efeito benéfico não foi além de 2 anos [31].

Em termos de medidas não farmacológicas, evidências clínicas com animais indicam que alguns tipos genéticos de retinopatias pigmentares são parcialmente dependentes da luz. Assim, é recomendável o uso óculos de sol no exterior, com lentes amarelo-alaranjados para minimizar a fotofobia [31].

Complicações como a catarata, o edema e outras menos comuns, que têm tratamento terapêutico devem ser tratadas [31]. A catarata mais comum é uma catarata subcapsular central posterior com núcleo claro, que normalmente está presente na fase intermédia da evolução da doença. Apesar de não se disseminar, a sua posição central afeta o campo de visão central remanescente, provocando restrição de visão e fotofobia. O tratamento faz-se por facoemulsificação com implante de lente intraocular [31].

Episódios agudos de edema macular podem ser tratados com sucesso com inibidores da carboanidrase como a acetazolamida sódica. Contudo, o edema macular crónico na RP é mais frequente e não melhora com esse tratamento [31].

Apesar de não exigirem tratamento específico, alguns casos apresentam grandes exsudados na retina periférica (pseudo Coats) que leva a descolamento da retina e rápida progressão da RP. Crioterapia ou tratamento a laser são necessários para reabsorção dos exsudados e supressores da inflamação devem ser considerados como terapia potencial [31].

Miopia e astigmatismo associados requerem manutenção e exames de rotina como em qualquer outro paciente. Glaucoma não está tipicamente associado a RP, mas a presença de pressão intraocular elevada deve ser cuidadosamente verificada de modo a prevenir a deterioração mais rápida do campo visual [31].

Células inflamatórias são observadas na cavidade vítrea de doentes com RP, especialmente em pacientes mais jovens e quanto maior o número de células menor a função visual. A reação inflamatória crónica sustentada está intimamente relacionada com a patogénese da doença e a reação inflamatória intraocular pode contribuir para a progressão da RP. Intervenções supressoras da inflamação devem ser consideradas como uma terapia potencial no tratamento da RP [44].

A cegueira noturna, a redução da acuidade visual, a alterações na sensibilidade de contraste e as flutuações e a perda progressiva da visão, condicionam o estilo de vida e o desenvolvimento profissional e social, pela redução do grau de autonomia individual, que associado à ausência de terapêutica pode ter um grande impacto no estado emocional do doente. Deste modo, a adoção de procedimentos psicológicos para reduzir estados psicossociais negativos e incentivar a aprendizagem e treino de técnicas para melhorar a função visual podem favorecer a integração pessoal e o bem-estar emocional, social e profissional [45]. Situações de luz brilhante, fadiga e stress também tendem a aumentar as dificuldades de visão e também as terapias mente-corpo podem ajudar a reduzir a frequência dessas situações [46].

Também o uso de estratégias de “coping” para gerir o stress tem-se tornado comum para ajudar os doentes, ao longo da evolução lenta, mas progressiva, a adaptarem-se e encontrarem maneiras de lidar com a doença [47].

Porém, sem respostas de tratamento, muitos doentes sentem-se impelidos a tentar terapias complementares para tentar retardar, parar ou reverter o processo da doença, e é importante examinar o potencial dessas terapias. A eletroacupuntura e a acupuntura são alternativas que podem ter um efeito potencialmente benéfico [48].

Mas os pacientes que atingiram uma redução acentuada da acuidade visual ou do campo visual devem ser orientados para instituições que os ajudem na reabilitação e na obtenção de novas capacidades profissionais [31].

3.6 Linhas de investigação

O principal objetivo das linhas de investigação que têm sido desenvolvidas é identificar a causa ou as causas precisas da morte dos fotorreceptores [30] e esse objetivo passa pela identificação dos genes responsáveis e pela compreensão da sua fisiopatologia, sendo a partir desse conhecimento que têm sido desenvolvidos modelos de ensaios terapêuticos [31].

O diagnóstico sistemático e imparcial pode orientar melhor o seguimento da doença e deve envolver estratégias que incluam a triagem de todos os genes associados à RP, e não apenas os genes causadores de RP. Deste modo o desenvolvimento de um novo chip genético de sequenciação de ADN, projetado para otimizar a deteção das mutações causais em casos de RP simples ou de RPar, terá a vantagem de aumentar a capacidade para detetar mutações num segundo gene que pode modificar o fenótipo [49].

O diagnóstico molecular pode ajudar no diagnóstico clínico [32] e o rastreio sistemático de casos com técnicas de deteção de mutações de alto rendimento aumentaria o conhecimento

sobre as correlações fenótipo-genótipo e melhoraria a qualidade da informação prognóstica e, em última instância, levar a um melhor controlo clínico dos pacientes e das suas famílias [49].

Visando encontrar tratamentos eficientes, têm sido realizados grandes esforços na investigação para descodificar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos genes envolvidos, mas nenhum tratamento está atualmente disponível para humanos [31].

Em vários estudos com uma terapia para inibir o gene mutado e evitar a progressão degenerativa da retina, continuou a verificar-se a morte progressiva dos fotorreceptores [31].

Nos casos onde alguns aspetos fisiopatológicos são conhecidos, o tratamento farmacológico poderá ser uma boa opção. Bloqueadores de canais de cálcio, como a Nilvadipina, foram testados por poderem atrasar a progressão da disfunção em vários modelos animais, porém com sucesso limitado. Com o avanço do conhecimento dos mecanismos da evolução da RP, espera-se que, em simultâneo, surjam estudos de novos tratamentos farmacológicos [31, 41].

