



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**GABRIEL ALBUQUERQUE OLIVEIRA MARTINS**

**TERAPIA GÊNICA PARA AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER (ACL): UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**GABRIEL ALBUQUERQUE OLIVEIRA MARTINS**

**TERAPIA GÊNICA PARA AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER (ACL): UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao curso de graduação em Medicina da Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública para  
aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Dayse Cury De Almeida Oliveira

**SALVADOR- BA**

**2023**

**GABRIEL ALBUQUERQUE OLIVEIRA MARTINS**

**GÊNICA PARA AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER (ACL): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Data de aprovação:

**Banca examinadora**

---

**Nome do componente da banca**

**Titulação / Instituição**

---

**Nome do 2º componente da banca**

**Titulação / Instituição**

---

**Nome do 3º componente da banca**

**Titulação / Instituição**

Dedico este trabalho aos meus pais, avós  
irmãs, amigos, tios e a todos aqueles que  
estiveram comigo durante todo o processo de  
realização.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais e avós por todo apoio, estarem sempre presentes e serem meus principais apoiadores nesse sonho coletivo, assim como toda minha família.

A Deus por estar comigo nos momentos mais difíceis.

À minha namorada por sempre acreditar em mim.

Aos meus amigos que tornaram todo o processo mais leve, feliz e sereno.

Ademais, agradeço a todos que contribuíram e direta ou indiretamente para realização desse trabalho.

## RESUMO

**Fundamento:** A amaurose congênita de Leber (ACL) é caracterizada por uma das formas mais graves de distrofia da retina com início na infância e que pode levar a cegueira completa antes do primeiro ano de vida. Além disso, faz parte de um grande e heterogêneo grupo de doenças caracterizadas pela degeneração das células fotorreceptores encontradas na retina. Diante disso, estão sendo feitos estudos clínicos com terapias genéticas com intuito de minimizar o avanço degenerativo da doença, contudo é preciso analisar se esse tratamento tem real impacto na visão dos pacientes. **Objetivos:** Esse estudo tem como objetivo descrever e analisar a eficácia do uso de terapias genéticas para o tratamento do quadro visual da amaurose congênita de Leber e verificar se existe melhora da acuidade visual ou de algum outro parâmetro que reflita melhora da função visual. **Métodos:** Foi feita uma revisão sistemática a partir da busca de artigos em bases de dados/bibliotecas virtuais/portais e buscadores acadêmicos do National Library of Medicine (pubmed/Medline) referente a publicações de estudos clínicos que estejam disponibilizados gratuitamente, que continham pacientes comprovadamente com amaurose congênita de leber e que apresentassem a análise de variáveis que refletissem melhora da função visual, utilizando os seguintes descritores: “Leber congenital Amaurosis” e “Gene therapy”; sendo excluído artigos em que houvesse mais de uma dose terapêutica aplicada durante o tratamento. A análise qualitativa dos estudos foi realizada pelo método “Downs & Black”. **Conclusão:** Com base nesses resultados podemos concluir que a diferença média na acuidade visual entre o grupo intervenção e grupo controle após o último ponto de verificação dos estudos foi de -0,05 logMAR o que representa uma melhora pouco significativa da acuidade visual. Dessa forma, a partir desse resultado não podemos assegurar que a terapia consegue melhorar a acuidade visual suficientemente para equiparar a acuidade visual de um paciente com ACL a uma pessoa portadora de visão normal. Apesar disso, outros parâmetros de melhora da função visual foram notados como melhora do campo visual, adaptação ao escuro, Limiar de sensibilidade à luz de campo completo a luz azul e vermelha, cinética de campo visual, reflexo pupilar, fixação visual, percepção de cores, redução da fadiga visual., fatores que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, podemos afirmar que existe benefício no uso da terapia genética mesmo que esse não seja capaz de corrigir completamente a degeneração característica da doença. Ademais, é digno de nota que todos os estudos avaliaram de alguma forma a segurança imunológica do tratamento e todos conseguiram assegurar a tolerabilidade sem reações adversas severas.

**Palavras chaves:** Terapia genética, Amaurose congênita de Leber.

## ABSTRACT

**Background:** Leber congenital amaurosis (ACL), is a retinal dystrophy, characterized by severe visual loss at or near birth and makes parts of a group called Inherited retinal dystrophies that are a large heterogeneous group of diseases that are characterized by a degeneration of the light sensitive photoreceptor cells that are found in the retina. Given this, clinical studies are being carried out with genetic therapies with the aim of minimizing the degenerative progression of the disease, however it is necessary to analyze whether this treatment has a real impact on patients' vision. **Objectives:** This study aims to describe and analyze the effectiveness of using genetic therapies to treat the visual condition of Leber's congenital amaurosis and verify whether there is an improvement in visual acuity or any other parameter that reflects an improvement in visual function. **Methods:** A systematic review was carried out by searching for articles in databases/virtual libraries/portals and academic search engines of the National Library of Medicine (pubmed/Medline) referring to clinical study publications that were made available for free, which contained patients proven with Leber's congenital amaurosis and that presented an analysis of variables that reflected improvement in visual function, using the following descriptors: Gene therapy, Leber's congenital amaurosis,; being articles were excluded in which there was more than one therapeutic dose applied during treatment. A qualitative analysis of the studies was carried out using the Down & Black method. **Conclusion:** Based on these results we can conclude that the difference Average visual acuity between the intervention group and the control group after the last study checkpoint was  $-0.05$  logMAR, which represents a minor improvement in visual acuity. Therefore, based on this result, we cannot guarantee that the therapy will be able to improve visual acuity enough to match the visual acuity of a patient with LCA to that of a person with normal vision. Despite this, other visual function improvement settings have been noted such as visual field improvement, dark adaptation, full field light sensitivity threshold to blue and red light, visual field kinetics, pupillary reflex, visual fixation, nucleus perception, reduction of visual fatigue, factors that can improve patients' quality of life. Therefore, we can say that there is benefit in the use of gene therapy even if it is not capable of completely correcting the degeneration characteristic of the disease. Furthermore, it is noteworthy that all studies evaluated some form of immunological safety of the treatment and all sought to ensure tolerability without severe adverse reactions.

**keywords:** Gene therapy, Leber congenital amaurosis

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	9
2	JUSTIFICATIVA .....	10
3	OBJETIVOS .....	10
4	RACIONAL TEÓRICO.....	10
5	MÉTODOS.....	16
5.1	Desenho de estudo .....	16
5.2	Pergunta de investigação .....	16
5.3	Estratégia de busca .....	16
5.4	Critérios de inclusão e exclusão .....	16
5.5	Identificação e seleção dos estudos.....	17
5.6	Extração de dados .....	17
5.7	Plano de análise dos dados .....	18
5.8	Aspectos Éticos.....	18
6	RESULTADOS .....	18
6.1	Análise qualitativa dos artigos .....	27
7	DISCUSSÃO .....	28
8	CONCLUSÃO .....	30
9	REFERENCIAS.....	31
10	Apêndice A – Conversão da escala de ETDRS para Logmar .....	35
11	Apêndice B – Extração do resultado de acuidade visual.....	36
12	Anexo A – Checklist Downs & Black detalhado .....	37



## 1 INTRODUÇÃO

A amaurose congênita de Leber (ACL), também conhecida como síndrome de Leber ou neuropatia óptica hereditária de Leber, é caracterizada por uma das formas mais graves de distrofia da retina com início na infância (1) e que pode levar a cegueira antes do primeiro ano de vida. Além disso, faz parte de um grande e heterogêneo grupo de doenças caracterizadas pela degeneração das células fotorreceptores encontradas na retina (2).

Esta doença é caracterizada pela diminuição visual desde o nascimento ou nos primeiros meses de vida, sendo acompanhada por movimentos oculares incomuns ou nistagmo e pouca resposta pupilar a luz, além do sinal ocular digital ser comum. (3) Entretanto, existem poucas alternativas terapêuticas capazes de auxiliar no tratamento dessa doença genética. Nesse contexto, vários estudos estão sendo feitos com terapias gênicas com a premissa de melhorar a visão dos acometidos pela doença e de outras distrofias retinianas congênitas. Atualmente, já existem terapias aprovadas para o tratamento.

