



Validade clínica dos desfechos funcionais na terapia optogenética para retinite pigmentosa avançada

Clinical Validity of Functional Outcomes in Optogenetic Therapy for Advanced Retinitis Pigmentosa

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.23302595>

Joyce Silva Alves

Médica

Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brazil

e-mail: joycetjjj@hotmail.com

- **Tipo de Estudo:** Revisão Integrativa da Literatura
- **Recebido:** 05/09/2026
- **Aceito:** 30/09/2026
- **Publicado:** 11/10/2026



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://lockss.org/) sistem.

RESUMO

A terapia optogenética representa uma estratégia experimental promissora, baseada na introdução de proteínas fotossensíveis em células retinianas remanescentes para possibilitar respostas à estimulação luminosa. Este estudo teve como objetivo analisar a validade clínica dos desfechos funcionais utilizados na avaliação da terapia optogenética em pacientes com retinite pigmentosa avançada. Foi realizada uma revisão de escopo da literatura, com busca em bases de dados científicas e seleção de cinco artigos entre 78 publicações analisadas. Os trabalhos selecionados abordaram os fundamentos terapêuticos da optogenética, os métodos de avaliação funcional, os resultados clínicos iniciais e os critérios utilizados para mensurar os benefícios das intervenções. Medidas como localização de objetos, discriminação visual, orientação espacial, mobilidade e qualidade de vida apresentam maior proximidade com as necessidades cotidianas dos pacientes, embora persistam limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica, ao número reduzido de participantes e à falta de padronização dos instrumentos. Conclui-se que a avaliação do potencial terapêutico da optogenética deve integrar medidas objetivas da função visual e desfechos funcionalmente relevantes, permitindo uma interpretação mais consistente dos benefícios clínicos.

Palavras-chave: *Retinite pigmentosa. Optogenética. Função visual. Desfechos clínicos. Restauração da visão.*



ABSTRACT

Optogenetic therapy represents a promising experimental strategy based on the introduction of light-sensitive proteins into surviving retinal cells to enable responses to light stimulation. This study aimed to analyze the clinical validity of functional outcomes used to evaluate optogenetic therapy in patients with advanced retinitis pigmentosa. A scoping review of the literature was conducted using scientific databases, and five articles were selected from 78 publications analyzed. The selected studies addressed the therapeutic principles of optogenetics, functional assessment methods, initial clinical findings, and criteria used to measure treatment benefits. Measures such as object localization, visual discrimination, spatial orientation, mobility, and quality of life are more closely related to patients' daily needs, although methodological heterogeneity, small sample sizes, and the lack of standardized assessment instruments remain important limitations. It is concluded that evaluating the therapeutic potential of optogenetics should integrate objective measures of visual function and clinically meaningful functional outcomes, allowing a more consistent interpretation of clinical benefits.

Keywords: Retinitis pigmentosa. Optogenetics. Visual function. Clinical outcomes. Vision restoration.

1. INTRODUÇÃO

A retinite pigmentosa compreende um grupo heterogêneo de doenças hereditárias da retina caracterizadas pela degeneração progressiva dos fotorreceptores, inicialmente dos bastonetes e, em muitos casos, posteriormente dos cones. A progressão da doença pode resultar em perda importante da visão periférica, comprometimento da visão central e, nos estágios avançados, cegueira funcional. Embora os avanços no diagnóstico molecular tenham ampliado a compreensão dos mecanismos envolvidos e permitido o desenvolvimento de terapias direcionadas a determinadas alterações genéticas, as opções terapêuticas permanecem limitadas para pacientes com perda extensa dos fotorreceptores (Verbakel *et al.*, 2018).

Nesse contexto, a optogenética surgiu como uma estratégia experimental para restaurar parcialmente a sensibilidade à luz em retinas nas quais os fotorreceptores foram severamente comprometidos. A abordagem consiste na introdução de genes que codificam proteínas fotossensíveis em células retinianas remanescentes, como células ganglionares ou bipolares, permitindo que essas células respondam diretamente à estimulação luminosa. Diferentemente das terapias gênicas destinadas a corrigir uma alteração molecular específica, determinadas estratégias optogenéticas procuram



contornar a perda dos fotorreceptores e, potencialmente, atender pacientes com diferentes causas genéticas de degeneração retiniana (Lindner *et al.*, 2022).

