
***DISTROFIAS HEREDITÁRIAS DE RETINA - DIAGNÓSTICO GENÉTICO
MOLECULAR E ACONSELHAMENTO GENÉTICO***

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: janeiro de 2021.

Autoria: Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica, Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Oftalmologia.

Participantes: Juliana Maria Ferraz Sallum, Fabiana Louise Teixeira Motta, Mariana Vallim Salles, José Paulo Vasconcelos, Luis Alexandre Rassi Gabriel e Oswaldo Moura Brasil.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.

Introdução

Distrofias hereditárias de retina (IRD – do inglês *Inherited Retinal Dystrophies*) são um grupo de doenças marcadas por uma grande heterogeneidade clínica e genética^(1,2) que afetam cerca de 1 em cada 3000 ou 4000 indivíduos^(3,4). As IRD têm como característica a degeneração progressiva da retina e a diminuição significativa ou perda total de visão, causando um profundo impacto sobre o indivíduo, a família e a sociedade. O início, progressão e gravidade da doença são muito variáveis e de difícil previsão.

As retinopatias são uma das principais causas de baixa visão e cegueira na população jovem, afetando mais de dois milhões de pessoas em todo o mundo⁽⁵⁾. Elas podem ser subdivididas de acordo com alguns critérios como: órgãos/sistemas afetados - formas isoladas (e.g. retinose pigmentar) e formas sindrômicas (e.g. síndrome de Usher); comprometimento da retina - central (e.g. doença de Stargardt) ou generalizado (e.g. amaurose congênita de Leber). Algumas das IRD mais prevalentes na população brasileira são: retinose pigmentar, doença de Stargardt, síndrome de Usher e amaurose congênita de Leber.

Mais de 250 genes já foram apontados como causadores das IRD⁽⁶⁾. Eles codificam proteínas envolvidas em estruturas celulares da retina, fototransdução, ciclo visual, estrutura de fotorreceptores ou regulação gênica⁽⁷⁾. O modo de herança das IRD pode variar desde formas autossômicas dominantes e recessivas, passando por herança ligada ao X e até mesmo padrão de herança mitocondrial⁽⁷⁻¹⁰⁾.

As IRD possuem uma notável heterogeneidade genética que não se deve apenas a grande quantidade de genes envolvidos, mas também ao fato de mutações em um gene específico poderem dar origem a fenótipos distintos com gravidade, progressão e modo de herança variáveis⁽¹¹⁾. Além disso, as IRD apresentam importante sobreposição fenotípica entre as diferentes distrofias e, algumas vezes, essas doenças compartilham os mesmos genes causadores^(6,7,12), na figura 1. Estes dois fatos somados fazem com que o diagnóstico clínico seja complexo e desafiador para os médicos e torna o diagnóstico etiológico muito relevante, uma vez que este pode determinar mudanças na condução do caso.

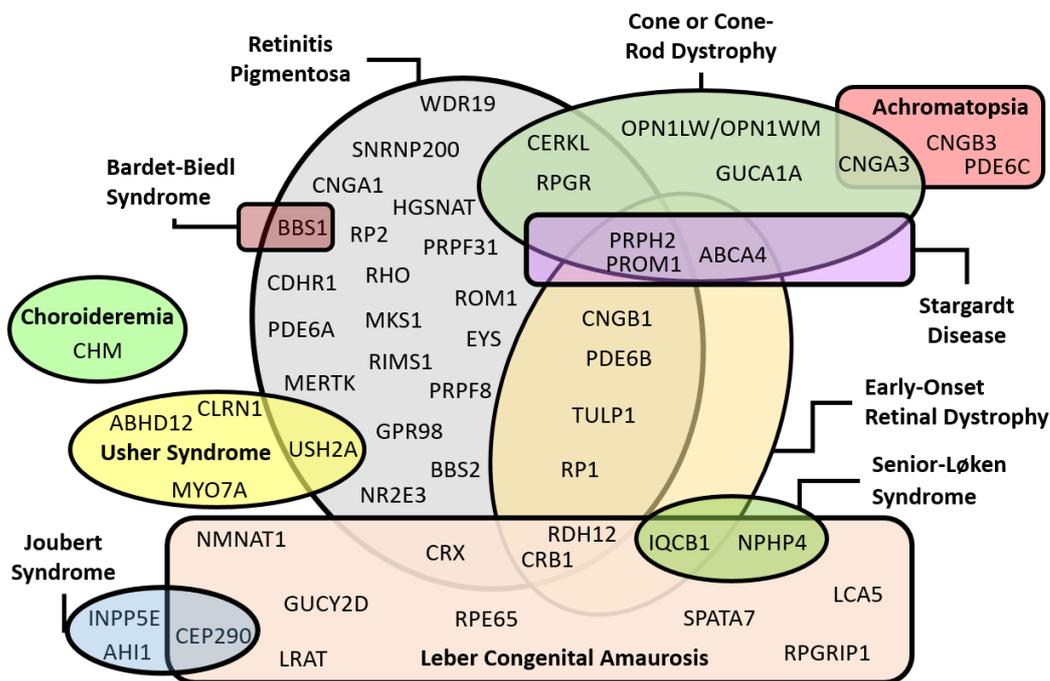


Figura 1. Diagrama evidenciando a sobreposição genética entre diferentes retinopatias, Motta et.al., 2018⁽¹²⁾.

Importância do diagnóstico etiológico

Nos casos das IRD o diagnóstico etiológico só é alcançado através de testes moleculares. Os benefícios oriundos dos exames genéticos são inúmeros, não só no âmbito dos pacientes e familiares como para médicos e comunidade científica^(9,13). Algumas das razões para se solicitar um teste molecular em pacientes com IRD são:

- Melhorar a precisão do diagnóstico: em doenças com grande heterogeneidade como as IRD o teste molecular permite uma caracterização mais específica do que o obtido pela avaliação clínica, cujas manifestações apresentam alto grau de sobreposição fenotípica;
- Fornecer informações de prognóstico e auxiliar a escolha da conduta médica: um diagnóstico preciso permite ao oftalmologista estimar com mais segurança o curso provável da doença e escolher qual a melhor conduta para cada paciente individualmente;

- Estabelecer um sistema de correlação genótipo-fenótipo: a fim de sugerir o gene causal a partir do aparecimento fenotípico, quanto maior o conhecimento sobre essas correlações, menos complexa será a classificação da enfermidade por parte do médico;
- Identificar novos genes e vias relacionados com o funcionamento da retina: descobertas de novos genes e mutações não só aumentam o conhecimento acerca dos mecanismos da doença e do funcionamento da retina, mas também abre a perspectiva de pesquisa sobre o resgate das células em degeneração;
- Auxiliar no aconselhamento genético: com diagnóstico molecular do paciente, os parentes podem ser avaliados para a presença ou não das mutações causais, os riscos de desenvolvimento da doença nos familiares e proles futuras podem ser estimados, e um planejamento familiar pode ser melhor delineado;
- Auxiliar em decisões futuras do paciente: ao saber com precisão qual é sua doença e seu provável curso, o paciente pode se planejar mais adequadamente para dificuldades que irá enfrentar, por exemplo, escolhendo onde irá morar e o tipo de profissão que terá;
- Indicação para terapias: já está aprovado pela ANVISA o uso de uma terapia gene-específica para tratar pacientes com mutações no gene RPE65. Além disso, muitas outras terapias estão sendo desenvolvidas e testadas, portanto para que um paciente seja incluído em ensaios clínicos ou tenha o benefício da terapia já aprovada é necessário o diagnóstico etiológico, conseqüentemente o exame molecular conclusivo.

1. Escopo e objetivos

Esta Diretriz foi desenvolvida de acordo com os seguintes princípios:

- Tornar-se uma ferramenta útil para todos os profissionais envolvidos na assistência a pessoas com IRD, independentemente do nível de atendimento.
- Considerar as perspectivas das pessoas com IRD e seus cuidadores.
- Basear-se nos princípios da medicina baseada em evidências e na metodologia de consenso de especialistas.

- Delimitar áreas de incerteza ou controvérsia que precisam de mais investigação.

1.1. Escopo

1.1.1 População alvo

Pessoas de qualquer idade e sexo com IRD, de acordo com os critérios diagnósticos de um médico especialista, independentemente da idade de início e gravidade da doença.

1.1.2 Níveis de cuidado

A Diretriz aborda a assistência que os profissionais de atenção primária e cuidados especializados do Sistema Único de Saúde (SUS) fornecem aos indivíduos com IRD. Recomenda-se a utilização desta Diretriz a todos os indivíduos acometidos por estas doenças.

1.1.3 Processo assistencial

Este documento se concentra em questões relacionadas principalmente com a avaliação padronizada da doença, com o diagnóstico clínico e molecular, com o aconselhamento genético e familiar, com o acompanhamento clínico dos pacientes, com o tratamento das complicações mais comuns e com aspectos educacionais.

1.1.4 A quem esta Diretriz é destinada

Estas recomendações são destinadas a profissionais de saúde que têm contato direto com as pessoas com IRD (oftalmologistas, eletrofisiologistas, geneticistas, otorrinolaringologistas, pediatras, médicos de família e outros especialistas potencialmente envolvidos).

Além disso, esta Diretriz destina-se a pessoas afetadas por IRD e seus familiares e/ou cuidadores, grupos educacionais ou sociedades científicas, bem como gestores de saúde.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo geral

Orientar sobre o diagnóstico genético das distrofias hereditárias da retina. Indicações para adequada avaliação retiniana, tipos de exames e as evidências de benefícios que as justificam. Tendo como público alvo médicos clínicos, pediatras e oftalmologistas.