Em 25 de maio de 2021, foi realizada a primeira cirurgia da América Latina para aplicação de Luxturna®, uma droga feita para um tipo específico de amaurose congênita de Leber secundária a variação do gene RPE65, em que o vetor genômico é injetado no espaço sub-retiniano através da cirurgia de vitrectomia pars plana em ambiente hospitalar. A cirurgia foi feita pela equipe de médicos especializados em retina no Hospital Albert Einstein (São Paulo). (4)

Portanto, faz-se necessário analisar o impacto da terapia genética na função visual dos pacientes que se submetem ao tratamento. Para tanto esse artigo tem como objetivo analisar se existe melhora objetiva na acuidade visual ou algum outro benefício para função visual. Dessa forma, será possível alinhar as expectativas dos portadores da ACL com o possível resultado terapêutico, além de ser possível fazer uma melhor análise custo benefício tendo em vista o alto custo e o acesso restrito em território brasileiro.

## **2 JUSTIFICATIVA**

A amaurose congênita de Leber (ACL), é caracterizada por uma das formas mais graves de distrofia da retina com início na infância (1) e que pode levar a cegueira antes do primeiro ano de vida e que levam prejuízos gravíssimos no desenvolvimento humano. Entretanto, existem poucas alternativas terapêuticas capazes de auxiliar no tratamento dessa doença (3). Tendo isso em vista, esse trabalho tem como objetivo investigar as terapias genéticas disponíveis para a ACL e analisar se existe benefício dessa terapêutica

## **3 OBJETIVOS**

Objetivo primário: Descrever e analisar o impacto das terapias genéticas na melhora da acuidade visual (AV) dos pacientes.

Objetivo secundário: Verificar se existe algum outro parâmetro medido nos artigos que possa refletir melhora da função visual.

## **4 RACIONAL TEÓRICO**

### **Histórico**

A ACL foi descrita pela primeira vez por Theodore Leber em 1869 e esse estudo foi utilizado para classificar um grupo de distrofias dos cones graves, hereditárias, precoces. (3) Em 1954, Franceschetti e Dieterle descreveram como característica da ACL a ausência ou marcada redução dos sinais mensuráveis na electrorretinografia (ERG), diferenciando-a, assim, das outras distrofias retinianas. (5)

### **Epidemiologia**

A prevalência é de cerca de 1: 33.000 nascidos no mundo (6), sendo 1:80.000 considerando apenas os Estados Unidos. No Brasil, a ACL está presente em 9% dos pacientes com distrofia retiniana (7), representando 20% de alunos que frequentam escolas especializadas para cegos. (6)

## **Diagnóstico**

O diagnóstico é clínico pela avaliação oftalmológica e auxiliado pelo exame de eletrorretinograma. Entretanto, os testes genéticos são essenciais para a confirmação sindrômica e para que medidas específicas sejam tomadas a partir da descoberta dos genes mutados. Além disso, a confirmação genômica pode auxiliar na inclusão de ensaios clínicos para terapias gênicas e para planejamento familiar. (8)

O exame de fundo de olho pode ter apresentação normal, mas pode apresentar uma variedade de alterações com o passar do tempo, como: disco pálido, atenuação de vasos, leve retinopatia pigmentar periférica, edema de disco, pseudopapiloedema, retina manchada, maculopatia ou pigmentação de padrão numular. O ERG pode não apresentar alterações. Crianças afetadas também apresentam frequentemente hipermetropia e menos comumente miopia de alto grau, o que sugere uma emetropização prejudicada. (3)

## **Padrão genético**

Sabe-se atualmente que a ACL é uma doença geneticamente heterógena que pode ser causada por pelo menos 25 genes alterados, como: RPE65, GUCY2D, NMNAT1, CEP290, AIPL1 e RDH12 (6), que são expressos exclusiva ou predominantemente na retina ou no pigmento epitelial da retina. Esses genes demonstraram, em estudos, que são responsáveis por codificar proteínas que desempenham diversas funções na retina, a exemplo da transdução da luz, no ciclo visual e no desenvolvimento/integridade dos fotorreceptores. (3)

Em um estudo brasileiro com 17 pacientes portadores de ACL foi descoberto que CRB1, RPE65, CEP290 são os genes mutados que foram mais encontrados nessa população. (2)

## **Fisiologia da visão**

Para que a transdução visual seja feita e captada pela retina é necessário que a energia luminosa seja absorvida. Esse trabalho é feito principalmente por dois tipos de células especializadas, chamadas cones e bastonetes. Esse processo começa com a ativação luminosa da opsina/rodopsina pela absorção de fótons, levando a isomeração de 11-cis retinal para todo-trans retinal. Tal ativação faz uma mudança conformacional na opsina/rodopsina levando à ativação da sua proteína G chamada transducina, responsável por uma cascata de reações na célula que vai gerar o estímulo nervoso que vai ser transduzido pelo sistema nervoso central e gerar a percepção visual do estímulo. (9) (10)

A separação do todo-trans retinal da opsina produz perda de sua capacidade de absorver luz. Em bastonetes e cones, a regeneração da molécula de pigmento visual é um processo em várias etapas: o todo-trans retinal é transportado à camada de células pigmentares da retina, onde é reduzido a retinol, isomerizado e esterificado de volta a 11-cis retinal. É então transportado de volta à camada de fotorreceptores, captado pelos segmentos externos e recombinado com opsina para regenerar a molécula de pigmento visual, que pode então novamente absorver luz. (9)

## **Papel dos Genes**

RPE65: É um gene que é expresso no epitélio pigmentar da retina com papel principal no ciclo retinóide por codificar a isomerohidrolase “da retina”. (5) Essa enzima regenera o 11-cis retinal, que é o cromóforo com papel essencial na fototransdução nas células fotorreceptores. (11) Mutações nesse gene ou na proteína que esse produz prejudicam a resposta a luz dos fotorreceptores, o que causa a degeneração deles. (12)

CEP290: A mutação do CEP290 está presente entre 15 e 20% dos casos ACL, sendo o mais comum nessa doença. É uma proteína centrossomal presente na conexão ciliar dos fotorreceptores. Mutações envolvidas em genes de proteínas ciliares fazem parte de um espectro de doenças chamados de ciliopatias. (12)

CRB1:O gene CRB1 é um gene humano homólogo ao melanogaster dos *Drosophila*, o qual é responsável pelos “protein crumbs”. Esse gene é encarregado pela adesão celular, manutenção da polarização ápico-basal, comunicação celular, sendo essencial para estrutura e funcionamento dos fotorreceptores. (13)

GUCY2D: O gene é expresso nos dois tipos de fotorreceptores (cones e bastonetes), predominantemente no disco das membranas dos receptores dos cones. Ele codifica a guanilase ciclase 1 (GC-1), a qual é importante para síntese de GMP-c – um mensageiro intracelular para excitação do fotorreceptor responsável pelo controle de  $Ca^{++}$  na célula, íon essencial para fototransdução. Dessa forma, mutações nesses genes levam a um quadro incompatível com a exposição prolongada à luz. (14)

### **Manejo clínico**

Atualmente, o manejo clínico para os pacientes com ACL ou distrofias retinianas precoces severas ainda é baseado no tratamento sintomático e de suporte, além da resolução e prevenção de possíveis complicações (catarata, edema macular cistóide e ceratocone), além da recomendação de uma alimentação saudável com uma dieta rica em frutas e vegetais. (15) A luz UV é comprovadamente nociva à retina podendo causar stress oxidativo, para tanto a proteção UV é bastante recomendada. (16)

### **Terapia Gênica**

A terapia gênica consiste na introdução de material genético em uma célula alvo, com o objetivo de alterar o produto genético das células e, logo, o seu funcionamento. As terapias gênicas visam tratar ou interromper a progressão de doenças hereditárias, ou seja, de causa genética. (17) Esse tratamento está sendo utilizado em diversos tecidos e já apresenta alguns casos de sucessos. No caso do tratamento de retina existem alguns fatores que aumentam a probabilidade de sucesso:

A estrutura da retina ser feita por camadas de tecido epitelial que facilitam a administração do vetor de DNA por meio da injeção e inserção.