Os resultados clínicos iniciais dessa abordagem despertaram interesse pela possibilidade de recuperar aspectos da percepção visual em indivíduos com doença avançada. Entretanto, a demonstração de uma resposta à luz não equivale necessariamente à recuperação de uma visão funcional. A percepção de estímulos luminosos, a localização de objetos, o reconhecimento de formas, a orientação espacial e o desempenho em tarefas cotidianas representam dimensões distintas da função visual, que exigem métodos de avaliação específicos (Sahel *et al.*, 2021).

A avaliação dos resultados das terapias optogenéticas apresenta desafios metodológicos importantes. A raridade das condições tratadas, o número limitado de participantes, a heterogeneidade do comprometimento retiniano e as diferenças entre protocolos de estimulação e treinamento visual dificultam a comparação entre estudos. Além disso, os testes utilizados para demonstrar respostas visuais podem apresentar diferentes graus de relevância clínica, especialmente quando realizados em ambientes experimentais controlados. A interpretação dos resultados exige, portanto, distinguir mudanças mensuráveis em testes específicos de benefícios efetivamente percebidos pelos pacientes (Rosin, Banin, Sahel, 2024).

Outro aspecto relevante é a escolha dos desfechos utilizados nos estudos clínicos. A acuidade visual convencional pode não capturar adequadamente todas as mudanças decorrentes de intervenções destinadas a restaurar respostas luminosas em retinas gravemente degeneradas. Por outro lado, resultados favoráveis em tarefas experimentais não demonstram automaticamente melhora na autonomia, mobilidade ou qualidade de vida. A definição de medidas funcionais reprodutíveis, clinicamente significativas e comparáveis entre estudos constitui, assim, uma etapa fundamental para determinar o real potencial terapêutico da optogenética (Chung *et al.*, 2023).

Diante dessas questões, torna-se necessário examinar criticamente como a recuperação visual tem sido mensurada nos estudos clínicos sobre optogenética aplicada à retinite pigmentosa avançada. Esta revisão tem como objetivo analisar a validade clínica dos desfechos funcionais utilizados para avaliar essas intervenções, considerando a correspondência entre respostas à estimulação luminosa, desempenho em tarefas visuais, capacidade funcional e resultados relatados pelos pacientes. Busca-se também identificar limitações metodológicas e lacunas que possam orientar o desenvolvimento de futuros ensaios clínicos.



2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de escopo da literatura, com o objetivo de analisar a validade clínica dos desfechos funcionais utilizados na avaliação da terapia optogenética em pacientes com retinite pigmentosa avançada. A revisão foi orientada pelas recomendações metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI), considerando a natureza exploratória da pergunta de pesquisa.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, abrangendo publicações disponíveis até a data final da busca. Foram utilizados descritores e termos livres relacionados à retinite pigmentosa, optogenética e avaliação funcional da visão, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

A estratégia de busca aplicada ao PubMed foi: ("Retinitis Pigmentosa"[Mesh] OR "retinitis pigmentosa" OR "inherited retinal degeneration") AND ("Optogenetics"[Mesh] OR optogenetic* OR "light-sensitive protein*") AND ("Visual Acuity"[Mesh] OR "visual function" OR "functional vision" OR "light perception" OR "visual performance" OR mobility OR "quality of life" OR "patient-reported outcome*").

Foram considerados elegíveis estudos clínicos realizados em seres humanos com retinite pigmentosa avançada submetidos a intervenções optogenéticas, independentemente do vetor utilizado ou do tipo de célula retiniana alvo. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos de intervenção e relatos ou séries de casos que apresentassem resultados relacionados à função visual. Estudos experimentais em animais, pesquisas exclusivamente *in vitro*, intervenções genéticas não optogenéticas e publicações sem resultados clínicos pertinentes foram excluídos. Revisões da literatura foram utilizadas para contextualização e identificação de referências adicionais, mas não integraram a amostra principal de estudos.

A seleção dos artigos foi realizada mediante análise dos títulos e resumos, seguida da avaliação dos textos completos dos estudos potencialmente elegíveis. As publicações selecionadas foram submetidas à extração padronizada dos dados, incluindo autores, ano de publicação, país, delineamento, tamanho amostral, características dos participantes, intervenção realizada, duração do acompanhamento e desfechos visuais avaliados.

Os desfechos foram organizados em cinco categorias analíticas: percepção e detecção luminosa; acuidade visual e discriminação de estímulos; localização e reconhecimento de objetos; orientação espacial e mobilidade; e qualidade de vida e resultados relatados pelos pacientes. Também



foram considerados o uso de dispositivos de estimulação visual, a realização de treinamento específico, as condições de iluminação durante os testes, a existência de medidas comparativas e o tempo de acompanhamento.