Em nenhum caso pretende-se substituir o julgamento clínico dos profissionais, mas fornecer um instrumento útil para fundamentar o julgamento da melhor forma possível.

1.2.2. Objetivos secundários

- Garantir a equidade nos cuidados de saúde para as pessoas afetadas por IRD, independentemente da sua idade, sexo, local de residência, posição social, nível de educação e cultura.
- Reduzir a variabilidade injustificada na prática clínica no cuidado ao paciente com IRD, tanto nos aspectos do diagnóstico clínico como do molecular.
- Fornecer informações úteis para a tomada de decisões às pessoas afetadas, familiares e/ou cuidadores e profissionais de saúde relacionadas aos cuidados do IRD em qualquer um dos seus aspectos.
- Contribuir para homogeneizar a linguagem utilizada por diferentes especialistas, facilitando assim a comunicação.
- Detectar áreas de incerteza ou controvérsia que precisam de investigação adicional e estabelecer recomendações para o desenvolvimento de futuras pesquisas em IRD.

2. Metodologia

2.1. Coleta de evidências

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa Diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: *hereditary eye diseases, retinal diseases, retinal degeneration, retinal dystrophies, retinitis pigmentosa, Leber congenital amaurosis, cone dystrophy, choroideremia, cone-rod dystrophies, macular degeneration, ciliopathies, congenital nystagmus.*

2.2. Níveis de evidência e graus de recomendação

Classificação da qualidade das evidências de acordo com o sistema GRADE.

Qualidade	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alta	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaio clínico bem delineado, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*
Moderada	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, inclusive, modificar a estimativa	- Ensaio clínico com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixa	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito	- Ensaio clínico com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle.
Muito Baixa	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaio clínico com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Fonte: Elaboração GRADE working group - <<http://www.gradeworkinggroup.org>>

*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta.

**Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

***Séries e relatos de casos.

Fatores que reduzem a qualidade da evidência.

Fator	Consequência
Limitações metodológicas (risco de viés)	diminui-se 1 ou 2 níveis
Inconsistência	diminui-se 1 ou 2 níveis
Evidência Indireta	diminui-se 1 ou 2 níveis
Imprecisão	diminui-se 1 ou 2 níveis
Viés de publicação	diminui-se 1 ou 2 níveis

Fonte: Elaboração GRADE working group - <<http://www.gradeworkinggroup.org>>.

Fatores que elevam a qualidade da evidência.

Fator	Consequência
Elevada magnitude de efeito	aumenta-se 1 ou 2 níveis
Fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa	aumenta-se 1 nível
Gradiente dose-resposta	aumenta-se 1 nível

Fonte: Elaboração GRADE working group - <<http://www.gradeworkinggroup.org>>.

Implicação dos graus de recomendação de acordo com o sistema GRADE.

Público alvo	Forte	Condicional
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada, contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências

Fonte: Elaboração Ministério da Saúde -
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf>.

As recomendações sem a classificação de forte ou condicional são aquelas baseadas nas boas práticas clínicas e na experiência clínica.

3. Conflito de interesse

Nenhum conflito de interesse declarado.

4. Questões relevantes a responder

4.1. Diagnóstico

4.1.1. O que são distrofias hereditárias da retina (IRD)?

Estão englobados no grupo de distrofias hereditárias de retina (IRD) os distúrbios da retina de causa genética que cursam com perda bilateral, simétrica e progressiva da função dos fotorreceptores ou das células do epitélio pigmentado da retina. São doenças com baixa incidência na população e fenotipicamente heterogêneas. A distrofia de retina pode se manifestar isoladamente ou como parte de uma síndrome. Elas geralmente progridem ao longo dos anos e progridem para redução parcial ou perda global da visão.

Algumas das IRD mais prevalentes em nossa população são: retinose pigmentar, doença de Stargardt, amaurose congênita de Leber/ distrofia da infância (*early-onset retinal dysrophy*), síndrome de Usher, coroideremia, distrofia de cones ou cones-bastonetes, síndrome de Bardet-Biedl, doença de Best e acromatopsia⁽¹²⁾.

Entre os pacientes com IRD, três quadros clínicos são mais facilmente reconhecíveis na clínica:

- Degenerações que se iniciam pelo comprometimento da retina central (mácula), onde os cones são primariamente afetados.
- Degenerações que se iniciam pelo comprometimento da retina periférica, onde os bastonetes são primariamente afetados.
- Distrofias da infância, que podem ter cegueira ou comprometimentos predominantemente centrais ou periféricos.

O entendimento dos mecanismos celulares e moleculares aumentou muito após o projeto genoma identificar diversos genes relacionados a essas distrofias. Isto permitiu a proposição de testes clínicos para avaliar terapias que podem diminuir a velocidade da degeneração das células retinianas e possivelmente recuperar alguma visão. Estes potenciais tratamentos são específicos para determinados tipos de distrofias causadas por genes específicos e em alguns casos para mutações específicas.

4.1.2. Qual conjunto de sinais e sintomas deve levantar suspeita de IRD?

Os sinais e sintomas relacionados à presença de uma IRD podem iniciar a qualquer momento da vida. Os primeiros sintomas podem ser diminuição da visão central, dificuldade de adaptação na troca de ambientes claro-escuro, dificuldade de visão noturna, diminuição do campo visual, baixa visão ao nascimento, percepção de manchas na visão ou sintomas que remetam à essas situações. Os principais sinais podem ser percebidos mesmo antes da avaliação com o oftalmologista, como: nistágmo, estrabismo, tropeçar ao caminhar, manter as luzes acesas no período noturno, necessidade de acompanhante para se deslocar, entre outros, que estão diretamente ligados a limitação causada pela doença e seus sintomas.

Como as IRD são doenças raras, os profissionais de saúde podem não ter experiência em diagnosticá-las e por isso não valorizam sinais e sintomas iniciais. E por isso é comum que o paciente passe por várias consultas com vários oftalmologistas até receberem um diagnóstico clínico. Isso é especialmente frequente nas crianças onde as dificuldades não são evidentes e a colaboração para os exames pode ser pequena. A trajetória desses pacientes geralmente pode passar por pediatras, neurologistas até chegar ao primeiro oftalmologista.

Antes da solicitação de qualquer exame específico, deve-se fazer uma anamnese cuidadosa, valorizando as queixas do paciente e/ou de seus cuidadores pois alguns dos sinais

e sintomas identificados nessa etapa da consulta médica, podem ser relevantes para o diagnóstico. Além disso, deve-se coletar informações sobre história médica do indivíduo, e de seus familiares, para identificação de outros afetados e de consanguinidades, dados esses que são importantes para a construção de um heredograma, para a identificação do padrão de herança da doença nesta família e para a elaboração da hipótese diagnóstica (**Qualidade Muito Baixa**).

Embora as doenças da retina na infância sejam pouco frequentes, a maioria das IRD tem seu início nessa idade. Como as crianças de até 5 anos raramente se queixam de perda de visão, os sinais indiretos são especialmente importantes (como perceber que a criança está muito próxima de objetos, desvios nos olhos, reflexo branco na pupila, etc.). Deve-se estar atento a sinais específicos como tropeçar com frequência (devido a problemas de campo), ter dificuldade em se mover no escuro, perder objetos e muitas vezes o medo do escuro.

Aos 3 anos de idade é indicado se medir a acuidade visual (AV) das crianças de forma rotineira. O pediatra deve realizar este procedimento ou indicar para oftalmologista. E nesse momento a dificuldade pode ser identificada. (**Qualidade Muito Baixa**).

Todas as crianças devem visitar o oftalmologista, porém avaliação de um oftalmologista se torna imprescindível sempre que houver suspeita de que a visão desta criança não é normal. Em recém-nascidos ou bebês, são considerados sinais de alteração no desenvolvimento visual: movimentos erráticos dos olhos; não fixar nem seguir objetos coloridos ou luzes brilhantes; não responder a faces familiares; nistagmo; olhar para luzes muito intensas sem prestar atenção a qualquer outra coisa; esfregar os olhos (reflexo óculo-digital ou sinal de Franceschetti), que é frequente na amaurose congênita de Leber (**Qualidade Muito Baixa**).

A avaliação da AV de uma criança mais velha é realizada em exames pediátricos e oftalmológicos de rotina com diferentes testes de acordo com a idade.

- Menor do que 4 anos: Teste de acuidade visual preferencial (exemplo: teste de Teller).
- 2 a 3,5 anos: Teste de desenhos, desenhos simples (árvore, casa, mão).
- 3,5 a 5 anos: Optotipos E de Snellen (é mais confiável que os desenhos).
- Maiores de 5 anos: Optotipos com números ou letras, ou E de Snellen, como um adulto.

A visão da criança normal é considerada como:

- 1 mês: 5% da visão do adulto (entre 20/200 e 20/400).
- 2-4 meses: 20% da visão do adulto (entre 20/200 e 20/100).
- 1 ano: 30-40% da visão do adulto (entre 20/60 e 20/40).
- 3-4 anos (incluindo mais tarde, pois há atrasos na maturação): 80-100% da visão do adulto. Seria considerado suspeito que a criança não tenha visto mais que 20/40.
- Toda criança maior que 6-7 anos de idade deve ver o mesmo que um adulto (20/20), mas seria considerado patológico se ele não visse mais do que 20/32 e especialmente se ele não melhorasse com óculos.