O tratamento da causa primária da doença levanta um problema devido aos mecanismos autónomos não-celulares poderem afetar os benefícios das terapias genética ou farmacológica. Por exemplo, na RP típica, os bastonetes morrem por expressarem um gene mutado, e os cones, que não expressam o gene mutado, são degenerados secundariamente por falta do fator dos bastonetes. Portanto, o fornecimento de fator dos bastonetes na retina protegeria os cones contra a degenerescência secundária [31].

Deste modo, o fator de viabilidade do cone derivado do bastonete (RdCVF) é essencial para a funcionalidade e sobrevivência dos cones e o seu decréscimo foi correlacionado com a diminuição do número de bastonetes, sendo independente da mutação causal. Estudos estão em curso para avaliar se esse fator será eficiente na RP [31].

Vários fatores de crescimento, incluindo fator neurotrófico ciliar (FNTC), fator neurotrófico derivado da glia (FNDG), cardiotrofina-1, fator neurotrófico derivado do cérebro (FNDC) e fator de crescimento de fibroblasto básico (FGFb) têm revelado alguma eficácia em modelos

animais. Contudo, têm revelado efeitos secundários incluindo neovascularização retiniana e cataratas [31].

O transplante de células estaminais da retina ou outros tecidos, apesar do grande interesse, ainda não é previsível num futuro próximo. Contudo, foi provado que enxertos de epitélio pigmentar da retina resgatam os fotorreceptores. O transplante é assim teoricamente possível, mas ainda carece de solução para a reação imunológica contra epitélio pigmentar da retina alogénico [31].

Num âmbito tecnológico, foram desenvolvidos microfotodíodos para substituir fotorreceptores degenerados ou dispositivos que captam a luz e estimulam a retina, nervo ótico ou córtex visual.

Vários ensaios clínicos demonstraram, essencialmente, a tolerância à sua implantação.

Atualmente, constituem a base de estudos para o desenvolvimento e melhoria de dispositivos futuros [31].

4 DOENTES COM RETINOPATIA PIGMENTAR E ACOMPANHAMENTO NAS UNIDADES DE SAÚDE DOS AÇORES

Para a avaliação do acompanhamento do doente com Retinopatia Pigmentar nas unidades de saúde dos Açores, foram contactados os responsáveis dos serviços de oftalmologia dos hospitais dos Açores que apoiam as diversas unidades de saúde de ilha. Por iniciativa de cada serviço hospitalar, foram identificados e contactados alguns portadores de retinopatia pigmentar (RP) para efeitos de conhecimento e consentimento na participação no estudo, tendo sido depois disponibilizados os contactos para recolha dos dados.

Elaborou-se um breve questionário para orientar o contacto oral com cada doente, de modo a procurar homogeneizar os elementos recolhidos, que incluiu a identificação (sexo, idade, raça, profissão, naturalidade), idade e sintomas iniciais, idade de diagnóstico, outras patologias oftalmológicas associadas, uso de óculos, realização de estudo genético, frequência de acompanhamento médico, existência ou necessidade de acompanhamento psicológico, toma de suplementos ou medicação, relação familiar com outros doentes, noção da sua capacidade visual, influência e alterações na sua profissão e atividades de vida diária, e conhecimento acerca da sua patologia, conforme documento em anexo.

4.1 Seleção e recolha de dados

O estudo contou com a colaboração de 11 doentes com retinopatia pigmentar (RP) e com acompanhamento nas unidades de saúde de ilha.

Todos os elementos do grupo foram seleccionados a partir da identificação feita pelos serviços das unidades de saúde dos Açores, tendo os próprios serviços feito o primeiro contacto para obtenção do seu consentimento e autorização para a disponibilização do contacto pessoal.

Face à dispersão geográfica das várias ilhas e a conseqüente dificuldade de deslocação entre elas, os contactos e a recolha dos dados foram feitos, na sua maioria, por via telefónica.

O grupo de estudo é composto por 7 indivíduos de sexo feminino e 4 do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 21 e os 79 anos, com residência em 6 das 9 ilhas do arquipélago. As 3 ilhas que não têm qualquer residente integrado no estudo são as ilhas de Santa Maria, Graciosa e Corvo.

Considerando a naturalidade dos elementos dos grupos e a sua posição relativa aos grupos geográficos do Arquipélago dos Açores, 1 é do Grupo Oriental, 9 do Grupo Central e 1 do Grupo Ocidental (Figura 4.1). Por ilhas distribuem-se 1 de S. Miguel, 1 da Terceira, 1 de S. Jorge, 4 do Pico, 3 do Faial e 1 das Flores.



Figura 4.1 - Distribuição dos elementos do grupo de estudo por grupos geográficos (imagem de fundo adaptada [7])

Todos os elementos do grupo revelaram-se bons colaboradores, dispendo do seu tempo para responder às questões colocadas e para falar do seu conhecimento da doença e do seu enquadramento familiar e das alterações na sua vida pessoal. Excetuam-se dois casos, que devido ao seu quadro clínico, não tinham condições para colaborar.