O ambiente intracelular da retina é acessado facilmente Via Pars Plana, o que é bem diferente de outros órgãos internos, em que seu acesso é mais complexo e dificulta a possibilidade de terapias genéticas em outros tecidos.

A quantidade do tecido da retina também é bem menor em comparação a outros tecidos, contribuindo para que a terapia seja dirigida de forma eficaz durante a inserção de DNA.

A Barreira Hemato-Retiniana promove um isolamento intraocular do sistema imune, o que reduz a chance de uma resposta imune grave ao tratamento.

O acompanhamento da eficácia do tratamento genético é relativamente mais fácil pela avaliação da acuidade visual, eletrorretinograma e pela Tomografia de coerência óptica. (15)

Para a terapia gênica em degenerações retinianas é desejável que o gene inserido se expresse por um longo tempo e tenha regulações apropriadas. Existem muitas degenerações retinianas monogênicas e algumas dessas doenças são candidatas à terapia gênica, pois, até o momento, ainda não há outro tratamento.

Há duas principais estratégias de tratamento para degenerações retinianas em fase de experimentação: injeção intraocular de fatores de crescimento e restauração da função por transferência de genes à células

O gene terapêutico pode ser introduzido num indivíduo de duas formas: in vivo ou ex vivo. Na técnica in vivo a introdução do gene ocorre diretamente no organismo, enquanto na técnica ex vivo, as células são retiradas do indivíduo, modificadas geneticamente e depois reintroduzidas.

A introdução de genes na retina pode ser realizada por várias vias, tais como: injeção intravítrea, sub-retiniana e intracameral. Injeção intravítrea é um método fácil e relativamente seguro, mas há complicações como hemorragia vítrea, descolamento de retina e endoftalmite. Têm sido mais utilizadas para transfectar células ganglionares. Injeção sub-retiniana, com ou sem vitrectomia, que produz um desprendimento local e transitório da retina tem sido o método de escolha para acessar a camada de fotorreceptores e epitélio pigmentado da

retina (EPR). Injeção intracameral é mais utilizada para células do segmento anterior do olho (endotélio corneano, epitélio pigmentado da íris, corpo ciliar) (18).

A Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) é a única droga que foi aprovada para o tratamento de ACL, especialmente os casos de REP65 bialélico. Ademais, ensaios clínicos vêm sendo realizados com enfoque para outros genes como GUCY2D e CEP290. (19)

### **Vetores Virais**

Para que os genes sejam corrigidos é necessário que exista um agente intermediário que entre na célula e faça a substituição do trecho do gene mutado pelo de interesse ou faça inserção de um novo trecho saudável. Atualmente, para terapias genéticas em Amaurose congênita de Leber, são utilizadas principalmente os vetores virais que podem ser da classe dos Adenovírus (AV), Lentivirus que faz parte da família dos Retrovírus e os Adenoassociados (AAV) que vem demonstrando serem os mais seguros para prática de terapias genéticas. (20)

### **Acuidade visual**

Acuidade visual por definição, é o inverso do ângulo visual limiar em minutos de arco ( $\alpha$ ). Limiar é um termo usado em vários campos do conhecimento, muito comum em estudos psicofísicos, para denotar a menor quantidade de estímulo capaz de gerar uma resposta. No caso da acuidade visual, o limiar é o menor ângulo que permite a discriminação de dois pontos como separados. Arbitrariamente, o ângulo visual de 1' (lê-se um minuto de arco) foi determinado como acuidade visual padrão. Todavia, apesar desse ângulo visual aproximar-se mediado limiar de pessoas saudáveis com aproximadamente 60 anos de idade, ele não é o menor ângulo de resolução do olho humano, que é estimado teoricamente em 0,75' para pupila de 4 mm de diâmetro. (21)

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 Desenho de estudo**

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura.

### **5.2 Pergunta de investigação**

Existe benefício de terapias genéticas para amaurose congênita de Leber?

### **5.3 Estratégia de busca**

A estratégia de busca foi feita em bases de dados/bibliotecas virtuais/portais e buscadores acadêmicos do National Library of Medicine (pubmed/Medline), referente a publicações de estudos clínicos que estejam disponibilizados gratuitamente, em qualquer período de tempo, utilizando os seguintes a combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e contrações de descritores, correspondentes: “*Leber congenital amaurosis*”, “*gene therapy*”,. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura. A revisão sistemática não se restringiu a publicações em inglês, pois também foram incluídos estudos escritos em português. Foi utilizado o protocolo PRISMA (22) como guia para a revisão sistemática.

### **5.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos ensaios clínicos publicados em qualquer período, em inglês ou português, de acordo com os seguintes critérios:

1. Estudos que incluam pacientes com ACL comprovadamente ou mutações no gene RPE65.
2. Estudos que apresentem um ou mais dos parâmetros de análise presentes nos objetivos.

Critérios de exclusão:

1. Estudos que mais de uma dose da terapia foi aplicada em momentos diferentes durante o segmento.



2. Estudos que foram corrigidos.

### **5.5 Identificação e seleção dos estudos**

Os trabalhos foram identificados pelo autor, que avaliou seus títulos e resumos, triando-os conforme os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos com resumo insuficiente para avaliação, não excluídos pelo título, foram também triados para leitura do texto completo. A busca manual seguiu o mesmo princípio de seleção.

### **5.6 Extração de dados**

Foram coletados os seguintes dados dos artigos selecionados: título; autor(es); ano de publicação; NCT, país de origem; idioma; objetivo(s); desenho de estudo; método; período de realização; tamanho da amostra; idade dos participantes; sexo dos participantes; Acuidade Visual: LogMar; ETDRS; Limiar de sensibilidade à luz de campo completo (FST), campo visual, adaptação ao escuro, cinética de campo visual, reflexo pupilar, fixação visual, percepção de cores.

Os artigos de estudos clínicos não randomizados foram avaliados pela escala de Downs & Black que dispõe de um questionário com 27 itens, sendo cada questão pontuada com 0 ou 1, com exceção da questão 5 que pode gerar 2 pontos, totalizando uma pontuação máxima de 28 pontos. Têm 5 vertentes: a forma de reportar os resultados sem viés, a validade externa, os vieses, os fatores de confusão e a potência do estudo. (23) Essa escala é considerada “metodologicamente forte”, pois permite avaliar a credibilidade de uma quantidade maior de tipos de estudo. Apresenta como vantagem a possibilidade de destacar as forças e fraquezas dos estudos em avaliação (24). Os trabalhos com escore igual ou superior a 80% da pontuação máxima foram considerados metodologicamente fortes, escores entre 60 e 80%, como moderados e aqueles inferiores a 60% foram considerados metodologicamente insatisfatórios. Todos os artigos foram incluídos pela baixa amostragem de estudos sobre o tema e para tanto não foi estabelecido uma pontuação mínima para inclusão nesse trabalho. O detalhamento da escala Downs & Black está disponível no Anexo A.

## 5.7 Plano de análise dos dados

Os dados extraídos dos artigos serão apresentados em forma de tabela.

## 5.8 Aspectos Éticos

O estudo não necessitou de submissão ao CEP pois se trata de uma revisão sistemática.

## 6 RESULTADOS

Aplicando-se a combinação e contração de descritores do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), correspondentes a “Leber congenital amaurosis” e “gene therapy”, obtiveram-se nas bases de dados: PubMed, o total de 504 artigos. O procedimento de escolha dos estudos está detalhado na Figura 1. A partir dos 3 artigos selecionados realizou-se a busca manual nas referências em que 1 artigo disponível foi elegível para a presente revisão sistemática.