Qualquer criança que se afaste dessa evolução normal deve ser encaminhada ao oftalmologista, quando possível especializado em pediatria, que avaliará se deve enviá-la ao especialista em retina.

Estima-se que 12% das IRD sejam síndrômicas no Brasil, sendo as mais frequentes a síndrome de Usher (retinose pigmentar associada à surdez, representa cerca de 50% das IRD síndrômicas) e a Bardet-Biedl (21% das IRD síndrômicas, com obesidade, polidactilia e hipogonadismo em conjunto com retinose pigmentar), ambas de herança autossômica recessiva⁽¹²⁾. Portanto, em geral, mas especialmente em pacientes pediátricos com diagnóstico de doença da retina, possíveis problemas com audição, desenvolvimento psicomotor, neurológico ou renal, além da existência de polidactilia devem ser levantados e investigados. Esta breve anamnese direcionada pode auxiliar na orientação diagnóstica do caso (**Qualidade Muito Baixa**).

Deve ser encaminhado ao oftalmologista todos pacientes com história familiar de distrofia de retina, qualquer que seja o sintoma ocular e qualquer que seja o padrão de herança, pois a expressividade destas doenças pode ser variável. É muito frequente que os pacientes com IRD se queixem de fotofobia e de ofuscamento (baixa visão quando há excesso de luz). Eles também podem se referir a desconforto visual quando passam de um ambiente iluminado para a escuridão (aumento do tempo para adaptação claro escuro e vice-versa), bem como ao brilho indireto (devido a reflexos transversais). Deve se suspeitar de paciente que se queixe de má visão em ambiente de pouca luz (cegueira noturna) junto com a piora da visão se houver excesso de luz (ofuscamento). Este conflito com a luz é típico de pacientes com doenças da retina em geral, mas muito particularmente das IRD (**Qualidade Muito Baixa**).

Os sintomas das distrofias maculares são semelhantes aos de qualquer maculopatia, com a peculiaridade de que as maculopatias mais prevalentes ocorrem em pessoas idosas, então a idade da apresentação mais precoce é importante para suspeitar de etiologia hereditária. IRD são frequentemente diagnosticadas durante a infância, juventude ou na meia idade e a progressão é gradual. O principal sintoma das distrofias maculares é a redução da AV sem causa aparente (uma vez excluídas as causas mais frequentes, como erros de refração ou catarata), sendo frequente o relato de uso de diversos óculos sem sucesso na resolução do problema. Devido ao comprometimento central, os pacientes podem referir os seguintes sintomas: **(Qualidade Muito Baixa)**:

- Diminuição de AV, geralmente sem afetar o CV periférico, que dificulta ou impede a leitura;
- Escotoma central (absoluto/relativo): manchas fixas que não mudam de posição e em que os objetos do CV desaparecem e dificultam ver detalhes;
- Discromatopsia: alteração da visão das cores;
- Metamorfopsia: distorção percebida em objetos do cotidiano ou no teste com a grade de Amsler);
- Ofuscamento (fotobofia).

E no caso das crianças com comprometimento macular é comum vê-las colocando os brinquedos bem próximos para identificá-los e reconhecendo as pessoas quando estão muito próximas a elas.

Pacientes com doença predominantemente de bastonetes, como é o caso da retinose pigmentar, apresentam queixas constantes como tropeçar ou cair com muita frequência por não ver os obstáculos que os cercam (redução concêntrica do campo visual ou visão de tubular), esbarrar em pessoas ou móveis, perderem objetos que estão ao seu redor e derrubarem objetos à mesa. Essas situações ocorrem com mais frequência em ambientes com pouca iluminação, por conta da cegueira noturna e do prejuízo da visão periférica. Frequentemente, estes pacientes também não veem quem está ao seu lado e não cumprimentam quem estende a mão no seu campo de visão inferior. Com a evolução da doença, esses pacientes relatam diminuição da visão central (dificuldades de leitura, dificuldade em enxergar os degraus), acompanhados de alteração da visão de cores. Às vezes, os pacientes se acostumam com o comprometimento periférico que progride muito lentamente e só procuram um especialista quando começam com o comprometimento central **(Qualidade Muito Baixa)**.

Vale ressaltar que a caracterização de como o problema começou é importante, pois com a evolução da doença fica mais difícil fazer o diagnóstico, uma vez que a retina pode ficar muito alterada. O agravamento na perda visual pode ocorrer pelo aparecimento de uma complicação associada, como por exemplo, edema macular ou catarata (**Qualidade Muito Baixa**).

A baixa visão pode ser classificada de acordo com o grau de comprometimento nas seguintes categorias:

Classificação	Categoria	Acuidade visual corrigida no melhor olho	
		Pior que:	Igual ou Melhor que:
Visão subnormal	categoria 1 deficiência visual moderada	0,3 (20/70)	0,1 (20/200)
	categoria 2 deficiência visual grave	0,1 (20/200)	0,05 (20/400)
Cegueira	categoria 3*	0,05 (20/400)	0,02 (20/1200) ou conta dedos a 1 metro
	categoria 4**	0,02 (20/1200)	percepção luminosa
	categoria 5 cegueira total	ausência de percepção luminosa	
	categoria 9	indeterminada ou não especificado	

Fonte: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2016* (<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/H53-H54>)

* ou campo visual entre 5° e 10° radiais ao redor do centro de fixação

** ou campo visual menor que 5° radiais ao redor do centro de fixação

De acordo com o ICD-9 e Sociedade Brasileira de Visão Subnormal pode-se classificar de baixa de visão profunda aquelas entre 0,04 (20/500) e 0,02 (20/1000) e próximo à cegueira aquelas visões entre 20/1200 (0,015) e 0,008 (20/2500).

Recomendação:

Todo paciente, adulto ou criança, deve ser encaminhado a um serviço oftalmológico especializado em visão subnormal quando apresentarem:

- Visão não apropriada a sua idade de acordo com a tabela acima, e/ou;
- Cegueira noturna, e/ou;
- Redução concêntrica do campo visual, e/ou;
- Visão central diminuída.

Sintomas esses associados ou não a outros comprometimentos sistêmicos como:

- Surdez bilateral;
- Obesidade;
- Polidactilia;
- Hipogonadismo;
- Sintomas neurológicos como ataxia, e
- Outras doenças genéticas.

A presença de um familiar afetado por um problema da retina aumenta a suspeita para esse diagnóstico, mas a ausência de familiar afetado não descarta o diagnóstico. Geralmente em uma família o diagnóstico molecular é o mesmo, porém podem ocorrer diferenças na expressão da doença.

Quando a suspeita for de IRD, sugere-se encaminhar o paciente preferencialmente a um oftalmologista especializado em retina para uma avaliação detalhada.

4.1.3. Em pacientes com suspeita de IRD, quais exames oftalmológicos devem ser feitos para confirmar ou descartar o diagnóstico?

O exame oftalmológico inicial deve incluir a avaliação da refração, acuidade visual (AV) com melhor correção, biomicroscopia, tonometria e a realização do mapeamento de retina. Esses exames permitem identificar alterações que podem estar associadas às distrofias como: glaucoma, catarata, edema macular cistoide, membrana epirretiniana, drusas de disco óptico e doença de Coats, sendo que alguns destes comprometimentos podem ser tratáveis⁽¹⁴⁾ **(Qualidade Muito Baixa)**.

Entre os exames subsidiários relevantes para o diagnóstico das distrofias de retina hereditárias incluem-se⁽¹⁴⁾ **(Qualidade Muito Baixa)**:

- Retinografia: deve ser realizada para documentação do aspecto fundoscópico para analisar e comparar com outras modalidades de exames de imagem como autofluorescência. As retinografias simples permitem ver detalhes e documentar alterações de coloração da retina relevantes ao diagnóstico da doença. Montagens panorâmicas podem ser obtidas ou retinografias de grande angular auxiliam na observação das áreas de comprometimento da retina. Registros periódicos ajudam para na avaliação da evolução da doença.
- Autofluorescência ou Retinografia autofluorescente: é um exame realizado sem a necessidade de injeção de contraste e que permite ressaltar aspectos fundoscópicos,

evidenciando os *flecks*, o aspecto reticulado do EPR, os depósitos de lipofuscina, os bloqueios por pigmento, as áreas de atrofia do EPR e fotorreceptores, entre outros aspectos.

- Tomografia de coerência óptica (OCT): fornece imagens em cortes da retina que permitem avaliar a camada dos fotorreceptores, do EPR e da retina interna, incluindo a camada de fibras nervosas que podem sugerir atrofia de disco óptico ou drusas de disco. Medidas volumétricas permitem o monitoramento da evolução do edema macular (EMC) e de *esquiasis* macular. A retinografia fluorescente também permite a identificação do edema macular, mas necessita de contraste. O EMC é melhor avaliado pelo OCT que fornece parâmetros quantitativos úteis para o monitoramento do tratamento do edema.
- Exame de campo visual: é importante para medir a extensão da visão central e periférica. A medida de quantos graus o paciente tem de campo visual ajuda a determinar se o paciente se encontra na faixa de cegueira legal, além de monitorar a progressão da doença. Campo visual cinético de Goldmann é mais fidedigno para inferir a função visual do paciente.
- A perimetria estática usando o protocolo HVF30-2 é indicada para avaliar cegueira legal. Perimetria cinética é o método mais comum usado para acessar visão periférica e para avaliar a aptidão para dirigir.
- Microperímetro guiado pelo fundo de olho: é útil para avaliar função macular em pacientes com fixação excêntrica causada pela maculopatia.
- *Full field stimulus test* (FST): pode avaliar pacientes com doença avançada com perda da fixação central que não conseguem realizar campo visual.
- Eletroretinograma (ERG) campo total: importante para o diagnóstico e para a avaliação do grau de comprometimento de cones e bastonetes em pacientes com doença retiniana difusa. A *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV) elaborou um padrão para este exame, com o objetivo de torná-lo comparável entre instituições e examinadores⁽¹⁵⁾. O ERG é especialmente útil quando queremos descartar a suspeita de uma distrofia da retina. Se o exame estiver normal é improvável que o indivíduo seja acometido. Em geral a atividade elétrica da retina já está bem alterada desde as fases iniciais das distrofias.