4.2 Análise e interpretação dos dados

Tendo em conta a população residente nas ilhas dos Açores [40], e o rácio de prevalência estimada a nível mundial, o número de doentes extrapolado para os Açores é de cerca de 62 indivíduos, independentemente do grupo etário, do género ou da raça. Ora, o número de doentes identificados e integrados neste estudo é significativamente inferior ao extrapolado, cerca de 18%. Mas se se tiver em conta o número de doentes identificados nas ilhas do Grupo Central e mais especificamente para as designadas ilhas do Triângulo (S. Jorge, Pico e Faial), o valor médio aproxima-se dos valores de referência.

Nas ilhas com maior população, S. Miguel e Terceira, há um reduzido número de doentes identificados nas unidades de saúde que pode dever-se a uma maior disponibilidade de médicos especialistas fora das unidades de saúde e uma maior facilidade de deslocação para tratamento fora do arquipélago.

Dos 11 doentes objeto de análise, 2 apresentam outras patologias que impossibilitaram a resposta ao questionário e a conseqüente recolha de dados e três são legalmente cegos. Um dos casos, pela patologia não ocular associada, poderá tratar-se de uma RP síndrômica.

De modo geral todos têm ou tiveram atividade profissional e social regular e todos contam com apoio familiar para fazer face às suas limitações. Quanto ao estado civil, a maioria é casada.

Por grupos etários, um está entre os 20 e os 40, 3 dos 40 aos 50, 5 dos 50 aos 65 e 2 têm mais de 65 anos de idade (Figura 4.2). Estes grupos etários foram definidos para integrar os dados estatísticos da população com as fases de evolução da doença.

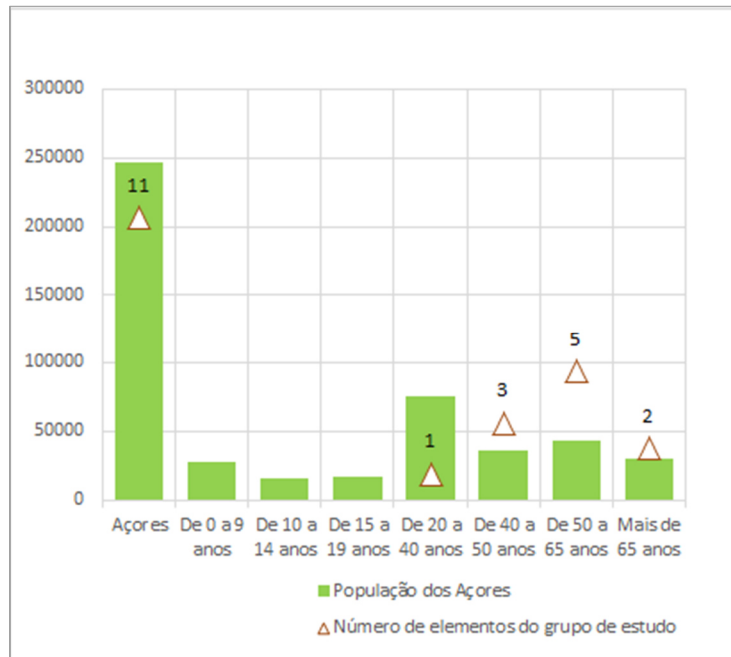


Figura 4.2. População dos Açores por grupos etários
(Fonte Instituto Nacional de Estatística [40])

A idade de início dos primeiros sintomas ocorreu entre os 3 e os 12 anos. No caso de 3 anos, os sintomas foram percebidos pela mãe. Quanto à idade de diagnóstico, um caso refere aos 8 anos, 2 ocorreram antes dos 20 anos, 4 entre os 20 e os 30 e 2 depois dos 50 anos, sendo que um destes últimos não conseguiu precisar a idade dos primeiros sintomas (Figura 4.3). Dois dos invisuais relatam que atingiram a cegueira antes dos 30 anos de idade, mostrando que o seu caso teve uma evolução mais rápida.

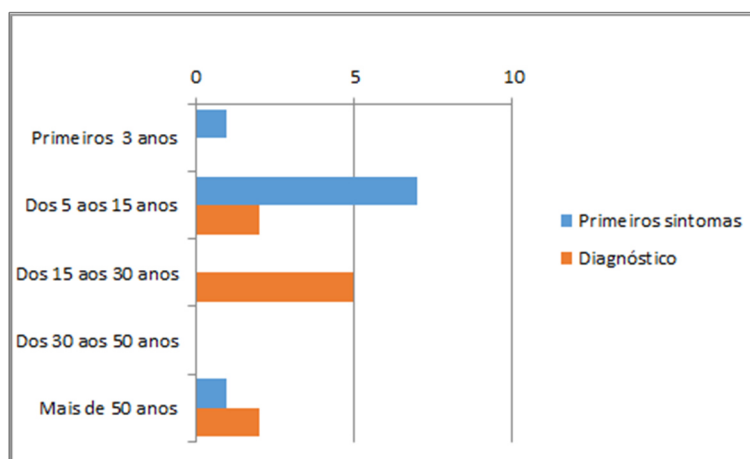


Figura 4.3 - Idade de aparecimento dos primeiros sintomas e do diagnóstico

Estes valores estão em conformidade com os dados obtidos noutras regiões, em que os diagnósticos são feitos principalmente na fase adulta, entre os 20 e os 40 anos de idade, quando os sintomas e as perturbações são evidentes, não podendo ser ignorados.