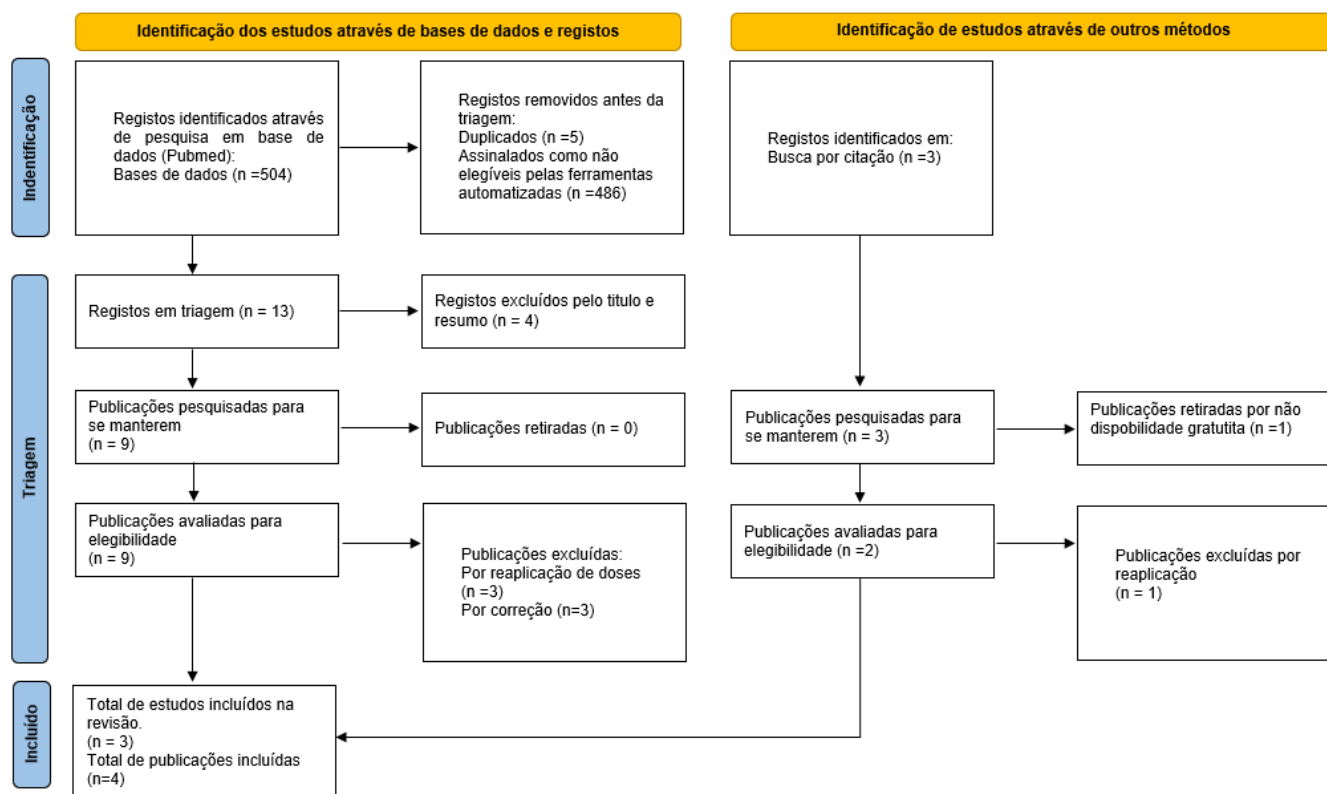


Figura 1. Fluxograma do procedimento de escolha dos estudos

Os artigos selecionados são todos estudos clínicos não randomizados. As características gerais estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.

Autor, ano	País de origem	Desenho do estudo	População	Titulação(vg)* por volume de injeção.	Diferença Acuidade Visual**
Bainbridge et al., 2008	Reino Unido	Ensaio clínico fase 1-2, aberto, não randomizado	3	$1.0 \times 10^{11}$ vg em volume de 1 mL	-0,02 LogMAR
Jacobson et al., 2012	Estados Unidos	Ensaio clínico fase 1, aberto, não randomizado	15	Entre $5.96 \times 10^{10}$ e $17.88 \times 10^{10}$ vg; em volume entre 150 $\mu$ L e 450 $\mu$ L	-0.07 logMAR
Weleber et al., 2016	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto, não randomizado	12	Entre $1.0 \times 10^8$ e $5.0 \times 10^8$ vg	-0.03*** logMAR
Weleber et al., 2016	França	Ensaio clínico aberto, não randomizado	9	Entre $1.22 \times 10^{10}$ e $4.8 \times 10^{10}$ vg; em volume of 200 $\mu$ L e 800 $\mu$ L	-0.09*** logMAR

\*vg= vetor genômico

\*\*Medida a partir da diferença da acuidade visual média pós-tratamento menos inicial média dos olhos intervenção e olhos controle medidos pelo logaritmo do ângulo mínimo de resolução(logMAR) sendo que LogMAR 0.0 = 20/20 na tabela de Snellen.

\*\*\* Medido a partir da conversão dos resultados medidos por ETDRS convertidos para o resultado em Logmar pela fórmula de conversão “LogMAR = -0,02 \* etdrs + 1,7(23), cálculo de conversão disponível em Apêndice A.

Na presente revisão sistemática, as amostras somadas dos quatro estudos resultaram no n total 28 pacientes, totalizando 56 olhos analisados. Com a perda de 1 paciente e 2 olhos analisados no artigo de Le Meur et al, 2018 por não ter apresentado dados suficientes para análise da AV.

A diferença entre acuidade visual inicial e final média entre os olhos intervenção e controle foi de -0,05 logMAR o que representa um ganho pouco representativo da AV. Além disso, outros aspectos da função visão também apresentaram algum nível de melhora e de forma heterogênea: campo visual, adaptação ao escuro, Limiar de sensibilidade à luz de campo completo a luz azul e vermelha, cinética de campo visual, reflexo pupilar, fixação visual, percepção de cores, redução da fadiga visual.

Brainbdge et al, 2008 foi um ensaio clínico aberto não randomizado com o objetivo de analisar a eficácia e segurança da administração do vetor viral (rAAV 2/2. hRPE65p.hRPE65) em três doses diferentes em pacientes de 3 pacientes entre 17 e 23 anos que sempre tiveram uma visão baixa a exposição de pouca luz, mas ainda tinham uma acuidade visual residual sob a exposição de luz. Apresentou pontos de checagem a cada 2 meses que permitiu analisar melhoras e pioras na AV a curto prazo de uma forma mais integral do que os outros artigos que não forneceram dados de pontos de checagem intermediários. Além da AV foram avaliados outros parâmetros visuais como sensibilidade ao contraste, percepção de cores, eletrorretinografia, campo visual por microperimetria, adaptação ao escuro. Entretanto, apenas um paciente demonstrou melhora significativa no campo visual e na adaptação ao escuro, todos os outros parâmetros ou se mantiveram estáveis ou sofreram uma leve queda. Foi o primeiro ensaio clínico em humanos a ser feito e serviu de base para os próximos ensaios clínicos.

Acuidade visual por Logmar – Bainbridge et al., 2008

Paciente	D0C	DFC	D0I	DFI
1	0,88	0,78	1,16	0,86
2	1,62	1,68	1,52	1,52
3	0,65	0,44	0,76	0,76
Diferença MDFC e MD0C	Diferença MDFI e MD0I		Diferença da média de DFm e D0m controle e intervenção final	
-0,08	-0,1		-0,02	

D0 representa a acuidade visual basal pré-tratamento.

DF representa a acuidade visual no último dia de medição disponível para aquele paciente.