- ERG multifocal: pode ser útil para a detecção e monitoramento da progressão da doença para distrofias que afetam primariamente a mácula. Entretanto, sua acurácia fica limitada nos pacientes que não são capazes de manter a fixação foveal.
- Eletrooculograma (EOG): algumas vezes é requerido em casos de doença central, como suspeita de doença viteliforme de Best.
- Retinografia fluorescente: é uma retinografia com contraste endovenoso, que apesar de ser amplamente usado, pode causar alergia ou mal-estar com náuseas e vômitos em alguns pacientes. Este exame não é essencial a menos que se tenha suspeita de vasculite ou outras alterações vasculares como telangectasias na doença de Coats.
- Angio OCT: permite a análise de detalhes da trama vascular da retina e a avaliação das camadas da retina sem uso de contraste.

Os exames oftalmológicos em pacientes com distrofias de retina têm como objetivo⁽¹⁴⁾

(Qualidade Muito Baixa):

- Determinar a doença como de etiologia genética, excluindo possíveis fenocópias, isto é doença com sinais e sintomas semelhantes aos das IRD, porém de etiologia não genética;
- Estabelecer o diagnóstico correto, permitindo que o paciente receba acompanhamento refracional, tratamento das complicações oculares, a orientação adequada sobre prognóstico, o monitoramento de comprometimentos em outros sistemas e tratamentos de suporte psicológico e de reabilitação;
- Fornecer aconselhamento genético para o paciente e seus familiares identificando o padrão de herança e avaliando as implicações para os demais familiares;
- Informar o paciente sobre pesquisas em andamento relacionadas à sua condição.

Em caso de suspeita de quadros sindrômicos, avaliações de outros especialistas são requeridas. No caso de síndrome de Usher, deve-se realizar avaliações otorrinolaringológica e fonoaudiológica para detecção de problemas audiológicos e de equilíbrio. A síndrome de Bardet Biedl requer a avaliação de um endocrinologista. Na amaurose congênita de Leber, o neurologista pode auxiliar na detecção do “sinal do dente molar” (hipoplasia do vermix cerebelar na ressonância do encéfalo), o nefrologista no diagnóstico de nefronoftise e insuficiência renal, a presença desses sinais indicariam à síndrome de Joubert ou Senior-Løken. Vale ressaltar que os achados não oftalmológicos nem sempre aparecem juntos com

as dificuldades visuais, portanto em uma avaliação inicial não é possível descartar completamente que se trate de um quadro síndrômico.

Recomendação:

Dada a suspeita de IRD, recomenda-se a realização de exame oftalmológico completo e direcionado (medidas de AV, CV, FO, testes eletrofisiológicos, autofluorescência e OCT) **(Forte)**.

Sempre que doença bilateral e simétrica pensar em doença genética. Existem quadros assimétricos raros, relacionados principalmente ao gene da rodopsina.

Lembrar que na família pode haver outros indivíduos afetados ou com risco para o problema.

Antes da solicitação de exames específicos, deve-se fazer anamnese cuidadosa incluindo o interrogatório genético.

Em bebês e pacientes não colaborativos, sugere-se o uso de eletrofisiologia, autofluorescência e OCT **(Condicional)**.

Recomenda-se não excluir definitivamente o diagnóstico de qualquer IRD síndrômica devido à ausência de sinais oftalmoscópicos evidentes ou em outros sistemas na exploração inicial.

Dada a suspeita de qualquer IRD síndrômica na ausência de sinais oftalmoscópicos evidentes no exame, o teste de eletrofisiologia é sugerido para o seu diagnóstico **(Condicional)**.

Recomenda-se seguir os padrões da ISCEV para a realização de cada um dos testes eletrofisiológicos.

Em casos de distrofia de retina difusa, recomenda-se solicitar eletrorretinograma (ERG) como parte da avaliação inicial.

4.1.4. Quando é indicado realizar um estudo genético em pessoas com IRD?

O diagnóstico molecular é atualmente parte do diagnóstico do paciente⁽¹⁶⁾. Esses estudos também estão esclarecendo a etiologia das distrofias e redefinindo o espectro clínico da IRD, explicando a sobreposição observada nos fenótipos clínicos^(13,16,17) e antecipando outros problemas médicos oculares ou sistêmicos⁽¹⁷⁾. Eles também permitem estimativa prognóstica mais precisa^(13,18), e aconselhamento genético mais acurado ao paciente e sua

família, levando a melhora em seus cuidados. Determinar a genotipagem aumenta a esperança em possíveis tratamentos com terapia gênica ou outras estratégias moleculares que iniciaram pesquisas clínicas recentes. Algumas destas estratégias tem indicação apenas para indivíduos com mutações em determinados genes ou ainda apenas para mutações específicas^(8,19) (**Qualidade Baixa/ Muito Baixa**).

O diagnóstico genético deve ser sempre realizado. Principalmente para crianças e jovens. É importante para planejamento familiar, principalmente em famílias que possam ter a doença ligada ao X.

Abaixo alguns dos aspectos da importância dos testes genéticos para indivíduos com distrofias de retina e seus familiares (**Qualidade Baixa/ Muito Baixa**):

- Confirmação, refinamento ou reclassificação do diagnóstico clínico^(13,16–18,20–25);
- Antecipação de outros problemas médicos⁽¹⁷⁾ (formas sindrômicas) ou sua exclusão;
- Prognóstico^(9,13,17,26);
- Desejo pelo conhecimento do paciente: bem-estar psicológico⁽²⁷⁾;
- Aconselhamento genético mais preciso à família, com a identificação do padrão de herança e avaliação do risco para familiares^(13,17,18,21,22,28,29);
- Opções terapêuticas futuras, sendo que o diagnóstico molecular já é um pré-requisito para participação de pesquisas clínicas de novos tratamentos^(13,16–18,22,26,30,31).

O teste genético também pode ser indicado para familiares com risco de apresentarem a doença ou mesmo para confirmação do resultado deste teste realizado no paciente. É recomendável que o paciente passe por aconselhamento genético com um médico geneticista ou um aconselhador genético antes e após a realização de um teste genético⁽⁴³⁾. Sempre antes da realização do teste genético deve-se obter um consentimento informado do indivíduo a ser submetido ao teste⁽²⁷⁾ (**Qualidade Muito Baixa**).

Algumas doenças hereditárias são causadas por mutações em genes únicos e a detecção da variante responsável pode prever o desenvolvimento da doença com relativa acurácia. Estas doenças monogênicas tendem a ser raras na população e serem transmitidas em um dos padrões de herança reconhecíveis: autossômico dominante, recessivo, ligado ao X ou mitocondrial. Para estes casos o estudo genético é altamente recomendável.

Outras doenças hereditárias são causadas por interação de variantes em múltiplos genes, além do fator ambiental. Doenças complexas (por exemplo, DMRI e glaucoma) tendem

a ser mais comuns na população do que doenças monogênicas e a presença de uma das variantes associadas à doença não determina o aparecimento da doença. Nessas doenças multifatoriais complexas a consulta e os exames oftalmológicos são mais precisos na avaliação do risco para perda visual do que um teste genético. Por essas razões, via de regra, não é recomendado o estudo genético nos casos de doenças complexas. Apesar disso, espera-se com o maior entendimento das bases genéticas destas doenças complexas, principalmente em suas formas de manifestação tardia, que futuros testes para a avaliação de risco no desenvolvimento destas afecções oculares assim como na maior eficácia nos seus tratamentos possam estar disponíveis, respeitando-se o perfil genético populacional em que o indivíduo submetido ao teste se insere.

O teste molecular pode estabelecer a predisposição para uma doença genética antes que a doença possa ser detectada, isto é, um teste pré-sintomático. Este tipo de teste, porém, não deve ser estimulado quando não houver uma conduta médica a ser instituída em função de um diagnóstico pré-sintomático.

Recomendação:

Recomenda-se o teste genético para todos os pacientes com uma presumida ou suspeita de doença retiniana hereditária monogênica ou mendeliana **(Condicional)**.

É importante o aconselhamento genético antes e depois da realização de um teste genético para IRD **(Condicional)**. Assegurar que o paciente receba aconselhamento genético de um geneticista com expertise para doenças hereditárias ou de um aconselhador genético certificado, quando o médico não estiver familiarizado com este teste.

Sugere-se a segregação familiar das variantes relevantes encontradas no indivíduo afetado, essa análise deve ser feita preferencialmente nos pais, porém a análise de outros familiares próximos pode auxiliar na interpretação dos dados.