O sintoma inicial mais referido é a nictalopia (cegueira noturna), sendo percebida por comparação a outros não portadores da doença ao notarem maior dificuldade na autonomia individual principalmente nas horas de maior variação de luz, como o amanhecer e anoitecer. Outro sintoma é encandeamento na periferia do campo visual.

Todos os doentes usaram ou usam óculos, mas é de salientar que todos referem que as primeiras lentes recomendadas foram lentes de adaptação à variação da luz (photogray), que não apresentam nenhuma vantagem visto que têm uma capacidade de adaptação lenta e não melhoram a cegueira noturna, o que revela que necessitam de uma ajuda para proteger dos efeitos da luz e não uma para complementar as alterações de luz. Os que ainda usam óculos referem que é apenas pelas patologias associadas (miopia, astigmatismo) ou para atividades de maior focagem (leitura, televisão).

Quanto a outras patologias oftalmológicas associadas, as mais comuns são as cataratas, sendo que todos os que tiveram cataratas foram submetidos a cirurgia, com melhoria da sua qualidade de visão, opinião geral independente da idade do doente e da idade em que decorreu a intervenção cirúrgica. Quatro dos doentes apenas apresentam as limitações condicionadas pela RP.

Apenas um dos doentes realizou estudo genético, que concluiu que é fruto de uma relação consanguínea com progenitores portadores de alguma mutação responsável por RP, o que remete para uma forma autossómica recessiva.

Estudos genealógicos foram efetuados por 4 dos doentes, tendo concluído que na linhagem hereditária da doença tinham antepassados comuns, e que são comuns a outro dos doentes do

grupo, ou seja, 5 elementos do grupo têm uma relação familiar mais ou menos próxima. Estes casos remetem igualmente para uma forma autossômica recessiva.

Três doentes tomam suplementos vitamínicos recomendados pelos oftalmologistas.

Todos os doentes têm consulta anual de oftalmologia com avaliação da acuidade visual, tensão ocular e fundoscopia. Alguns referem testes de campos visuais bienais.

Apenas um refere ter tido acompanhamento psicológico devido à doença, por dificuldade em aceitar a sua condição, mas também por problemas conjugais e familiares.

Todos descrevem maior dificuldade visual nas horas de maior alteração da luz como amanhecer e anoitecer. Três são invisuais, apenas tendo noção de alterações de luz e sombra. Os restantes apresentam cegueira noturna (nictalopia), diminuição da sensibilidade de contraste, do senso cromático e de campo visual.

Dois referem ter campos visuais da ordem dos 30° e um tem uma marcada assimetria no campo visual, com 5° num dos olhos e 40° no outro.

Quanto à influência da doença na vida ativa, apenas dois estão reformados por invalidez pela doença, e um aguarda uma decisão semelhante. Os que trabalham referem perda de segurança e autonomia individual, tendo que, por vezes, depender de algum apoio para algumas tarefas. Alguns optaram por nunca tirar carta de condução. Dos que tiraram, atualmente alguns já não conduzem e os restantes apenas conduzem em pequenos trajetos conhecidos e durante as horas de luz natural.

Todos tiveram que realizar algumas alterações aos seus hábitos diários, como um dos doentes que usa bengala de apoio para a sua locomoção e outro que aprendeu braille, apesar de ainda terem capacidade visual que lhe garante alguma autonomia. Todos são dependentes de apoio familiar para atividades de vida diária e para se movimentarem em locais desconhecidos, com grande afluência ou durante a noite.

De um modo geral, a maioria aceita e tem ajustado o seu modo de vida às alterações de que se vão apercebendo com a evolução da doença. Apenas 3 casos manifestam alguma insatisfação com a sua situação.

Relativamente ao conhecimento de familiares com a doença, para além do que realizou o estudo genético, um refere a existência de um primo e duas sobrinhas, mas desconhece a sua situação por se encontrarem emigrados. Seis referem ascendentes, não diagnosticados, mas que pelos seus comportamentos, teriam alguns sintomas da doença, o que indicia que o valor de casos diagnosticados estará subavaliado.

Um dos doentes desconhece familiares portadores da doença, podendo ser um caso de RP esporádica ou simples (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 - Números de casos por forma de RP

Classificação da RP	Nº de doentes
Típica	6
Início precoce	1
Início tardio	1
Severa	2
Simple	1
Sindrómica	1

Relativamente à ilha de residência, a distribuição difere da ilha de naturalidade o que comprova os movimentos migratórios entre ilhas. Aspeto reforçado pelo facto dos 5 elementos do grupo que têm ligações familiares terem naturalidade e residência em ilhas diferentes. Deste modo, considerou-se sempre a ilha de naturalidade por permitir uma maior relação com envolvimento familiar, o que permite também estabelecer ligação a casos referidos não diagnosticados e a casos conhecidos de familiares emigrados.

O número de doentes do estudo é muito inferior ao extrapolado para o número de indivíduos com a doença nos Açores. Porém, se forem tidos em consideração os números referidos pelos elementos do grupo de estudo de indivíduos que não tendo a doença diagnosticada apresentam sintomas reconhecíveis e os que têm a doença apesar de emigrados, para o Grupo Central obtém-se um valor da ordem de 1:7000 e para as ilhas do Triângulo aproximadamente 1:3000.