A síntese dos resultados foi conduzida de forma descritiva e temática, buscando identificar quais medidas foram utilizadas, quais dimensões da função visual representaram e em que medida os resultados observados sugeriram benefícios funcionais relevantes para a vida cotidiana. As limitações metodológicas e as lacunas da literatura foram agrupadas considerando a padronização dos instrumentos, a comparabilidade entre estudos, a avaliação de atividades diárias e a durabilidade dos resultados.

Não foi realizada metanálise devido à heterogeneidade esperada entre os delineamentos, as intervenções e os instrumentos de avaliação empregados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos cinco artigos selecionados evidenciou que a terapia optogenética representa uma estratégia promissora para a recuperação parcial da função visual em pacientes com retinite pigmentosa avançada. Entretanto, a interpretação dos resultados clínicos depende da distinção entre a capacidade de detectar estímulos luminosos e a recuperação de habilidades visuais funcionalmente relevantes. Os trabalhos analisados abordaram diferentes dimensões dessa questão, incluindo os fundamentos terapêuticos da optogenética, os métodos de avaliação funcional, os resultados clínicos iniciais e os desafios relacionados à mensuração dos benefícios terapêuticos.

Vingolo *et al.* (2025) destacaram o potencial da optogenética como abordagem terapêutica para doenças oculares degenerativas, especialmente nos casos em que a perda progressiva dos fotorreceptores compromete gravemente a visão. A estratégia consiste em introduzir proteínas fotossensíveis em células retinianas sobreviventes, permitindo que respondam à luz mesmo após a degeneração dos fotorreceptores. Essa característica representa uma vantagem potencial em relação a intervenções dependentes da preservação de determinadas populações de fotorreceptores ou de mutações genéticas específicas. Entretanto, os autores ressaltaram desafios relacionados à entrega do material genético, à seleção das células-alvo e à reprodução dos mecanismos fisiológicos de processamento visual. Esses aspectos indicam que a ativação de células retinianas pela luz não garante, isoladamente, a reconstrução de uma experiência visual funcionalmente equivalente à visão fisiológica.



A importância dessa distinção torna-se mais evidente diante dos resultados clínicos descritos por Sahel *et al.* (2021), que relataram recuperação parcial da função visual em um paciente com retinite pigmentosa avançada submetido à terapia optogenética. O tratamento utilizou um vetor viral associado à expressão da proteína fotossensível ChrimsonR nas células ganglionares da retina, combinado ao uso de óculos capazes de detectar alterações na intensidade luminosa e projetar estímulos sobre a retina tratada. Durante as avaliações, o paciente conseguiu perceber, localizar, contar e tocar objetos utilizando o olho tratado e o dispositivo de estimulação. Registros eletroencefalográficos também demonstraram atividade relacionada aos objetos na região cortical visual. Em contrapartida, o paciente não conseguiu detectar visualmente os objetos antes da intervenção, com ou sem os óculos, nem após o tratamento quando o dispositivo não era utilizado.

Esses achados constituem evidência clínica relevante de que a estimulação optogenética pode produzir respostas visuais com significado funcional. A capacidade de localizar e interagir com objetos representa um desfecho potencialmente mais significativo do que a simples detecção luminosa, pois se aproxima de tarefas que podem contribuir para a autonomia do paciente. Contudo, a interpretação desses resultados deve considerar que se trata de um relato clínico individual. Portanto, embora o estudo demonstre a possibilidade de recuperação funcional parcial, não permite estabelecer a magnitude média do benefício, sua variabilidade entre pacientes ou sua generalização para a população com retinite pigmentosa avançada. Além disso, a dependência de um dispositivo externo evidencia que o desempenho observado resulta da combinação entre a intervenção biológica e a tecnologia de estimulação visual.

A avaliação dos desfechos funcionais foi discutida de maneira mais específica por Borchert *et al.* (2026), que examinaram métodos empregados na investigação da eficácia da terapia optogenética, desde ensaios moleculares e celulares até testes eletrofisiológicos e comportamentais. Os autores descreveram abordagens como ensaios de acoplamento à proteína G, medidas de cálcio intracelular, registros eletrofisiológicos em células isoladas e redes neurais, avaliações da atividade cerebral e testes comportamentais de resposta à luz, discriminação visual e orientação. Cada método fornece informações distintas sobre a resposta ao tratamento, mas apresenta limitações relacionadas ao nível biológico avaliado e à capacidade de representar a experiência visual do paciente.