O diagnóstico molecular é sugerido para planejamento familiar, análise de risco, indicação de uma terapia genética, prescrição de medicamentos específicos para determinada via e estabelecimento do prognóstico da doença **(Condicional)**.

Sugere-se avaliar individualmente a realização teste genético em crianças **(Condicional)**.

Evitar testes genéticos de rotina para doenças genéticas complexas como DMRI e glaucoma da ângulo aberto de aparecimento tardio até que tratamento específico ou estratégias de acompanhamento sejam benéficas para indivíduos com genótipos específicos⁽⁴⁷⁾. Por enquanto mantenha a genotipagem para uso em pacientes no contexto de

estudos clínicos.

Evite sequenciar menores assintomáticos para doenças genéticas intratáveis exceto em situações extraordinárias.

Usar laboratórios com aprovação clínica. Quando possível usar laboratórios que incluam em seus resultados a estimativa de patogenicidade da variante encontrada com uma revisão de literatura médica e de banco de dados de variantes causadoras ou não da doença. Uma cópia de cada teste genético deve ser entregue ao paciente.

4.1.5. Qual exame molecular mais indicado para pessoas com IRD?

O diagnóstico genético é um desafio hoje, dada a enorme heterogeneidade das alterações genéticas que podem estar envolvidas nas IDR⁽¹²⁾. No entanto, métodos para identificar a causa genética de uma distrofia hereditária da retina avançaram muito nos últimos anos, graças à incorporação das técnicas de sequenciamento massivo (NGS, do inglês: *next generation sequencing*) que identificam as causas genéticas em cerca de 60-80% dos pacientes com IRD⁽³²⁻³⁶⁾ **(Qualidade Baixa/ Muito Baixa)**.

A abordagem dos estudos de diagnóstico genético mudou muito desde o início da utilização do NGS na prática clínica^(27,37,38). O sequenciamento paralelo massivo NGS tem poderosa capacidade de identificar mutações causadoras de doenças geneticamente heterogêneas, permite o sequenciamento rápido de um elevado número de genes a um custo acessível^(32,42,48,49) **(Qualidade Muito Baixa)**.

Diante do complexo cenário genético das distrofias hereditárias da retina, tecnologias tradicionais para detecção de mutações como sequenciamento Sanger são limitadas, devido à grande quantidade de tempo e trabalho necessário para sequenciar individualmente os muitos genes envolvidos nas IRD, além do custo elevado^(7,13). Esses problemas se devem principalmente ao fato do sequenciamento Sanger ser capaz de analisar no máximo 384 fragmentos de DNA simultaneamente, enquanto tecnologias mais modernas analisam milhões. Apesar dessas limitações essa tecnologia ainda é uma boa escolha, por exemplo, em casos envolvendo o sequenciamento de um único gene ou a análise de 96 ou menos fragmentos ou análise de mutações pontuais. **(Qualidade Muito Baixa)**.

O NGS é uma tecnologia que permite sequenciar paralelamente uma grande quantidade de regiões num ensaio único em formato de painéis gênicos direcionados, de maneira rápida e relativamente barata quando comparado com tecnologias anteriores^(13,50). Esse método gera arquivos eletrônicos pesados das sequências encontradas, que requerem grande capacidade de armazenamento de dados e de análise de bioinformática. A análise de

bioinformática interpreta o significado patogênico das variantes encontradas correlacionando esses resultados com dados da literatura e de bancos de dados públicos.

Uma outra forma mais ampla de análise por NGS é o sequenciamento completo de exoma (WES) ou o sequenciamento do genoma completo (WGS). Esta, porém, mais utilizada em pesquisas científicas do que em diagnóstico molecular comercial. O maior questionamento sobre esses sequenciamentos massivos paralelos amplos, como WES e WGS, é a descoberta colateral de numerosos achados clinicamente relevantes que não estão relacionados com os sintomas apresentados pelos pacientes tendo implicações éticas e legais. Existe significativo custo financeiro e emocional associado ao aconselhamento de um paciente com doença genética ocular sobre a possibilidade ou realidade de descobrir uma mutação que se sabe ser causadora de fibrose cística, câncer de mama, câncer de cólon ou uma doença neurodegenerativa, por exemplo. A chance de fazer esta descoberta e conseqüentemente incorrer na responsabilidade de fornecer aconselhamento genético e referenciar a outro médico especialista, é proporcional a quantidade de informação do genoma que é acessado em cada teste genético.

Pelas razões supracitadas, os testes genéticos recomendados para o diagnóstico das distrofias hereditárias de retina com o melhor custo-benefício são os painéis gênicos baseados em NGS, que são mais específicos, baratos e resolvem cerca de 70% dos casos^(32,33) **(Qualidade Muito Baixa)**.

Vale ressaltar, que todos os dados obtidos por NGS devem ser confirmados por outra técnica, usualmente sequenciamento Sanger. Esse procedimento de validação é muito importante ainda hoje para garantir que as variantes encontradas são reais e não um artefato da técnica.

Para que o resultado obtido por NGS seja considerado conclusivo é importante a análise do DNA dos familiares, preferencialmente dos pais, para se observar a presença ou não das variantes encontradas nos indivíduos afetados. Essa etapa é chamada de segregação familiar e é de extrema relevância para a determinação da causa genética em muitos casos, principalmente de doenças recessivas, onde ambos os alelos devem apresentar pelo menos uma variante patogênica. Além disso, segregação familiar é fundamental para o correto aconselhamento genético das famílias e cálculos dos riscos de recorrência da doença, pois através dela podemos confirmar a forma que as variantes foram herdadas. A técnica mais amplamente utilizada para a segregação familiar é o sequenciamento Sanger, na qual apenas a região onde se localizam as variantes de interesse são sequenciadas.

Apesar dos avanços significativos na área dos testes moleculares, ainda temos muitos resultados inconclusivos ou negativos. Este fato pode ser explicado por diversas razões como

a doença ser causada por um gene ainda não associado à ela ou a não inclusão do gene causador na análise, variantes silenciosas que causam splicing aberrante^(51,52), mutações intrônicas profundas⁽⁵²⁻⁵⁴⁾, variações no número de cópias⁽⁵⁵⁾, rearranjos genômicos complexos^(56,57), alterações em reguladores da expressão gênica^(58,59). Além disso, limitações técnicas, como regiões descobertas ou de baixa profundidade na análise NGS, podem dificultar o correto diagnóstico molecular⁽⁶⁰⁾ **(Qualidade Muito Baixa)**.

Recomendação:

Após a implantação do NGS na prática clínica, todos os autores concordam que esta deve ser a metodologia de escolha, com a utilização de painéis de genes^(25,39), para casos de heterogeneidade genética^(13,16,44-46,17,22,31,39-43).

O sequenciamento convencional de um único gene tem indicação para doenças pouco heterogêneas que afetam genes pequenos.

Sequenciamento do exoma ou do genoma completo podem ser usados em pesquisa, para casos especiais, que não foram resolvidos pelo painel de NGS. Ou em casos com múltiplos comprometimentos que podem ser avaliados por mais de um painel.

Exames muito amplos, como WES ou WGS, são indicados apenas para pesquisa científica, devendo ser utilizados em raríssimos casos para fins diagnósticos⁽⁴⁷⁾ **(Qualidade Muito Baixa)**.

Deve-se evitar testes direto ao consumidor e desencorajar os pacientes a fazê-lo sozinhos. Encoraje o envolvimento de um médico treinado, um aconselhador genético ou ambos para todos os testes moleculares, garantindo assim que uma interpretação e um aconselhamento genético mais apropriados possam ser disponibilizados aos pacientes⁽⁴⁷⁾ **(Condicional)**.

4.1.6. Quando o aconselhamento genético é indicado em pessoas com IRD?

O aconselhamento genético é um procedimento destinado a informar uma pessoa sobre as possíveis consequências para ele ou seus familiares dos resultados de uma análise genética e suas vantagens e riscos e, quando apropriado, aconselhar sobre as possíveis alternativas derivadas da análise. Sendo que a transmissão das informações durante esse procedimento deve ser feita de forma clara e compreensível, abordando o risco de recorrência da doença e as possibilidades de prevenção pré e pós-natal.

O aconselhamento genético deve contar com a intervenção de um ou mais

profissionais e consistirá em:

1º. Interpretar a história médica pessoal ou familiar que permita avaliar o risco de ocorrência ou recorrência de uma doença ou característica genética. Elaborar do heredograma, que em alguns casos pode solicitar o exame de familiares para checar se são afetados.

2º Informar sobre o tipo de herança, as análises genéticas e suas consequências, a possibilidade de prevenção ou tratamento e a disponibilidade e acessibilidade dos recursos.

3º. Oferecer o conselho adequado, respeitando o princípio da autonomia das pessoas para a tomada de decisões.

4ª Solicitar o consentimento informado antes de realizar qualquer análise genética, depois de explicar sua validade e utilidade clínica, seus benefícios e as consequências derivadas da sua realização.

Como dito anteriormente, o aconselhamento genético é essencial, não apenas após a realização de testes genéticos, mas antes deles, quando se realiza o diagnóstico clínico^(61,62) e durante o processo de consentimento informado, dadas as implicações psicossociais que as doenças genéticas podem ter⁽⁶³⁾. O aconselhamento genético nos permite antecipar os diferentes resultados possíveis, incluindo os achados incertos e inesperados, ausência de resultados ou mutações genéticas preditivas, para que o paciente possa escolher se deseja ou não realizar estudos ou escolher quais resultados deve conhecer **(Qualidade Muito Baixa)**.