C representa o olho do grupo controle

I representa o olho do grupo intervenção

M representa a média dos valores entre todos os pacientes

Jacobson et al 2012, trouxe os resultados da fase I de um estudo clínico aberto não randomizado que tem previsão para ter os resultados apenas em 2026, esse tem com o objetivo de avaliar a segurança ocular e sistêmica do tratamento, foi analisado também se existe melhora da função visual e se existe relação entre dose e efeito. Para tanto, os pacientes foram separados em 5 grupos onde receberam doses diferentes com uma ou mais aplicações na mesma cirurgia para aplicação da terapia, onde alguns pacientes também receberam uma injeção subfoveal além da subretiniana padrão. Nesse estudo, participaram 15 pacientes entre 11 e 35 anos portadores da mutação no RPE65. Esses pacientes foram acompanhados por um período entre 1 e 36 meses, mas sem apresentar valores intermediários para análise. Para avaliar a função visual eles mediram a AV, campo visual, adaptação ao escuro, pupilometria/reflexo pupilar direto, Limiar de sensibilidade à luz de campo completo e um teste de mobilidade. Os resultados do estudo mostraram que não houve correlação da idade com melhora da função visual, mas melhorou em todos os pacientes em diferentes níveis e que não houve nenhum evento adverso considerável. Houve uma melhora considerável no Limiar de sensibilidade à luz de campo completo

a luz azul e vermelha nos olhos tratados em comparação ao controle, a sensibilidade do reflexo pupilar também aumentou significativamente nos olhos controles.

Acuidade visual por Logmar – Jacobson et al., 2012

Paciente*	D0C	DFC	D0I	DFI
N	0,96	0,91	1,09	0,97
Diferença MDFC e MD0C	Diferença MDFI e MD0I		Diferença da média de DFm e D0m controle e intervenção final	
-0,05	-0,12		-0,07	

\*Nesse estudo, os valores disponíveis já foram a média de todos os pacientes.

D0 representa a acuidade visual basal pré-tratamento.

DF representa a acuidade visual no último dia de medição disponível para aquele paciente.

C representa o olho do grupo controle

I representa o olho do grupo intervenção

M representa a média dos valores entre todos os pacientes

Weleber et al, 2016 trouxe os resultados de um estudo clínico não randomizado fase 1/2 e teve como objetivo avaliar a segurança do rAAV2-CB-hRPE65 em 12 adultos e crianças com degeneração na retina por conta da mutação no RPE65 e avaliar se existia melhora na função visual pela medição da acuidade visual pelo BCVA, campo visual estático de visão central a 30°, campo visual total, perimetria cinética de campo visual e foi feito um questionário acerca de qualidade de vida e analisado a diferença com análises intermediárias até o último ponto de verificação com 2 anos após intervenção. Assim, os pacientes foram separados em dois grupos em que cada um recebeu uma dose diferente do vetor que foi administrado por injeção subretinal. Teve como resultado que 5 pacientes não tiveram alteração final da acuidade visual, 5 pacientes que tiveram melhora na acuidade visual e 1 paciente com piora da AV, 6 pacientes com melhora do campo visual estático de visão central a 30°, 5 pacientes com campo visual total, 3 pacientes com melhora da cinética de campo visual e 2 com piora nessa avaliação. Nesse estudo os pacientes que foram mais beneficiados da terapia e maior ganho da função visual foram os pacientes mais jovens e com melhor função visual residual, mesmo assim os pacientes dentro desse grupo que receberam uma dose maior da terapia não tiveram uma melhora proporcional diferente dos que receberam uma dose menor. Outro ponto a se abordar é que 5 pacientes do estudo tiveram uma melhor acuidade visual em pontos de checagem intermediários mesmo entre os pacientes que tiveram piora da acuidade visual final ou que se mantiveram em mesmo patamar no final do estudo.

Acuidade visual por Logmar\* – Weleber et al., 2016

Paciente	D0C	DFC	D0I	DFI
301	1,6	1,6	1,7	1,7
201	1,23	1,26	1,29	1,24
303	1,57	1,57	1,65	1,65
202	0,63	0,64	0,9	0,78
203	0,43	0,32	0,55	0,3
204	0,55	0,48	0,74	0,58
205	1,04	1,04	1,08	1,22
206	1,7	1,7	1,7	1,7
207	1,61	1,61	1,68	1,68
208	1,1	1,38	1,19	1,68
209	1,7	1,7	1,7	1,7
210	0,41	0,34	0,46	0,18
Diferença MDFC e MD0C	Diferença MDFI e MD0I		Diferença da média de DFm e D0m controle e intervenção final	
0,01	-0,02		-0,03	

\* Cálculo de conversão da escala ETDRS para Logmar disponível em Apêndice A.

D0 representa a acuidade visual basal pré-tratamento.

DF representa a acuidade visual no último dia de medição disponível para aquele paciente.

C representa o olho do grupo controle

I representa o olho do grupo intervenção

M representa a média dos valores entre todos os pacientes



Le meur et al, 2018 foi um estudo clínico aberto não randomizado fase 1/2 com intuito de avaliar a segurança e a eficácia da injeção unilateral do AAV sorotipo 2 e 4 do vetor RPE65-RPE65 em pacientes com ACL por deficiência do gene RPE65 com avaliação da função visual e segurança imunológica 1 ano após aplicação da terapia. Nesse estudo, os 9 pacientes, entre 9 e 42 anos, foram separados em 3 grupos em que cada um recebeu uma dose diferente da terapia e com mais de uma aplicação durante a cirurgia subretinal. Como parâmetro de análise da função visual foram testados ERG, questionário sobre qualidade de vida, acuidade visual para perto e longe, percepção de cores, pupilometria, microperimetria e adaptação ao escuro. Como resultados tiveram 3 pacientes que melhoraram a fixação visual, 1 paciente apresentou melhora da percepção de cores, 1 relatou melhora da fadiga visual.

Acuidade visual por Logmar\* – Le meur et al, 2018

Paciente	D0C	DFC	D0I	DFI
BJ03	1,5	1,24	1,58	1,5
MM04	1,08	1,22	1,54	1,46
MR05	0,84	0,88	1,08	1,04
HM06	0,96	0,92	1,08	0,84
HT07	1,3	1,64	1,56	1,36
AM08	0,38	0,36	0,58	0,56
HM09	0,56	0,52	0,62	0,7
LC10	0,4	1,03	0,52	0,58
Diferença MDFC e MD0C	Diferença MDFI e MD0I		Diferença da média de DFm e D0m controle e intervenção final	
0,03	-0,06		-0,09	

\* Cálculo de conversão da escala ETDRS para Logmar disponível em Apêndice A.

D0 representa a acuidade visual basal pré-tratamento.

DF representa a acuidade visual no último dia de medição disponível para aquele paciente.

C representa o olho do grupo controle

I representa o olho do grupo intervenção

M representa a média dos valores entre todos os pacientes

## 6.1 Análise qualitativa dos artigos

Na tabela 2, apresenta-se a análise qualitativa dos estudos clínicos não randomizados utilizados na revisão sistemática.

Tabela 2 – Resultado da análise qualitativa pelo checklist Downs & Black.

Autor, ano	REPORTING	Validade Externa	Validade Interna: Viés	Viés de seleção	Poder*	Total
Bainbridge et al., 2008	8	1	4	2	x	15
Jacobson et al., 2012	8	1	4	2	x	15
Weleber et al., 2016	7	1	2	2	x	12
Le Meur et al., 2018	8	1	4	2	x	15

\* Não foi possível fazer a análise estatística do valor de P.

A média dos resultados apresentados foram 14,75 pontos para o checklist Downs & Black o que corresponde a uma pontuação aproximada de 43% o que classifica todos os artigos utilizados como metodologicamente insatisfatório com escore inferior à 60%. Essa pontuação já era esperada pela incapacidade de cegamento, randomização e todos os fatores limitantes por se tratar de uma doença rara e um tratamento sem tantas experimentações descritas na literatura.

Entretanto, os estudos poderiam ter disponibilizados de forma mais clara os resultados individuais de cada paciente ao invés de análise de múltiplos subgrupos como foi feito parte dos estudos.