4.3 Conhecimento dos doentes sobre a doença

Atualmente, todos os doentes sabem que esta doença é hereditária, não tem tratamento nem cura e tem uma evolução constante sem controlo possível. Importa referir que nas primeiras consultas, nem sempre foi feito o diagnóstico de RP, sendo receitados meios de correção variados durante anos por parte dos médicos especialistas.

No entanto, nem todos têm conhecimento do mecanismo da evolução e da origem da doença, havendo alguns que referem que se tivessem tido mais cuidado com a sua visão e acesso a medicamentos e meios de correção, atualmente não seriam invisuais, pois os familiares doentes que conhecem têm uma situação menos grave.

Apenas o doente que realizou estudo genético tem conhecimento acerca do tipo de transmissão e da necessidade de realizar mais testes de diagnóstico pré-natal para rastreio de filhos portadores, mas desconhece familiares com a doença. Outros 3 dos doentes referem conhecer dois ou três parentes distantes que associam ter a mesma doença por descrição de sintomas semelhantes, apesar de não saberem ao certo o seu estado atual nem explicar a relação de parentesco.

4.4 Sugestões de aconselhamento e acompanhamento do doente

Considerando os efeitos da doença que reduzem o grau de autonomia individual e condicionam o estilo de vida e o desenvolvimento profissional e social, associados à ausência de tratamentos

médicos ou farmacológicos, estes podem ter uma grande influência no estado emocional do doente. Desde a confirmação do diagnóstico os doentes e familiares devem ser encaminhados para centros especializados ou de referência, para apoio psicológico e técnico, para aprenderem a lidar com a doença e conhecerem e utilizarem dispositivos facilitadores de adaptação para poder manter a qualidade de vida e desenvolverem atividades como treino de capacidade visual. Deve ser incentivada a comunicação com outros doentes para entender e aceitar as alterações, estimulando o conhecimento e interesse pela doença de modo a partilhar e explicar a familiares e pessoas próximas as suas condicionantes.

O doente deve ser informado do processo evolutivo da doença, referindo as fases evolutivas e as manifestações clínicas correspondentes a cada uma, designadamente, a redução progressiva do campo de visão, a visão em túnel, as flutuações da visão por fadiga e stresse e a previsível cegueira no final.

Independentemente de ajudas para correção de alguma deficiência ocular complementar, aos doentes deve ser sempre recomendado o uso de óculos de sol no exterior, com lentes amarelo-alaranjados para minimizar a fotofobia [31].

Deve ser prestada também toda a informação possível ao doente e familiares com risco de serem portadores, devendo ser apresentado e proposto o aconselhamento genético, para melhor conhecerem os riscos associados ao modo de transmissão e como pode afetar descendentes.

Poderá ser aconselhada a eventual toma de fármacos ou suplementos vitamínicos, devendo, no entanto, ser tido em conta que poderão ter efeitos adversos, quer metabólicos a nível hepático, quer devido ao tipo de mutação.

A consulta anual deve avaliar a visão remanescente e os cuidados com os olhos, pois continuam a ser suscetíveis a lesões e inflamações. Também devem ser regularmente verificados os níveis de retinol sérico e de triglicéridos, assim como as enzimas hepáticas a todos os que tomarem suplementos de vitamina A.

A falta de tratamento clínico e cura leva a que haja uma maior procura de soluções alternativas de tratamento através da Internet. Porém, a maioria desta informação poderá revelar-se enganosa sobre os métodos e os resultados apresentados [50], devendo os doentes estar alertados para este facto.

É também importante a sensibilização de todos os profissionais de saúde e comunidade educativa sobre os sintomas e as formas evolutivas da doença, de modo a que esta seja detetada o mais precocemente possível e seja feito o encaminhamento para centros especializados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 Dificuldades e lacunas na obtenção da informação

A dispersão e descontinuidade geográfica das ilhas dificultou o acesso direto aos doentes, tendo condicionado as entrevistas, as quais se realizaram maioritariamente por via telefónica, com as limitações daí decorrentes, tais como, o desenvolvimento e pormenorização de alguns aspetos que poderiam proporcionar mais elementos informativos, nomeadamente sobre a relação do doente com a sua doença, com os familiares e amigos e o conhecimento de outras pessoas com sintomas relacionados.

Pela mesma razão, o contacto com os serviços de oftalmologia das unidades de saúde foi realizado diretamente, por via telefónica e correio eletrónico, não tendo sido possível a consulta de processos individuais.

Os doentes do grupo de estudo foram identificados pelo conhecimento pessoal dos médicos especialistas dado que o registo nas unidades de saúde é feito pela identificação pessoal, não havendo uma indexação por doença, o que dificulta a pesquisa por patologia específica.

5.2 Discussão dos resultados

O número reduzido de casos identificados pode dever-se a que as populações ainda preservam alguns hábitos de procurar um optometrista quando surgem os primeiros sintomas relativos à doença, principalmente em adultos.

Estes valores também podem estar subestimados pelo facto de no início da idade adulta, fase em que os primeiros sintomas se tornam mais perceptíveis, muitos indivíduos se ausentarem das ilhas para estudar ou emigrarem em busca de outras condições de trabalho.

A maior concentração de casos nas ilhas do chamado Grupo Central pode dever-se a uma maior prevalência da doença nessas ilhas, devido a um maior isolamento e consanguinidade, ou ao

facto de serem ilhas de menor população, havendo, portanto, menos oferta de médicos especialistas, o que leva as pessoas a frequentarem mais os serviços públicos de saúde.