A informação genética é, em si, complexa para ser interpretada e aplicada ao nível clínico, por isso requer que o profissional que a transmite tenha um alto nível de conhecimento e experiência na disciplina e no aconselhamento genético. A interpretação correta dos testes de diagnóstico genético permite um melhor conhecimento dos riscos pessoais e familiares e do processo de decisão reprodutiva^(64,65) **(Qualidade Muito Baixa)**.

Todos os médicos que solicitarem testes moleculares devem fornecer aconselhamento genético a seus próprios pacientes, se estiverem qualificados para tal, ou garantir que o aconselhamento seja fornecido por um indivíduo treinado, como um geneticista médico ou conselheiro genético⁽⁴⁷⁾ **(Qualidade Muito Baixa)**.

Recomendações

Aconselhamento genético é sugerido no diagnóstico de todos os tipos de IRD monogênica, antes e depois do estudo genético **(Condicional)**.

Sugere-se que, durante o aconselhamento genético antes do teste genético, as preocupações e expectativas do paciente em relação aos testes sejam exploradas, que a possibilidade de achados negativos, incertos ou inesperados seja antecipada e que o paciente tenha a opção de realizar o teste genético ou não.

Sugere-se que o aconselhamento genético acompanhe o diagnóstico clínico **(Condicional)**.

No caso de decidir realizar o diagnóstico genético amplo, que avalie genes relacionados também a outras doenças, sugere-se que o profissional combine antes com o paciente que tipo de resultados deseja conhecer.

No caso de decidir fazer o teste genético, sugere-se oferecer ao paciente a opção de que as informações provenientes dos testes sejam dadas em consulta presencial em linguagem adequada ao entendimento do paciente.

Sugere-se informar os pacientes com IRD e suas famílias sobre a importância de receber aconselhamento genético antes de tomar decisões reprodutivas, bem como a avaliação do risco de transmissão para a prole e as alternativas existentes para prevenir a transmissão da doença.

Sugere-se que o aconselhamento genético deve fornecer informações sobre os riscos pessoais e familiares **(Condicional)**.

Aconselhamento genético é sugerido no diagnóstico pré-natal **(Condicional)**.

Aconselhamento genético é sugerido em indivíduos assintomáticos com risco para a doença da família. Deve ser orientado e as implicações de um teste discutidas. O teste genético só deve ser indicado se houver algum benefício sobre prevenção ou tratamento. **(Condicional)**.

4.2. Seguimento e intervenções psicológicas

4.2.1. Como deve ser feito o seguimento dos pacientes com IRD?

É interessante que o paciente com IRD seja avaliado e acompanhado por um oftalmologista especializado em retina ou por oftalmopediatra afim de acompanhar a evolução

da doença, identificar complicações relacionadas a distrofia da retina, orientar sobre novos sintomas e progressão da doença.

O acompanhamento dos pacientes com IRD deve ser pelo menos anual, com consultas oftalmológicas completas incluindo refração, biomicroscopia, tonometria e fundoscopia. Exames complementares como retinografia simples e autofluorescente, OCT e campo visual devem ser realizados para documentar estado da doença, acompanhar sua progressão e verificar a presença de complicações relacionadas a presença da distrofia retiniana como por exemplo, o edema macular. Para pessoas com doenças de mácula os exames de OCT e retinografia autofluorescente são os exames subsidiários mais úteis para avaliar a evolução. Outros exames podem ser realizados se for notado alguma mudança ou queixa diferente.

Caso se diagnostique catarata deve-se realizar a facoemulsificação se a catarata for responsável pela piora intensa da visão. É frequente que catarata adicione embaçamento e ofuscamento às queixas iniciais do paciente. Na escolha da lente intra-ocular a ser implantada, deve-se ter a preocupação de não retirar totalmente a miopia nos pacientes, pois estes usam a miopia como auxílio de visão subnormal para perto.

Os médicos têm importante papel de incentivar a reabilitação para baixa visão, trabalho com a equipe escolar e indicando treinamento de orientação e mobilidade. Na consulta inicial deve-se avaliar sua funcionalidade no dia-a-dia e orientar as adequações e reabilitações necessárias. Quando necessário deve-se indicar serviços especializados em baixa visão e instituições especializadas.

Tecnologias assistivas (ou tecnologias de apoio) são importantes ferramentas para aumentar a capacidade funcional dos indivíduos com distrofias de retina, por essa razão deve-se estimular o seu uso.

Alguns pacientes com baixa visão podem se beneficiar de cão guia e devem ser orientados a procurar instituições que trabalham na preparação destes animais e no estabelecimento da parceria usuário-cão.

A grande maioria dos pacientes tem quadros de visão subnormal, cegueira legal ou amaurose completa. Quando necessário sua situação deve ser atestada para obtenção de benefícios de direito para as pessoas com deficiência, além de motivos escolares e trabalhistas.

Para alguns indivíduos, em que a suspeita de quadro sindrômico se mantenha, o acompanhamento médico regular e multidisciplinar pode identificar alterações sistêmicas em outros momentos da vida. Exames otorrinolaringológicos, neurológicos, nefrológicos e endócrinos, podem fazer parte desse acompanhamento clínico.

Recomendações sobre o acompanhamento dos pacientes

Recomenda-se que o médico assegure que o paciente diagnosticado com IRD e sua família recebam explicações e orientações sobre a doença, além do aconselhamento genético apropriado e o diagnóstico genético, se indicado. Caso necessário encaminhar o paciente a um serviço de genética **(Condicional)**.

Orientar o paciente sobre reabilitação para baixa visão, incentivando a busca por serviços especializados, uso de tecnologias assistivas. Além de fornecer os atestados necessários para obtenção de benefícios de direito para as pessoas com deficiência.

Mediante a condições síndrômicas o paciente deve ser encaminhado para especialistas para melhor avaliação do caso. Esta avaliação multissistêmica ajudará também na conclusão do diagnóstico.

Em pacientes diagnosticados com IRD, sugere-se que a história clínica seja atualizada anualmente em consultas de acompanhamento, para documentar estado da doença, acompanhar sua progressão e verificar a presença de complicações associadas e as implicações da baixa visão na vida do indivíduo.

Informar aos pacientes da necessidade de entrar em contato com o oftalmologista diante de qualquer mudança em sua situação clínica oftalmológica durante o intervalo entre as consultas anuais, devido à alta prevalência de catarata e edema macular associado a essa doença, complicações estas tratáveis.

4.2.2. O acompanhamento e/ou tratamento psicológico é eficaz em pessoas com IRD?

O processo de adaptação à deficiência visual é uma experiência difícil. Doenças visuais degenerativas podem afetar o paciente social e psicologicamente, além de ser uma barreira na vida escolar/acadêmica do indivíduo, consequentemente afetando sua qualidade de vida⁽⁶⁶⁾. Além disso, em muitos casos de IRD as alterações funcionais da retina apareçam desde a infância, assim sendo essa dificuldade visual pode também impactar a formação da personalidade do indivíduo. As pessoas afetadas por uma deficiência visual tendem a ter piores níveis em dois indicadores de qualidade de vida, nível de satisfação com a vida e possibilidades de sofrer depressão, quando comparadas com indivíduos que não sofrem com isso⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ **(Qualidade Muito Baixa)**.

A presença de uma deficiência visual está associada a maior limitações de atividade e menos recursos econômicos, sociais e psicológicos⁽⁷⁰⁻⁷⁵⁾ o que está associado a uma pior

qualidade de vida^(71,72). Nesta situação, parece lógico que eles possam apresentar problemas emocionais, bem como em seus relacionamentos^(66,76). Parte dos pacientes com IRD podem se beneficiar de intervenções psicológicas voltadas a prevenção e redução de problemas psicológicos e o aumento da capacidade de lidar com o estresse associado à perda de visão⁽⁷⁶⁾ **(Qualidade Muito Baixa)**.

Para estabelecer intervenções voltadas ao aumento da qualidade de vida de deficientes visuais⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ deve se avaliar indicadores como: condição física, circunstâncias econômicas, ambiente social e, mais especificamente, aqueles ligados à capacidade de deslocamento independente e ao uso de visão residual **(Qualidade Muito Baixa)**.

A aceitação psicológica é um fator facilitador para tomada de decisões favoráveis a uma vida adaptada à deficiência, e conseqüentemente um caminho para se atingir uma melhor qualidade de vida.

Além deficiência propriamente dita, a confirmação do diagnóstico por meio de um teste genético também pode afetar psicologicamente o paciente. Por exemplo, o resultado de um teste genético pode impactar nos planos sobre ter filhos e criar sentimento de ansiedade ou culpa e pode mesmo perturbar o relacionamento do paciente com seus familiares. São casos em que a atenção psicológica deve ser recomendada.

Recomendações

Em pacientes com cegueira ou perda parcial da visão associada à IRD, recomenda-se considerar a atenção psicológica, principalmente durante o diagnóstico e nos momentos que o paciente sentir de maior agravo da doença. Cada caso deve ser avaliado individualmente quanto a necessidade desse suporte psicológico **(Condicional)**.

Familiares e cuidadores também devem ser avaliados quando a necessidade de uma orientação psicológica.

Sugere-se que os pacientes entrem em contato com grupos de pacientes, como o Grupo Retina Brasil e seus subgrupos. Esses grupos além de auxiliarem na tarefa educativa dos pacientes fornecendo diversas informações, também conseguem dar apoio psicológico para os pacientes com distrofias da retina, através do acolhimento, empatia e dos exemplos de superação.