## 7 DISCUSSÃO

Pela análise dos resultados estatísticos dos artigos, conseguimos chegar à conclusão que existe um benefício positivo da terapia para a acuidade visual de uma forma geral na maioria dos artigos. Por outro lado, outros aspectos de melhoria da função visual também foram observados mesmo que de forma esporádica e sem tantos indícios de ter sido efeito primário da terapia.

Além disso, por conta da raridade da doença e a pouca testagem dessa terapia é esperado que não haja uniformidade nos parâmetros de análise dos estudos.

E existe uma série de limitações que influenciam essa desuniformidade de comparação que pode ou não estar sub/hiper estimando o resultado dos artigos analisados.

### **Limitações:**

As doses administradas nos pacientes não eram uniformes para efeito de comparação de dose, utilizando até mesmo várias aplicações na mesma cirurgia.

Os pontos de checagem de acuidade visual nos artigos eram diferentes, com pacientes sendo comparados entre si com uma diferença de 6 meses a 2 anos e 6 meses de diferença entre o último ponto de checagem e o “dia 0”.

O fator de melhora foi avaliado pela acuidade visual que sofre influência dos dois olhos e a terapia só foi aplicada em um olho, mas sofre influência do olho controle.

Pacientes que tiveram muitos benefícios foram compensados com pacientes que não tiveram alteração no quadro visual ou piora, o que influenciou diretamente no resultado médio final.

Não foi feita a avaliação de todos os parâmetros de função visual em todos os pacientes.

Apesar desses fatores, é necessário salientar que cerca de 9 pacientes obtiveram a melhor AV em pontos de checagem intermediários dos estudos que ofereciam dados intermediários sobre a função visual (Bainbridge, Weleber, Guylène Le Meur), mesmo nos pacientes em que o resultado no último ponto de

checagem não houve alteração ou resultou em declínio da função visual em comparação com acuidade visual pré-tratamento.

A ACL é uma das principais causas de perda visual em crianças e adultos, mesmo assim ainda não existe um tratamento eficaz que consiga recuperar ou retardar os efeitos dessa doença. Nesse contexto, as terapias gênicas representam uma esperança de mudança de paradigma para muitas pessoas, mesmo que seu custo seja extremamente elevado para a população média brasileira, a única disponível e autorizada pela Anvisa atinge o valor máximo de R\$ 1.930.768,81 (a aprovado na 6ª Reunião Extraordinária da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ocorrida em 4/12/2020). (25)

E o resultado desse estudo indica que a terapia ainda não atingiu o benefício esperado ou seu potencial máximo por uma série de fatores já citados. Dessa forma, precisamos levar em conta que os efeitos da terapia genética são complexos e pode sofrer influência de condições multifatoriais e que para essa doença específica talvez uma associação de agentes neuroprotetivos, antiapoptóticos e antioxidantes podem aumentar a sobrevivência dos fotorreceptores e desacelerar a destruição progressiva dessas células. Assim, conseguindo sustentar essa melhora de forma prolongada para potencializar os efeitos da terapia genética e proporcionar uma melhor visão aos portadores da ACL.

O resultado desse estudo segue a tendência de outras revisões sistemáticas de mesmo tema em que a conclusão geral consiste que existe um benefício sem tanta significância estatística para AV associado a outras melhorias da função visual que estão atreladas ao quadro clínico inicial de cada paciente.

Nesse contexto, cerca de 29 estudos clínicos ao redor do mundo continuam a estudar e analisar novas possibilidades terapêuticas para doença (26). Alguns ensaios clínicos já estão analisando a readministração da terapia genética durante o seguimento, o que pode ser uma estratégia interessante para manutenção da melhora da AV. (27) Novas abordagens como transplante do epitélio pigmentar da retina já estão sendo analisadas (28). Outro parâmetro a se investigar é o perfil de paciente que melhor pode se beneficiar, seja pelo estudo do tipo específico de ACL ou o número de fotorreceptores preservados

do paciente para que todos esses fatores combinados maximizem o benefício do tratamento.

## **8 CONCLUSÃO**

Com base nesses resultados podemos concluir que a diferença média na acuidade visual entre o grupo intervenção e grupo controle após o último ponto de verificação dos estudos foi de  $-0,05$  logMAR o que representa uma melhora pouco significativa da acuidade visual. Dessa forma, a partir desse resultado não podemos assegurar que a terapia consegue melhorar a acuidade visual suficientemente para equiparar a acuidade visual de um paciente com ACL a uma pessoa portadora de visão normal. Apesar disso, outros parâmetros de melhora da função visual foram notados como melhora do campo visual, adaptação ao escuro, limiar de sensibilidade à luz de campo completo a luz azul e vermelha, cinética de campo visual, reflexo pupilar, fixação visual, percepção de cores, redução da fadiga visual, fatores que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Portanto, podemos afirmar que existe benefício no uso da terapia genética mesmo que esse não seja capaz de corrigir completamente a degeneração característica da doença, mas o efeito a longo prazo da terapia ainda é incerto e novos estudos com seguimentos maiores são necessários.

Ademais, é digno de nota que todos os estudos avaliaram de alguma forma a segurança imunológica do tratamento e todos asseguram a segurança do tratamento.

## 9 REFERENCIAS

- 1) Li L, Xiao X, Li S, Jiao X, Hejtmancik JF, Zhang Q. Lack of phenotypic effect of triallelic variation in SPATA7 in a family with Leber congenital amaurosis resulting from CRB1 mutations. *Molecular vision* [Internet]. 2011 [cited 2023 May 9];17:3326–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3247167/>
- 2) Porto F, Jones E, Branch J, Soens Z, Maia I, Sena I, et al. Molecular Screening of 43 Brazilian Families Diagnosed with Leber Congenital Amaurosis or Early-Onset Severe Retinal Dystrophy. *Genes* [Internet]. 2017 Nov 29 [cited 2022 Nov 7];8(12):355. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748673/>
- 3) Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2017 Jul 8 [cited 2022 Nov 7];101(9):1147–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574398/>
- 4) Primeira cirurgia de Terapia Gênica com Luxturna® é realizada no Brasil — Retina Brasil [Internet]. *Retina Brasil*. 2021 [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://retinabrasil.org.br/primeira-cirurgia-de-terapia-genica-com-luxturna-e-realizada-no-brasil/>
- 5) Hamel. Molecular cloning and expression of RPE65, a novel retinal pigment epithelium-specific microsomal protein that is post-transcriptionally regulated in vitro. *The Journal of biological chemistry* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 7];268(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8340400/>
- 6) Huang C-H, Yang C-M, Yang C-H, Hou Y-C, Chen T-C. Leber's Congenital Amaurosis: Current Concepts of Genotype-Phenotype Correlations. *Genes* [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2022 Nov 7];12(8):1261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392113/>
- 7) Motta FL, Martin RP, Filippelli-Silva R, Salles MV, Sallum JMF. Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. *Scientific Reports* [Internet]. 2018 Oct 29 [cited 2022 Nov 7];8(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206004/>
- 8) Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2022 Nov 7];106(4):445–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961750/>
- 9) BERNE e LEVY – Fisiologia - Tradução da 7ª Edição. Editores Bruce M. Koeppen e Bruce A. Stanton. Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 2018.