Essa diversidade metodológica evidencia um problema central para a interpretação dos resultados da optogenética: os indicadores de atividade molecular, celular ou neural não são



necessariamente equivalentes à recuperação da visão funcional. A identificação de uma resposta celular à luz demonstra atividade biológica compatível com o mecanismo terapêutico pretendido, enquanto os registros eletrofisiológicos podem indicar a transmissão de sinais ao longo das vias visuais. Entretanto, esses resultados não comprovam, isoladamente, que o paciente consiga reconhecer objetos, deslocar-se com maior segurança ou executar atividades cotidianas com menor dependência. Por essa razão, os métodos experimentais devem ser interpretados em conjunto com avaliações comportamentais e clínicas que permitam estabelecer uma relação mais direta entre a resposta biológica e o benefício funcional.

A discussão apresentada por Rosin, Banin e Sahel (2024) reforça essa interpretação ao destacar a importância de avaliar a função visual, em vez de restringir a análise terapêutica à acuidade visual. Embora a acuidade seja um parâmetro tradicional na oftalmologia, sua capacidade de representar o desempenho de pacientes com perda visual profunda pode ser limitada. Em indivíduos com retinite pigmentosa avançada, alterações na detecção de estímulos, na localização de objetos e na orientação espacial podem ser clinicamente relevantes mesmo quando a acuidade visual apresenta pouca variação mensurável. Dessa forma, a seleção dos desfechos deve considerar o estágio da doença, as capacidades residuais dos participantes e os objetivos clínicos da intervenção.

A escolha dos instrumentos de avaliação também interfere na possibilidade de comparar os resultados entre estudos. Diferenças nos protocolos de estimulação luminosa, nas condições ambientais, nos dispositivos utilizados, no treinamento dos participantes e nos critérios de interpretação podem modificar o desempenho observado. Além disso, a ausência de medidas padronizadas dificulta determinar se as mudanças identificadas representam benefícios consistentes ou respostas específicas às condições experimentais. A avaliação clínica deve, portanto, combinar medidas objetivas e tarefas funcionais, com protocolos suficientemente reprodutíveis para permitir comparações entre participantes e entre diferentes intervenções.

A análise apresentada por Herce-Hagiwara et al. sobre o sonporetigene isteparvovec, também denominado MCO-010, amplia a discussão ao abordar a efetividade e o valor da terapia optogenética em pacientes com retinite pigmentosa avançada e perda visual grave. Essa intervenção busca introduzir opsinas multicaracterísticas em células bipolares da retina, permitindo que células sobreviventes adquiram sensibilidade à luz, independentemente da mutação genética causadora da doença. A avaliação conduzida pelo Institute for Clinical and Economic Review considerou os resultados clínicos



e econômicos da intervenção, destacando a necessidade de analisar os benefícios terapêuticos no contexto de uma doença rara e de intervenções potencialmente capazes de modificar a função visual em estágios avançados.

A avaliação de tecnologias em saúde acrescenta uma dimensão importante à discussão da validade clínica dos desfechos. A demonstração de uma resposta visual em condições controladas não é suficiente, por si só, para determinar a magnitude do benefício percebido pelo paciente, a duração desse benefício ou sua repercussão sobre a qualidade de vida. Para sustentar decisões clínicas e econômicas, os resultados precisam ser interpretáveis em termos de mudanças funcionais relevantes, segurança, durabilidade e necessidades de acompanhamento. No entanto, as informações fornecidas sobre esse quinto artigo não apresentam os resultados quantitativos completos da avaliação do MCO-010; portanto, não é possível atribuir à intervenção uma magnitude específica de benefício ou estabelecer conclusões definitivas sobre sua custo-efetividade com base apenas no trecho disponível.

Em conjunto, os estudos sugerem que a avaliação da terapia optogenética na retinite pigmentosa avançada deve ultrapassar a demonstração de sensibilidade à luz e incorporar desfechos que representem diferentes níveis de recuperação visual. A detecção luminosa pode constituir um indicador inicial de resposta, enquanto a discriminação de estímulos, a localização e o reconhecimento de objetos, a orientação espacial e a mobilidade permitem investigar progressivamente a relevância funcional dessa resposta. A incorporação de medidas relatadas pelos pacientes também pode contribuir para compreender se as mudanças observadas são percebidas como úteis nas atividades cotidianas.