Referências

1. Berger, W., Kloeckener-Gruissem, B., and Neidhardt, J. (2010). The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog. Retin. Eye Res.* 29, 335–375.
2. Den Hollander, A.I., Black, A., Bennett, J., and Cremers, F.P.M. (2010). Lighting a candle in the dark: Advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J. Clin. Invest.* 120, 3042–3053.
3. Haim, M. (2002). Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol.* 233, 1689–1699.
4. Bessant, D.A.R., Ali, R.R., and Bhattacharya, S.S. (2001). Molecular genetics and prospects for therapy of the inherited retinal dystrophies. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 11, 307–316.
5. Sohocki, M.M., Daiger, S.P., Bowne, S.J., Rodriguez, J.A., Northrup, H., Heckenlively, J.R., Birch, D.G., Mintz-Hittner, H., Ruiz, R.S., Lewis, R.A., et al. (2001). Prevalence of mutations causing retinitis pigmentosa and other inherited retinopathies. *Hum. Mutat.* 17, 42–51.
6. Daiger, S.P., Sullivan, L.S., and Bowne, S.J. (2015). RetNet Retinal Information Network.
7. Nash, B.M., Wright, D.C., Grigg, J.R., Bennetts, B., and Jamieson, R. V (2015). Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy. *Transl. Pediatr.* 4, 139–163.
8. Sahel, J.-A., Marazova, K., and Audo, I. (2015). Clinical Characteristics and Current Therapies for Inherited Retinal Degenerations. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 5, a017111–a017111.
9. Koenekoop, R.K., Lopez, I., Den Hollander, A.I., Allikmets, R., and Cremers, F.P.M. (2007). Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: Benefits, dilemmas and solutions. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 35, 473–485.
10. Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P.G., and Chinnery, P.F. (2011). Mitochondrial optic neuropathies - Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog. Retin. Eye Res.* 30, 81–114.
11. Karali, M., and Banfi, S. (2015). Inherited Retinal Dystrophies: The role of gene expression regulators. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 61, 115–119.

12. Motta, F.L., Martin, R.P., Filippelli-Silva, R., Salles, M.V., and Sallum, J.M.F. (2018). Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. *Sci. Rep.* 8, 15939.

13. Gillespie, R.L., Hall, G., and Black, G.C. (2014). Genetic testing for inherited ocular disease: Delivering on the promise at last? *Clin. Exp. Ophthalmol.* 42, 65–77.

14. American Academy of Ophthalmology (2016). Recommendations on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations-2016.

15. McCulloch, D.L., Marmor, M.F., Brigell, M.G., Hamilton, R., Holder, G.E., Tzekov, R., and Bach, M. (2015). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol.* 130, 1–12.

16. Wang, X., Wang, H., Sun, V., Tuan, H.-F., Keser, V., Wang, K., Ren, H., Lopez, I., Zaneveld, J.E., Siddiqui, S., et al. (2013). Comprehensive molecular diagnosis of 179 Leber congenital amaurosis and juvenile retinitis pigmentosa patients by targeted next generation sequencing. *J. Med. Genet.* 50, 674–688.

17. Sutherland, J.E., and Day, M.A. (2011). Advantages and disadvantages of molecular testing in ophthalmology. *Expert Rev. Ophthalmol.* 6, 221–245.

18. Chan, S., Freund, P.R., and Macdonald, I. (2013). Advances in the genetics of eye diseases. *Curr. Opin. Pediatr.* 25, 645–652.

19. Kumaran, N., Moore, A.T., Weleber, R.G., and Michaelides, M. (2017). Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br. J. Ophthalmol.* 101, 1147–1154.

20. Wiggs, J.L., and Pierce, E.A. (2013). Genetic Testing for Inherited Eye Disease: who benefits? *JAMA Ophthalmol.* 131, 1265.

21. Downs, K., Zacks, D.N., Caruso, R., Karoukis, A.J., Branham, K., Yashar, B.M., Haimann, M.H., Trzuppek, K., Meltzer, M., Blain, D., et al. (2007). Molecular Testing for Hereditary Retinal Disease as Part of Clinical Care. *Arch. Ophthalmol.* 125, 252.

22. Fu, Q., Wang, F., Wang, H., Xu, F., Zaneveld, J.E., Ren, H., Keser, V., Lopez, I., Tuan, H.-F., Salvo, J.S., et al. (2013). Next-Generation Sequencing–Based Molecular Diagnosis of a Chinese Patient Cohort With Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 54, 4158.

23. Pradhan, M., Hayes, I., and Vincent, A. (2009). An audit of genetic testing in diagnosis of inherited retinal disorders: a prerequisite for gene-specific intervention. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 37, 703–711.

24. Goodwin, P. (2008). Hereditary retinal disease. *Curr. Opin. Ophthalmol.* *19*, 255–262.
25. Shanks, M.E., Downes, S.M., Copley, R.R., Lise, S., Broxholme, J., Hudspith, K.A., Kwasniewska, A., Davies, W. IL, Hankins, M.W., Packham, E.R., et al. (2013). Next-generation sequencing (NGS) as a diagnostic tool for retinal degeneration reveals a much higher detection rate in early-onset disease. *Eur. J. Hum. Genet.* *21*, 274–280.
26. Chang, S., Vaccarella, L., Olatunji, S., Cebulla, C., and Christoforidis, J. (2011). Diagnostic Challenges in Retinitis Pigmentosa: Genotypic Multiplicity and Phenotypic Variability. *Curr. Genomics* *12*, 267–275.
27. Stone, E.M. (2007). Genetic Testing for Inherited Eye Disease. *Arch. Ophthalmol.* *125*, 205.
28. MacDonald, I.M., Tran, M., and Musarella, M.A. (2004). Ocular genetics: current understanding. *Surv. Ophthalmol.* *49*, 159–196.
29. Ruddle, J. (2014). Gene testing for the next generation. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* *42*, 1–1.
30. Hanein, S., Perrault, I., Gerber, S., Tanguy, G., Barbet, F., Ducroq, D., Calvas, P., Dollfus, H., Hamel, C., Lopponen, T., et al. (2004). Leber congenital amaurosis: Comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum. Mutat.* *23*, 306–317.
31. Stone, E.M. (2007). Leber Congenital Amaurosis—A Model for Efficient Genetic Testing of Heterogeneous Disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am. J. Ophthalmol.* *144*, 791-811.e6.
32. Chiang, J.P.-W., Lamey, T., McLaren, T., Thompson, J.A., Montgomery, H., and De Roach, J. (2015). Progress and prospects of next-generation sequencing testing for inherited retinal dystrophy. *Expert Rev. Mol. Diagn.* *15*, 1269–1275.
33. Saudi Mendeliome Group (2015). Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases. *Genome Biol.* *16*, 134.
34. Liutkevičienė, R., Lesauskaitė, V., Ašmonienė, V., Gelžinis, A., Zaliūnienė, D., and Jašinskas, V. (2012). Inherited macular dystrophies and differential diagnostics. *Medicina (Kaunas)*. *48*, 485–495.
35. Bravo-Gil, N., Méndez-Vidal, C., Romero-Pérez, L., González-Del Pozo, M., Rodríguez-De La Ruá, E., Dopazo, J., Borrego, S., and Antinolo, G. (2016). Improving

the management of Inherited Retinal Dystrophies by targeted sequencing of a population-specific gene panel. *Sci. Rep.* 6, 23910.

36. Molday, R.S., Kellner, U., and Weber, B.H.F. (2012). X-linked juvenile retinoschisis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog. Retin. Eye Res.* 31, 195–212.

37. Ellingford, J.M., Barton, S., Bhaskar, S., O'Sullivan, J., Williams, S.G., Lamb, J.A., Panda, B., Sergouniotis, P.I., Gillespie, R.L., Daiger, S.P., et al. (2016). Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J. Med. Genet.*

38. Ellingford, J.M., Barton, S., Bhaskar, S., Williams, S.G., Sergouniotis, P.I., O'Sullivan, J., Lamb, J.A., Perveen, R., Hall, G., Newman, W.G., et al. (2016). Whole Genome Sequencing Increases Molecular Diagnostic Yield Compared with Current Diagnostic Testing for Inherited Retinal Disease. *Ophthalmology* 123, 1143–1150.

39. Neveling, K., Collin, R.W.J., Gilissen, C., van Huet, R.A.C., Visser, L., Kwint, M.P., Gijzen, S.J., Zonneveld, M.N., Wieskamp, N., de Ligt, J., et al. (2012). Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. *Hum. Mutat.* 33, 963–972.

40. Wang, F., Wang, H., Tuan, H.-F., Nguyen, D.H., Sun, V., Keser, V., Bowne, S.J., Sullivan, L.S., Luo, H., Zhao, L., et al. (2014). Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum. Genet.* 133, 331–345.

41. Corton, M., Nishiguchi, K.M., Avila-Fernández, A., Nikopoulos, K., Riveiro-Alvarez, R., Tatu, S.D., Ayuso, C., and Rivolta, C. (2013). Exome Sequencing of Index Patients with Retinal Dystrophies as a Tool for Molecular Diagnosis. *PLoS One* 8, e65574.

42. Audo, I., Bujakowska, K.M., Léveillard, T., Mohand-Saïd, S., Lancelot, M.-E., Germain, A., Antonio, A., Michiels, C., Saraiva, J.-P., Letexier, M., et al. (2012). Development and application of a next-generation-sequencing (NGS) approach to detect known and novel gene defects underlying retinal diseases. *Orphanet J. Rare Dis.* 7, 8.