A não existência de casos na fase inicial, nomeadamente adolescentes com os primeiros sintomas, pode estar relacionado com o facto de estes não serem condicionantes de uma vida normal e estarem a ser ignorados ou não serem considerados por ausência de conhecimento de história familiar.

Também algumas alterações de comportamentos, como o uso recomendado de óculos escuros para evitar lesões pela luz solar, podem condicionar a perceção de sintomas, assim como as melhorias de iluminação noturna podem atenuar os sintomas de cegueira noturna.

O acompanhamento que está a ser prestado nas unidades de saúde é adequado, contudo não envolve aconselhamento e apoio para as situações evolutivas da doença.

O aumento da esperança média de vida irá, com grande probabilidade, proporcionar um aumento da prevalência da RP e a consequente necessidade de ajustamento de medidas de apoio e acompanhamento médico.

A política de doenças raras e medicamentos órfãos da União Europeia visa apoiar os registos de doenças raras por estados membros e constituir uma Plataforma Europeia para o registo de doenças raras. Apesar da retinopatia pigmentar (RP) ser uma doença rara e uma das principais causas de cegueira em adultos em idade ativa, não existe um registo dessa patologia. O registo poderia permitir que os fenótipos e outras características da doença dos doentes dos Açores entrassem na plataforma das doenças raras e fosse mais um contributo para a pesquisa de soluções de tratamento.

Verificou-se uma falta de conhecimento por parte dos doentes de informação detalhada sobre o estado da sua patologia. A maioria conhece que é hereditária, que não tem cura, mas desconhece a fase em que se encontra, o modo de evolução e um prognóstico para o seu caso,

o que poderá dificultar a adoção de medidas de apoio ou levar à procura de soluções que não dispõem de bases científicas confirmadas.

O grau de aceitação e o reduzido número de situações psicossociais negativas pode dever-se ao facto de as comunidades pequenas poderem apresentar vantagens ao nível das adaptações dos doentes e à manutenção de uma vida ativa, seja pelo maior apoio familiar, mas também por espaços com percursos menores e com menos perturbações para se deslocarem para os locais de trabalho e atividades sociais, assim como, com menos stresse e menos fadiga.

A sensibilização de familiares, profissionais de educação e desporto e de outros grupos de cariz social, como animadores e formadores de grupos de jovens e de idosos, permitiria um diagnóstico mais precoce e o reencaminhamento para centro especializado, mas também um melhor apoio no dia a dia e integração social.

5.3 Conclusões

A Retinopatia Pigmentar não tem cura e tem um grande impacto na vida dos doentes uma vez que vão perdendo a sua autonomia com a evolução da doença, podendo ficar com muitas limitações ainda durante a idade ativa.

A caracterização fenotípica e genética é fundamental para adequar a gestão clínica a cada doente e assim poder proporcionar-lhe alguma melhoria no seu estado patológico, emocional e profissional e eventualmente algum potencial tratamento.

O conhecimento das causas genéticas e das formas de degenerescência dos fotorreceptores permitirá explorar diferentes abordagens terapêuticas com o objetivo de desenvolver terapias mais eficientes e seguras em conjugação com as linhas de investigação em desenvolvimento noutras regiões do mundo.

O registo dos doentes com RP ou a indexação dos registos das unidades de saúde por patologia, permitiria um maior conhecimento da prevalência da doença e a definição de políticas de

aconselhamento e encaminhamento dos doentes para centros especializados, bem como o acompanhamento de crianças e jovens com risco potencial de desenvolver a doença, para diagnóstico e tomada de medidas o mais cedo possível, podendo beneficiar, quer das medidas da União Europeia sobre doenças raras, quer de resultados de investigações nas diversas partes do mundo.

Sendo a população dos Açores geneticamente semelhante à população europeia, sobretudo do continente português e norte da Europa, poderá beneficiar do conhecimento e desenvolvimentos terapêuticos nessa região.

Organização dos serviços oficiais visando a identificação e apoio aos doentes e família, quer a nível material quer a nível psicológico, preparando-os para a fase final da doença, desde o incentivo a aprendizagem de braille à utilização de meios de compensação como lentes, lupas, bengalas, cães-guia e telemóveis adaptados.

As complicações que tenham tratamento devem ser tratadas, independentemente da idade ou estado de evolução da doença, beneficiando o doente quer emocionalmente quer em qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de uma ou de outra forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Rufino Martins da Silva, por toda a disponibilidade, sugestões e apoio na orientação para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos Dr. Gil Resendes, Dr. Vicente Barreto e Dr. António Palma pela disponibilidade de contactar e fornecer os contactos dos seus doentes com Retinopatia Pigmentar.

Aos doentes pela disponibilidade e amabilidade de aceitarem falar sobre a sua condição e as suas dificuldades e adaptações.