- 10) Chiu WB, Lin TY, Chang YC, Mulyadi A, Lin SC, Ma C, et al. An Update on Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophy: Experience in Leber Congenital Amaurosis Clinical Trials. 2021 Apr 26 [cited 2023 May 26];22(9):4534–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8123696/#B41-ijms-22-04534>
- 11) Redmond. TM, Yu S, Lee E, Bok D, Hamasaki D, Chen N, et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. Nature Genetics [Internet]. 1998 Dec [cited 2022 Nov 7];20(4):344–51. Available from: [https://www.nature.com/articles/ng1298\\_344](https://www.nature.com/articles/ng1298_344)
- 12) Padhy SK, Takkar B, Narayanan R, Venkatesh P, Jalali S. Voretigene Neparvovec and Gene Therapy for Leber’s Congenital Amaurosis: Review of Evidence to Date. The Application of Clinical Genetics [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Nov 7];Volume 13:179–208. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7701157/>
- 13) van de Pavert SA, Kantardzhieva A, Malysheva A, Meuleman J, Versteeg I, Levelt C, et al. Crumbs homologue 1 is required for maintenance of photoreceptor cell polarization and adhesion during light exposure. Journal of Cell Science [Internet]. 2004 Aug 15 [cited 2022 Nov 7];117(18):4169–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15316081/>
- 14) Wimberg H, Lev D, Yosovich K, Namburi P, Banin E, Sharon D, et al. Photoreceptor Guanylate Cyclase (GUCY2D) Mutations Cause Retinal Dystrophies by Severe Malfunction of Ca<sup>2+</sup>-Dependent Cyclic GMP Synthesis. Frontiers in Molecular Neuroscience [Internet]. 2018 Sep 25 [cited 2022 Nov 7];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319355/>
- 15) Leber’s congenital amaurosis and the role of gene therapy in congenital retinal disorders. International Journal of Ophthalmology [Internet]. 2017 Mar 18 [cited 2022 Nov 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360787/>
- 16) Vaz VVA, Jardim da Silva L, Geihs MA, Maciel FE, Nery LEM, Vargas MA. Single and repeated low-dose UVB radiation exposures affect the visual system. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology [Internet]. 2020 Aug [cited 2022 Nov 7];209:111941. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629396/>
- 17) O que é terapia gênica? — Retina Brasil [Internet]. Retina Brasil. 2021 [cited 2022 Nov 10]. Available from:
- 18) Côco M, Sang Won Han, Maria J. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. Arquivos Brasileiros De Oftalmologia [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2023 Sep 5];72(4):560–6. Available from: <https://www.scielo.br/ij/abo/a/v5WCQB76sZ9gGbCD4yx8t7J/?lang=pt>



- 19) Battu R, Ratra D, Gopal L. Newer therapeutic options for inherited retinal diseases: Gene and cell replacement therapy. *Indian Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 10];70(7):2316. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9426045/>
- 20) de B, França S, do V, Carlos A, Silva. Vetores virais para uso em terapia gênica. 2018 Jun 1 [cited 2023 May 25];9(2). Available from: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232018000200008#B9](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232018000200008#B9)
- 21) Messias A, Jorge R, Augusto A. Tabelas para medir acuidade visual com escala logarítmica: porque usar e como construir. *Arquivos Brasileiros De Oftalmologia* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2023 Sep 5];73(1):96–100. Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/PCwHtPqzJM7Pm4DkxHQqBNk/?lang=pt#>
- 22) Taís Freire Galvão, Thais, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Sep 26];24(2):335–42. Available from: <https://www.scielo.br/j/ress/a/TL99XM6YPx3Z4rxn5WmCNCf/?lang=pt#>
- 23) Beck RW, Moke P, Turpin A, Kraker RT. A computerized method of visual acuity testing: Adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy... [Internet]. ResearchGate. Elsevier BV; 2003 [cited 2023 Sep 26]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/258819613\\_A\\_computerized\\_method\\_of\\_visual\\_acuity\\_testing\\_Adaptation\\_of\\_the\\_early\\_treatment\\_of\\_diabetic\\_retinopathy\\_study\\_testing\\_protocol](https://www.researchgate.net/publication/258819613_A_computerized_method_of_visual_acuity_testing_Adaptation_of_the_early_treatment_of_diabetic_retinopathy_study_testing_protocol)
- 24) Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2023 Sep 26];52(6):377–84. Available from: <https://jech.bmj.com/content/52/6/377>
- 25) Precificação dos medicamentos Luxturna e Zolgensma: entenda [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2020 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/precificacao-dos-medicamentos-luxturna-e-zolgensma-entenda>
- 26) Clinicaltrials.gov. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Leber%20Congenital%20Amaurosis&term=Therapy>
- 27) Russell SR, Drack AV, Cideciyan AV, Jacobson SG, Leroy BP, Caroline Van Cauwenbergh, et al. Intravitreal antisense oligonucleotide sepfarsen in Leber congenital amaurosis type 10: a phase 1b/2 trial. *Nature Medicine* [Internet]. 2022 Apr 4 [cited 2023 Sep 26];28(5):1014–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9117145/>

- 28) Clinicaltrials.gov. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03566147?cond=Leber%20Congenital%20Amaurosis&term=Therapy&rank=9&tab=results#publications>
- 29) Bainbridge JWB, Smith AK, Barker SE, Robbie SJ, Henderson R, Balaggan KS, et al. Effect of Gene Therapy on Visual Function in Leber's Congenital Amaurosis. 2008 May 22 [cited 2023 May 28];358(21):2231–9. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0802268?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0802268?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov)
- 30) Jacobson SG, Cideciyan AV, R. Ratnakaram, Héon E, Schwartz SB, Roman AJ, et al. Gene Therapy for Leber Congenital Amaurosis Caused by RPE65 Mutations. 2012 Jan 9 [cited 2023 May 28];130(1):9–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600816/>
- 31) Weleber RG, Pennesi ME, Wilson D, Kaushal S, Erker LR, Jensen L, et al. Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy. 2016 Jul 1 [cited 2023 May 28];123(7):1606–20. Available from: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(16\)00339-0/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(16)00339-0/fulltext)
- 32) Guylène Le Meur, Lebranchu P, Billaud F, Oumeya Adjali, Schmitt S, Stéphane Bézieau, et al. Safety and Long-Term Efficacy of AAV4 Gene Therapy in Patients with RPE65 Leber Congenital Amaurosis. 2018 Jan 3 [cited 2023 May 28];26(1):256–68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763029/>

## 10 Apêndice A – Conversão da escala de ETDRS para Logmar

3.Weleber et al, 2016		Acuidade visual por ETDRS			
paciente	DOC	DFC	DOI	DFI	
301		5	5	0	0
201		23,5	22	20,5	23
303		6,5	6,5	2,5	2,5
202		53,5	53	40	46
203		63,5	69	57,5	70
204		57,5	61	48	56
205		33	33	31	24
206		0	0	0	0
207		4,5	4,5	1	1
208		30	16	25,5	1
209		0	0	0	0
210		64,5	68	62	76

		Acuidade visual por Logmar			
	DOC	DFC	DOI	DFI	
301	1,6	1,6	1,7	1,7	
201	1,23	1,26	1,29	1,24	
303	1,57	1,57	1,65	1,65	
202	0,63	0,64	0,9	0,78	
203	0,43	0,32	0,55	0,3	
204	0,55	0,48	0,74	0,58	
205	1,04	1,04	1,08	1,22	
206	1,7	1,7	1,7	1,7	
207	1,61	1,61	1,68	1,68	
208	1,1	1,38	1,19	1,68	
209	1,7	1,7	1,7	1,7	
210	0,41	0,34	0,46	0,18	

## 11 Apêndice B – Extração do resultado de acuidade visual

Autor, ano	Diferença MDFC e MD0C	Diferença MDFI e MD0I	Resultado das diferenças entre MDFI e MD0I e Diferença MDFC e MD0C
1. Bainbridge et al, 2008	-0,08	-0,10	-0,02
2. Jacobson et al, 2012	-0,05	-0,12	-0,07
3. Weleber et al, 2016	0,01	-0,02	-0,03
4. Le Meur et al, 2018	0,03	-0,06	-0,09
Resultado final	-0,05		

## 12 Anexo A – Checklist Downs & Black detalhado

### REPORTING

1. *A hipótese/objetivo do estudo esta claramente descrita?*

Sim 1  
Não 0

2. *Os desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou na seção de métodos?*

Se os principais desfechos são mencionados pela primeira vez nos Resultados, a questão deve ser respondida como “não”.

Sim 1  
Não 0

3. *As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas?*

**No meu arquivo esta pergunta estava da seguinte forma:**

*Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?*

In cohort studies and trials, **inclusion and/or exclusion criteria** should be given. In case-control studies, a **case-definition and the source for controls** should be given.