43. Fujinami, K., Zernant, J., Chana, R.K., Wright, G.A., Tsunoda, K., Ozawa, Y., Tsubota, K., Webster, A.R., Moore, A.T., Allikmets, R., et al. (2013). *ABCA4* Gene Screening by Next-Generation Sequencing in a British Cohort. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 54, 6662.

44. Zaneveld, J., Wang, F., Wang, X., and Chen, R. (2013). Dawn of ocular gene therapy: implications for molecular diagnosis in retinal disease. *Sci. China Life Sci.* 56, 125–133.

45. Daiger, S.P., Sullivan, L.S., and Bowne, S.J. (2013). Genes and mutations causing

retinitis pigmentosa. *Clin. Genet.* **84**, 132–141.

46. Anasagasti, A., Irigoyen, C., Barandika, O., López de Munain, A., and Ruiz-Ederra, J. (2012). Current mutation discovery approaches in Retinitis Pigmentosa. *Vision Res.* **75**, 117–129.

47. Stone, E.M., Aldave, A.J., Drack, A. V, Maccumber, M.W., Sheffield, V.C., Traboulsi, E., and Weleber, R.G. (2014). Recommendations of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Am. Acad. Ophthalmol.* 1–5.

48. Daiger, S.P., Sullivan, L.S., Bowne, S.J., Birch, D.G., Heckenlively, J.R., Pierce, E.A., and Weinstock, G.M. (2010). Targeted high-throughput DNA sequencing for gene discovery in retinitis pigmentosa. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pp. 325–331.

49. Jin, X., Qu, L.H., Meng, X.H., Xu, H.W., and Yin, Z.Q. (2014). Detecting genetic variations in hereditary retinal dystrophies with next-generation sequencing technology. *Mol. Vis.* **20**, 553–560.

50. Lacey, S., Chung, J.Y., and Lin, H. (2014). A comparison of whole genome sequencing with exome sequencing for family-based association studies. In *BMC Proceedings*, p. S38.

51. Soens, Z.T., Branch, J., Wu, S., Yuan, Z., Li, Y., Li, H., Wang, K., Xu, M., Rajan, L., Motta, F.L., et al. (2017). Leveraging splice-affecting variant predictors and a minigene validation system to identify Mendelian disease-causing variants among exon-captured variants of uncertain significance. *Hum. Mutat.* **38**, 1521–1533.

52. Braun, T.A., Mullins, R.F., Wagner, A.H., Andorf, J.L., Johnston, R.M., Bakall, B.B., Deluca, A.P., Fishman, G.A., Lam, B.L., Weleber, R.G., et al. (2013). Non-exomic and synonymous variants in ABCA4 are an important cause of Stargardt disease. *Hum. Mol. Genet.* **22**, 5136–5145.

53. den Hollander, A.I., Koenekoop, R.K., Yzer, S., Lopez, I., Arends, M.L., Voesenek, K.E.J., Zonneveld, M.N., Strom, T.M., Meitinger, T., Brunner, H.G., et al. (2006). Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. *Am. J. Hum. Genet.* **79**, 556–561.

54. Liquori, A., Vaché, C., Baux, D., Blanchet, C., Hamel, C., Malcolm, S., Koenig, M., Claustres, M., and Roux, A.F. (2015). Whole USH2A Gene Sequencing Identifies Several New Deep Intronic Mutations. *Hum. Mutat.*

55. Bujakowska, K.M., Fernandez-Godino, R., Place, E., Consugar, M., Navarro-Gomez, D., White, J., Bedoukian, E.C., Zhu, X., Xie, H.M., Gai, X., et al. (2016). Copy-number variation is an important contributor to the genetic causality of inherited retinal

degenerations. *Genet. Med.*

56. Nishiguchi, K.M., Tearle, R.G., Liu, Y.P., Oh, E.C., Miyake, N., Benaglio, P., Harper, S., Koskiniemi-Kuendig, H., Venturini, G., Sharon, D., et al. (2013). Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and NEK2 as a new disease gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *110*, 16139–16144.

57. Sullivan, L.S., Bowne, S.J., Seaman, C.R., Blanton, S.H., Lewis, R.A., Heckenlively, J.R., Birch, D.G., Hughbanks-Wheaton, D., and Daiger, S.P. (2006). Genomic rearrangements of the PRPF31 gene account for 2.5% of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* *47*, 4579–4588.

58. Chung, S.H., Gillies, M., Sugiyama, Y., Zhu, L., Lee, S.-R., and Shen, W. (2015). Profiling of microRNAs involved in retinal degeneration caused by selective Müller cell ablation. *PLoS One* *10*, e0118949.

59. Conte, I., Hadfield, K.D., Barbato, S., Carrella, S., Pizzo, M., Bhat, R.S., Carissimo, A., Karali, M., Porter, L.F., Urquhart, J., et al. (2015). MiR-204 is responsible for inherited retinal dystrophy associated with ocular coloboma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *112*, E3236–E3245.

60. Huang, X.-F., Wu, J., Lv, J.-N., Zhang, X., and Jin, Z.-B. (2015). Identification of false-negative mutations missed by next-generation sequencing in retinitis pigmentosa patients: a complementary approach to clinical genetic diagnostic testing. *Genet. Med.* *17*, 307–311.

61. McKibbin, M., Ahmed, M., Allsop, M.J., Downey, L., Gale, R., Grant, H.L., Potrata, B., Willis, T.A., and Hewison, J. (2014). Current understanding of genetics and genetic testing and information needs and preferences of adults with inherited retinal disease. *Eur. J. Hum. Genet.* *22*, 1058–1062.

62. Branham, K., and Yashar, B.M. (2013). Providing comprehensive genetic-based ophthalmic care. *Clin. Genet.* *84*, 183–189.

63. Sutherland, J.E., and Day, M.A. (2009). Genetic counseling and genetic testing in ophthalmology. *Curr. Opin. Ophthalmol.* *20*, 343–350.

64. Heon, E. (2003). Predictive DNA testing in ophthalmology: View 1. *Br. J. Ophthalmol.* *87*, 633-a-635.

65. Combs, R., McAllister, M., Payne, K., Lowndes, J., Devery, S., Webster, A.R., Downes, S.M., Moore, A.T., Ramsden, S., Black, G., et al. (2013). Understanding the impact of genetic testing for inherited retinal dystrophy. *Eur. J. Hum. Genet.* *21*, 1209–1213.

66. Chacón-López, H., López-Justicia, M.D., and Vervloed, M.P.J. (2014). Psychological and educational recommendations for working with young people with Retinitis Pigmentosa. *Sch. Psychol. Int.* 35, 357–369.
67. DiNuzzo, A.R., Black, S.A., Lichtenstein, M.J., and Markides, K.S. (2001). Prevalence [correction of prevalence] of functional blindness, visual impairment, and related functional deficits among elderly Mexican Americans. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 56, M548-51.
68. Horowitz, A., Brennan, M., and Reinhardt, J.P. (2005). Prevalence and Risk Factors for Self-Reported Visual Impairment Among Middle-Aged and Older Adults. *Res. Aging* 27, 307–326.
69. Reinhardt, J.P. (1996). The importance of friendship and family support in adaptation to chronic vision impairment. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 51, P268-78.
70. Furner, S.E., Rudberg, M.A., and Cassel, C.K. (1995). Medical Conditions Differentially Affect the Development of IADL Disability: Implications for Medical Care and Research. *Gerontologist* 35, 444–450.
71. McAuley, E., Konopack, J.F., Motl, R.W., Morris, K.S., Doerksen, S.E., and Rosengren, K.R. (2006). Physical activity and quality of life in older adults: Influence of health status and self-efficacy. *Ann. Behav. Med.* 31, 99–103.
72. Ormel, J., Kempen, G.I., Penninx, B.W., Brilman, E.I., Beekman, A.T., and van Sonderen, E. (1997). Chronic medical conditions and mental health in older people: disability and psychosocial resources mediate specific mental health effects. *Psychol. Med.* 27, 1065–1077.
73. Reinhardt, J.P., Boerner, K., and Benn, D. (2003). Predicting Individual Change in Support Over Time Among Chronically Impaired Older Adults. *Psychol. Aging* 18, 770–779.
74. Verbrugge, L.M., and Patrick, D.L. (1995). Seven chronic conditions: their impact on US adults' activity levels and use of medical services. *Am. J. Public Health* 85, 173–182.
75. Vu, H.T. V, Keeffe, J.E., McCarty, C.A., and Taylor, H.R. (2005). Impact of unilateral and bilateral vision loss on quality of life. *Br. J. Ophthalmol.* 89, 360–363.
76. Pinquart, M., and Pfeiffer, J.P. (2013). Perceived social support in adolescents with and without visual impairment. *Res. Dev. Disabil.* 34, 4125–4133.

77. Somani, S., Brent, M.H., and Markowitz, S.N. (2006). Visual field expansion in patients with retinitis pigmentosa. *Can. J. Ophthalmol.* 41, 27–33.

78. Crossland, M.D., and Silver, J.H. (2005). Thirty years in an urban low vision clinic: changes in prescribing habits of low vision practitioners. *Optom. Vis. Sci.* 82, 617–622.

79. Markowitz, S.N. (2006). Principles of modern low vision rehabilitation. *Can. J. Ophthalmol.* 41, 289–312.