Aos meus pais, pelo esforço, dedicação e apoio a este projeto e a todo o curso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Governo dos Açores, Reestruturação do Serviço Regional de Saúde. Consultado em 24-11-2016.
Disponível em <http://www.azores.gov.pt/NR/rdonlyres/B36B6EFD-9E66-4D2A-AEA1-6B08540B03AB/0/ReestruturaçãodoSRS.pdf>,
- [2] Xu L, Hu L, Ma K, Li J, Jonas JB. Prevalence of retinitis pigmentosa in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study. *European Journal of Ophthalmology*, 2006;16(6):865–866.
- [3] Orphanet [página na internet]. Consultado em 10-12-2016. Disponível em <http://www.orpha.net>,
- [4] Golovleva I, Burstedt M. Retinitis Pigmentosa in Northern Sweden – From Gene to Treatment. In: Rumelt S, editor. *Medicine Ophthalmology - Advances in Ophthalmology*. ISBN 978-953-51-0248-9, Published: March 7, 2012 under [CC BY 3.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/). © The Author(s). Consultado em 23-11-2016.
Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-ophthalmology>,
- [5] Rocha GPN, Rodrigues JD, Madeira AB, Monteiro A. O arquipélago dos Açores como região de fronteira, Comunicação apresentada no VI Congresso da ADEH, organizado pela Asociación de Demografía Histórica (ADEH) e pela Escola Superior de Educação de Castelo Branco, Castelo Branco, 18 a 20 de Abril de 2001, *ARQUIPÉLAGO HISTÓRIA*. 2005;IX:2ª série.
- [6] Costa SG. Açores - Descoberta, Povoamento e Sociedade [documento na internet]. Temas e Factos. Consultado em 23-12-2016.
Disponível em <http://www.fcsh.unl.pt/cham/eve/content.php?printconceito=1102>,
- [7] Ciência viva [página na internet]. Consultada em 7-01-2017.
Disponível em <http://www.cienciaviva.pt/projectos/contociencia/escolas.asp>,
- [8] Gomes FANP. Os Açores e a frota baleeira americana. *Boletim do Núcleo Cultural da Horta*, 2009;18:385-392.
- [9] Associação dos Imigrantes nos Açores [documento na internet]. Consultado em 7-01-2017.
Disponível em <http://www.aipa-azores.com/noticias/ver.php?id=956>,

- [10] Lima, M. Povoamento e história demográfica dos Açores: o contributo da genética. Boletim do Núcleo Cultural da Horta, 2008;17:227-241.
- [11] Estatuto do Serviço Regional de Saúde (Decreto Legislativo Regional nº 28/99/A, de 31 de julho, com a redação dada pelo Decreto Legislativo Regional nº 2/2007/A, de 24 de janeiro e alterado pelo Decreto Legislativo Regional nº 1/2010/A, de 4 de janeiro)
- [12] Centro Oncológico dos Açores, Plano de atividades, 2016, Angra do Heroísmo. Consultado em 25-01-2017.
Disponível em http://www.azores.gov.pt/NR/rdonlyres/50026F9E-FD03-40D4-97D5-EDD4DF184353/969912/2016_Plano_Atividades.pdf,
- [13] Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões sobre Doenças Raras: desafios para a Europa; 2008;JOCE:COM(2008) 679 final.
- [14] Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2005;1852(10):2329–2335.
doi:10.1016/j.bbadis.2015.02.008
- [15] Eurordis [página na internet], Consultado em 18-10-2016.
Disponível em <http://www.eurordis.org/pt-pt/news/sua-doenca-rara-tem-um-codigo>,
- [16] Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999. JOCE:L:018 de 22-01-2000. P:0001-0005.
- [17] Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020. Despacho nº 2129-B/2015, de 27 de fevereiro. Diário da República, 2ª série - nº 41, parte C
- [18] EUCERD [página na internet], Consultado em 28-12-2016.
Disponível em <http://www.eucerd.eu>,

- [19] Recomendação do Conselho, de 8 de Junho de 2009, relativa a uma ação europeia em matéria de doenças raras, 2009. JOCE:C:151 de 3-07-2009. P:7-10.
- [20] ECEGRD [página na internet], Consultado em 25-01-2017.
Disponível em http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_pt,
- [21] Lei n.º 52/2014, de 25 de agosto. Procede à transposição para o direito nacional a Diretiva n.º 2011/24/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de março de 2011.
- [22] IRDiRC [página na internet], Consultado em 25-01-2017.
Disponível em <http://www.irdirc.org>,
- [23] União Europeia. Recommendation on Ways to Improve Codification for Rare Diseases in Health Information Systems, Adopted at the 3rd meeting of the Commission Expert Group on Rare Diseases 12-13 November 2014, Consultado em 10-01-2017.
Disponível em:
http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/recommendation_coding_cegrd_en.pdf,
- [24] Lima LJB. Estudo psicofísico e eletrofisiológico de famílias com história de retinose pigmentar. PhD [dissertação]. Instituto de Ciências Biológicas; Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular; Universidade Federal do Pará, Belém; 2010.
- [25] Patient info [página na internet], Consultado em 5-02-2017.
Disponível em <http://patient.info/doctor/retinitis-pigmentosa> .
- [26] Openshaw A, Branham K, Heckenlively J. Understanding Retinitis Pigmentosa [documento na internet]. Kellogg Eye Center; University of Michigan. Consultado em 5-02-2017.
Disponível em <http://kellogg.umich.edu/patientcare/downloads/Understand-Retinitis-Pigmentosa.pdf>