Entretanto, as evidências disponíveis apresentam limitações importantes. Parte dos trabalhos selecionados consiste em revisões narrativas ou metodológicas, e não em estudos clínicos primários. Além disso, o relato clínico de recuperação funcional envolve apenas um paciente, o que restringe a generalização dos resultados. A heterogeneidade dos métodos e dos desfechos também dificulta comparações diretas entre intervenções e impede concluir que uma determinada medida seja, isoladamente, suficiente para demonstrar benefício clínico. Essas limitações reforçam a necessidade de estudos clínicos com amostras maiores, acompanhamento prolongado, instrumentos padronizados e avaliações que integrem desempenho visual, autonomia funcional e qualidade de vida.

Assim, a validade clínica dos desfechos utilizados na terapia optogenética depende de sua capacidade de demonstrar não apenas que a retina tratada responde à luz, mas que essa resposta se traduz em habilidades visuais consistentes, reproduzíveis e relevantes para o paciente. A principal



lacuna identificada na literatura analisada está na necessidade de estabelecer uma relação mais clara entre os indicadores biológicos de resposta terapêutica e os benefícios funcionais experimentados no cotidiano. O desenvolvimento de protocolos que integrem medidas objetivas, testes de desempenho visual e resultados relatados pelos pacientes poderá fortalecer a interpretação das evidências e contribuir para a definição de critérios clínicos mais robustos para avaliar a recuperação visual após intervenções optogenéticas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia optogenética representa uma perspectiva promissora para a recuperação parcial da função visual em pacientes com retinite pigmentosa avançada, especialmente naqueles que apresentam perda extensa dos fotorreceptores. Entretanto, a interpretação de seus benefícios depende da utilização de desfechos capazes de demonstrar não apenas a resposta à estimulação luminosa, mas também a recuperação de habilidades visuais funcionalmente relevantes.

A análise da literatura evidencia a importância de diferenciar respostas biológicas e perceptivas de benefícios concretos, como localização de objetos, reconhecimento de estímulos, orientação espacial e desempenho em atividades cotidianas. Embora os resultados clínicos iniciais indiquem a possibilidade de recuperação visual parcial, as limitações relacionadas ao número reduzido de participantes, à heterogeneidade dos métodos de avaliação e à ausência de padronização dos desfechos restringem a comparação entre estudos e a generalização dos achados.

Nesse contexto, futuros estudos devem priorizar protocolos de avaliação reprodutíveis, que integrem medidas objetivas da função visual, testes de desempenho funcional e resultados relatados pelos pacientes. O acompanhamento prolongado também é necessário para determinar a durabilidade dos benefícios e sua repercussão sobre a autonomia e a qualidade de vida.

Conclui-se que a validade clínica dos desfechos constitui um elemento central para estabelecer o real potencial terapêutico da optogenética na retinite pigmentosa avançada. A consolidação dessa abordagem dependerá da demonstração de que as respostas visuais obtidas se traduzem em benefícios consistentes, clinicamente significativos e relevantes para a vida dos pacientes.



REFERÊNCIAS

BORCHERT, G. A. *et al.* Functional methods for evaluating the efficacy of retinal optogenetic therapy for vision restoration. **Frontiers in Neuroscience**, v. 20, art. 1812539, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2026.1812539>.

HERCE-HAGIWARA, B. *et al.* The effectiveness and value of sonporetigene isteparvovec for the treatment of advanced retinitis pigmentosa. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 31, n. 8, p. 835-840, ago. 2025. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2025.31.8.835>.

LINDNER, M. *et al.* Optogenetics for visual restoration: from proof of principle to translational challenges. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 91, art. 101089, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101089>.

ROSIN, B.; BANIN, E.; SAHEL, J. A. Current status of clinical trials design and outcomes in retinal gene therapy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 14, n. 7, art. a041301, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041301>.

SAHEL, J. A. *et al.* Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. **Nature Medicine**, v. 27, p. 1223-1229, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01351-4>.

VERBAKEL, S. K. *et al.* Non-syndromic retinitis pigmentosa. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 66, p. 157-186, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>.

VINGOLO, E. M. *et al.* Optogenetics as a novel therapeutic approach for ocular disease. **Journal of Clinical and Translational Ophthalmology**, v. 3, n. 4, art. 21, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcto3040021>.