*As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas?*

Em estudos de coorte e ensaios, os critérios de inclusão e/ou exclusão devem ser apresentados. Em estudos de caso-controle, a definição de caso e a fonte dos controles devem ser apresentadas.

Sim 1  
Não 0

4. *As intervenções de interesse estão claramente descritas?*

No meu arquivo esta pergunta estava da seguinte forma:

*Are the interventions of interest clearly described?*

Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.

*As intervenções de interesse estão claramente descritas?*

Tratamentos e placebos (quando pertinente) que serão comparados devem ser claramente descritos.

Sim 1  
Não 0

5. *A distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados esta claramente descrita? Uma lista dos principais fatores de confusão é apresentada.*

Sim 2  
Parcialmente 1  
Não 0

6. *Os principais achados do estudo são claramente descritos?*  
Simples dados do desfecho (incluindo denominadores e numeradores) devem ser apresentados para os principais achados de modo que o leitor possa checar as principais análises e conclusões. (Esta pergunta não cobre testes estatísticos, que devem ser considerados abaixo)  
Sim 1  
Não 0
7. *O estudo proporciona estimativas da variabilidade aleatória dos dados dos principais achados?*  
Em dados não normalmente distribuídos, o intervalo interquartil dos resultados deve ser apresentado. Em dados com distribuição normal o erro padrão, desvio padrão ou intervalo de confiança deve ser reportado. Se a distribuição dos dados não é apresentada, deve-se assumir que as estimativas usadas eram apropriadas e a questão deve ser respondida como "sim".  
Sim 1  
Não 0
8. *Todos os principais efeitos adversos que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados?*  
Esta deve ser respondida como "sim" se o estudo demonstra que houve uma tentativa abrangente de medir os efeitos adversos. (A lista de possíveis eventos adversos é apresentada).  
Sim 1  
Não 0
9. *As características dos participantes perdidos foram descritas?*  
Esta deve ser respondida como "sim" quando não houver perdas ou quando as perdas no follow-up forem tão pequenas que os achados não seriam afetados pela sua inclusão. Deve responder "não" quando o estudo não apresenta o número de pacientes perdidos no ~~follow-up~~.  
Sim 1  
Não 0
10. *Os intervalos de confiança de 95% e/ou valores de p foram relatados para os principais desfechos, exceto quando o valor p foi menor que 0,001?*  
Sim 1  
Não 0

## VALIDADE EXTERNA

Todos os critérios a seguir têm a intenção de abordar a representatividade dos achados do estudo e se eles podem ser generalizados para a população de onde derivaram os sujeitos do estudo.

*11. Os sujeitos chamados para participar do estudo foram representativos de toda a população de onde foram recrutados?*

O estudo deve identificar a origem da população dos pacientes e descrever como os pacientes foram selecionados. Os pacientes seriam representativos de uma população se fossem compostos por toda a população de origem, ou por uma amostra não selecionada de pacientes consecutivos, ou por uma amostra aleatória. Amostragem aleatória só é possível quando há uma lista com todos os membros da população. Quando um estudo não apresenta a proporção da população de origem da qual os pacientes derivam, a questão deve ser respondida como "incapaz de determinar".

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

*12. Os sujeitos que foram preparados para participar foram representativos da população inteira de onde foram recrutados?*

A proporção daqueles que concordaram deve ser apresentada. Validação de que a amostra era representativa deveria ser incluída, demonstrando que a distribuição dos principais fatores de confusão eram os mesmos da amostra do estudo e da população de origem

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

*13. A equipe, os lugares e as instalações onde os pacientes foram tratados, eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe?*

Para que se responda "sim" o estudo deve demonstrar que a intervenção era representativa da utilizada na população de origem. A resposta deve ser "não" se, por exemplo, a intervenção foi realizada em um centro especializado que não represente os hospitais onde a maioria da população de origem compareceria.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

## **VALIDADE INTERNA: VIES**

14. Houve tentativa de que os participantes fossem cegados em relação ao tipo de intervenção que receberam?

Nos estudos em que os pacientes não teriam nenhuma maneira de saber qual intervenção receberiam, a resposta é “sim”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

15. Houve tentativa de cegar os mensuradores dos desfechos a respeito da intervenção?

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

16. Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isto foi feito com clareza?

Qualquer análise que não tenha sido planejada no início do estudo deve ser claramente indicada. Se nenhuma análise retrospectiva de subgrupo não planejada foi relatada, responda que sim.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

17. Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes tempos de acompanhamento, ou nos estudos de caso-controle, o tempo que transcorre entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles?

Quando o *follow-up* for o mesmo para todos os pacientes do estudo a resposta deve ser “sim”. Se diferentes comprimentos de *follow-up* forem ajustados para, por exemplo, análise de sobrevivência, a resposta de *vê* ser “sim”. Estudos em que diferenças no *follow-up* são ignoradas a resposta deve ser “não”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

18. Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais desfechos foram apropriados?

As técnicas estatísticas utilizadas devem ser adequadas aos dados. Por exemplo, métodos não-paramétricos devem ser utilizados para amostras pequenas. Quando é realizada pouca análise estatística, mas não há nenhuma evidência de viés, a questão deve ser respondida sim. Se a distribuição dos dados (normal ou não) não é descrita deve considerar-se que as estimativas utilizadas foram adequadas ea questão deve ser respondida sim.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

19. A adesão das intervenções foi confiável?

Quando não houver adesão ao tratamento alocado ou houve contaminação de um grupo, a questão deve ser respondida com “nao”. Nos estudos onde o efeito de qualquer erro de classificação era susceptível de viés de associação para o nulo, a questão deve ser respondida “sim”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

20. As medidas dos principais desfechos foram acuradas (validas e confiáveis)?

Para estudos onde as medidas do desfecho estão claramente descritas, a pergunta deve ser respondida com um sim. Para estudos que referem a outro trabalho ou que demonstram que as medidas do desfecho são acuradas/precisas, a questão deve ser respondida como sim.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0



## VALIDADE INTERNA – CONFUNDIMENTO (VIÉS DE SELEÇÃO)

21. *Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaios e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados da mesma população?*

Por ex, pacientes para todos os grupos de comparação devem ser selecionados do mesmo hospital. A pergunta deve ser respondida “incapaz de determinar” para estudos de coorte e estudos caso-controle onde não há nenhuma informação sobre a origem dos pacientes incluídos no estudo.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

22. *Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaios e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados no mesmo período de tempo?*

Para estudos que não especificam o tempo em que os pacientes foram recrutados, a resposta deve ser “incapaz de determinar”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

23. *Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção?*

Estudos que indicam que os indivíduos foram randomizados a resposta deve ser “sim”, exceto quando este método de randomização não garantir a alocação aleatória. Por exemplo alocação alternativa seria “não”, porque não é previsível.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

24. *A intervenção randomizada foi oculta para os pacientes e para a equipe até que o recrutamento estivesse completo e irrevogável?*

Para todos os estudos não-randomizados a resposta deve ser não. Se o cegamento foi para os pacientes, mas não para a equipe, a resposta deve ser não.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

25. *Houve um ajuste adequado dos fatores de confusão nas análises a partir das quais os principais achados foram tirados?*

Esta pergunta deve ser respondida “não” para os ensaios se: as principais conclusões do estudo foram baseadas em análises do tratamento ao invés de intenção de tratamento, a distribuição de fatores de confusão conhecido em diferentes grupos de tratamento não foi descrito, ou a distribuição de fatores de confusão conhecidos diferiu entre os grupos de tratamento, mas não foi levado em consideração nas análises. Em estudos não randomizados, se o efeito dos principais fatores de confusão não foi investigado ou o fator de confusão foi demonstrado, mas nenhum ajuste foi feito na análise final, a questão deve ser respondida “não”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

26. *As perdas dos pacientes no andamento foram levadas em conta?*

Se o número de pacientes perdidos no andamento não é relatado, a questão deve ser respondida como “incapaz de determinar”. Se a proporção de perda no andamento foi pequena demais para afetar as principais conclusões, a questão deve ser respondida sim

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0