- [27] Natarajan S. Retinitis pigmentosa: A brief overview. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59:343-6.
- [28] Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology - A Systematic Approach*; 6th Ed, Elsevier. 2007.
- [29] Beutelspacher SC, Serbecic N, Barash H, et al. Retinal blood flow velocity measured by retinal function imaging in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(12):1855-1858. doi:10.1007/s00417-011-1757-y.
- [30] Camacho ET, Wirkus S. Tracing the progression of retinitis pigmentosa via photoreceptor interactions. *Journal of Theoretical Biology.* 2013;317:105–118. doi:10.1016/j.jtbi.2012.09.034
- [31] Hamel C. Retinitis pigmentosa - Disease name. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1-40.
- [32] Wang F, Wang H, Tuan HF, *et al.*, Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet.* 2014;133:331. doi:10.1007/s00439-013-1381-5
- [33] Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. 2000 Aug 4 [Updated 2017 Jan 19]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [document in Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Consultado em 18-02-2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/>
- [34] RetNet (página na internet). Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. Consultada em 12-02-2017. Disponível em <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>
- [35] Vaidya P, Vaidya A. Consultancy O-zone Heor - Ophthalmology and Clinical Research Retinitis Pigmentosa : Disease Encumbrance in the Eurozone. *ClinMed.* 2015;2-3.
- [36] Statistics by Country for Retinitis Pigmentosa. Consultado em 31-01-2017. Disponível em: <http://www.rightdiagnosis.com/>

- [37] Chizzolini, M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good Epidemiologic Practice in Retinitis Pigmentosa: From Phenotyping to Biobanking. *Current Genomics*. ISSN 1875-5488. 2011;12:XI:260-266. doi:10.2174/138920211795860071.
- [38] Peterlin B, Cankl-Klain N, Morela V, Stirn B, Rainer S, Cerar V. Prevalence of retinitis pigmentosa in Slovenia. *Clinical Genetics*. 1992;42:122-123. doi:10.1111/j.1399-0004.1992.tb03222.x
- [39] Retina Australia [página na internet]. Consultado em 6-02-2017.
Disponível em: http://www.retinaaustralia.com.au/eye_anatomy.htm
- [40] Instituto Nacional de Estatística [página na internet]. Censos 2011. Consultado em 31-01-2017.
Disponível em <http://censos.ine.pt>
- [41] Iijima H. Correlation between visual sensitivity loss and years affected for eyes with retinitis pigmentosa. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2012;56(3):224-229.
doi:10.1007/s10384-012-0135-6
- [42] Hamel C. Retinitis pigmentosa, Review. Orphanet [documento na internet]. 2014. Consultado em 6-02-2017. disponível em <http://www.orpha.net>
- [43] Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Willett WC. Omega-3 Intake and Visual Acuity in Patients with Retinitis Pigmentosa on Vitamin A. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):707-711. doi:10.1001/archophthalmol.2011.2580.Omega-3.
- [44] Yoshida N. *et al.* Clinical evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2013;120(1):100-105. doi:10.1016/j.ophtha.2012.07.006
- [45] Chacón-López H, Pelayo FJ, López-Justicia MD, Morillas CA, Ureña R, Chacón-Medina A, *et al.* Visual training and emotional state of people with retinitis pigmentosa. *J Rehabil Res Dev*. 2013;50(8):1157-68. doi:10.1682/JRRD.2012.06.0113

- [46] Bittner AK, Haythornthwaite JA, Diener-West M, Dagnelie G. Photopsias are related in part to perceived stress and positive mood in retinitis pigmentosa. *Eye*. 2012;26(1):101-108. doi:10.1038/eye.2011.247.
- [47] Bittner AK, Edwards L, George M. Coping strategies to manage stress related to vision loss and fluctuations in retinitis pigmentosa. *Optometry (St Louis, Mo)*. 2010;81(9):461-468. doi:10.1016/j.optm.2010.03.006.
- [48] Bittner AK, Gould JM, Rosenfarb A, Rozanski C, Dagnelie G. A pilot study of an acupuncture protocol to improve visual function in retinitis pigmentosa patients. *Clinical & experimental optometry. Journal of the Australian Optometrical Association*. 2014;97(3):240-247. doi:10.1111/cxo.12117.
- [49] Clark G R, *et.al*. Development of a diagnostic genetic test for simplex and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2169-77.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.029
- [50] Guthrie G, Davies RM, Fleming CK, Browning AC. YouTube as a source of information about retinitis pigmentosa. *Eye*. 2014;28(4):499-500. doi:10.1038/eye.2013.312.

ANEXO

MODELO DE QUESTIONÁRIO ELABORADO PARA A RECOLHA DE DADOS JUNTO
DOS DOENTES DO GRUPO DE ESTUDO

Questionário Retinopatia Pigmentar	
Identificação:	
Sexo:	
Idade:	
Raça:	
Naturalidade:	
Residência:	
Estado civil:	
Profissão:	
História da doença	
Idade de diagnóstico:	
Idade dos primeiros sintomas	
Sintomas iniciais:	
Uso de óculos:	
Outras patologias oftalmológicas associadas:	
Realização de estudo genético:	
Acompanhamento médico:	
Acompanhamento psicológico:	
Medicação:	
Noção da sua capacidade visual:	
Influência da doença na sua vida diária (trabalho, lazer, relação social...):	
Alterações de hábitos devido à doença:	
Conhecimento acerca da doença:	
Antecedentes familiares	
Familiares com patologia (pais, irmãos, avós, tios, sobrinhos, filhos, família mais distante...):	
Noção do estado da doença do familiar:	