

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

GEAN FERREIRA NUNES  
MOISÉS EPIFÂNIO DE SOUZA  
MONALISA ROSÁLIA TAVARES NOGUEIRA DOS SANTOS

**O USO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO  
PARA Distrofia Retiniana**

RECIFE

2022

**GEAN FERREIRA NUNES**  
**MOISÉS EPIFÂNIO DE SOUZA**  
**MONALISA ROSÁLIA TAVARES NOGUEIRA DOS SANTOS**

**O USO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO PARA DISTROFIA RETINIANA**

Trabalho de conclusão do Curso de Farmácia do  
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA,

Orientador (a): Prof. Ms<sup>a</sup>. Janira Maria Nascimento Alves  
Bezerra.

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

N972u Nunes, Gean Ferreira

O uso da terapia gênica no tratamento para distrofia retiniana / Gean Ferreira Nunes, Moisés Epifânio de Souza, Monalisa Rosália Tavares Nogueira dos Santos. - Recife: O Autor, 2022.

36 p.

Orientador(a): Ms. Janira Maria Nascimento Alves Bezerra.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Gene RPE65. 2. Distrofias retinianas. 3. Vírus adeno-associados. 4. Luxturna. 5. Terapia genética. I. Souza, Moisés Epifânio de. II. Santos, Monalisa Rosália Tavares Nogueira dos. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

“Em algum lugar, alguma coisa incrível  
está esperando para ser conhecida.”

(Carl Sagan)

## RESUMO

A distrofia retiniana (DR) consiste numa doença de origem genética caracterizada por mutações em genes que causam disfunções progressivas na visão, devido as funções essenciais resultantes da codificação e produção de proteínas responsáveis pela foto transdução das células fotorreceptoras. O RPE65 é um dos genes envolvidos nesse processo, quando sofre mutação, causa alterações na visão até perda completa, por meio da autodegeneração celular. A distrofia de retina mais comumente evidenciada em adultos é a Retinose Pigmentar (RP), e em crianças existem casos de Amaurose Congênita de Leber (LCA). O Luxturna é o primeiro medicamento inovador de terapia gênica indicado para RP e LCA associada ao gene RPE65, sendo um marco biotecnológico farmacêutico para medicina. Sua tecnologia gênica é baseada na inserção exógena de genes sadios nas células da retina do indivíduo, através de um vetor de vírus adeno-associados, restaurando a quantidade de proteínas a ser codificada. Após aprovação por agências como a, Food and Drugs Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA), a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) sendo assegurado pela Comissão Nacional Técnica de Biossegurança (CTNBio) aprovou e regulamentou seu uso no Brasil, ainda em processo de farmacovigilância pelos pacientes brasileiros. O objetivo do trabalho foi dissertar sobre o emprego da terapia gênica no tratamento de algumas distrofias retinianas, demonstrando o papel do farmacêutico no regulamento dessas tecnologias e acompanhamento após comercialização. Os artigos selecionados foram em bases de dados como: SciElo, Pubmed e Science Direct. Entre os termos utilizados para pesquisa estão: “Terapia gênica”, “distrofias retinianas” e “luxturna”. Através de anos de estudo e estudos clínicos, foi observado a comprovação da biossegurança e eficácia do luxturna, e uma recuperação visual equiparado aos níveis fisiológicos normais nos pacientes observados. Diante desse cenário de sucesso deste medicamento, a expectativa é que novas tecnologias semelhantes venham a ser lançadas no mercado, e com isso aumentar o número de possibilidades terapêuticas para essas doenças raras.

Palavras-chave: Gene RPE65; Distrofias retinianas; Vírus adeno-associados; Luxturna; Terapia genética.

## ABSTRACT

Retinal dystrophy (RD) is a disease of genetic origin characterized by mutations in genes that cause progressive dysfunction in vision, due to essential functions resulting from the encoding and production of proteins responsible for phototransduction of photoreceptor cells. RPE65 is one of the genes involved in this process, and when it is mutated, it causes changes in vision until complete loss, through cellular self-degeneration. The most commonly in adults evidenced retinal dystrophy is Retinitis Pigmentosa (RP), and in children there are cases of Leber's Congenital Amaurosis (LCA). Luxturna is the first innovative gene therapy drug indicated for RP and ACL associated with the RPE65 gene, being a pharmaceutical biotechnological milestone for medicine. Its gene technology is based on the exogenous insertion of healthy genes into the individual's retinal cells, through a vector of adeno-associated viruses, restoring the amount of proteins to be encoded. After approval by agencies such as the Food and Drugs Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA), the Health Surveillance Agency (ANVISA) being assured by the National Technical Biosafety Commission (CTNBio) approved and regulated its use in Brazil, still undergoing pharmacovigilance by Brazilian patients. The objective of this work is to discuss the use of gene therapy in the treatment of some retinal dystrophies, demonstrating the role of the pharmacist in the regulation of these technologies and follow-up after commercialization. The selected articles were in databases such as: SciElo, Pubmed and Science Direct. Among the terms used for research are: "Gene therapy", "retinal dystrophies" and "luxturna". Through years of study and clinical studies, evidence of the biosafety and efficacy of luxturna was observed, and a visual recovery equivalent to normal physiological levels in the observed patients. Given this scenario of success of this drug, the expectation is that new similar technologies will be launched on the market, and thus increase the number of therapeutic possibilities for these rare diseases.

Keywords: RPE65 gene; retinal dystrophies; Adeno-associated virus; Luxturna; gene therapy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

- Figura 1:** Técnica in vivo e ex vivo da terapia gênica ..... 11
- Figura 2:** Mecanismo de infecção do VAA na célula do hospedeiro..... 12
- Figura 3:** Genes envolvidos com as funções da retina ..... 14
- Figura 4:** Administração subretiniana através da cânula..... 17
- Figura 5:** Representação do emprego da terapia gênica em doenças, tendo o câncer com maior prevalência (66,5%), seguido de doenças cardiovasculares, monogênicas e infecciosas.....21
- Figura 6:** Emprego dos vetores virais nesse modelo, sendo o mais utilizado o Retrovírus (50%), Adenovírus (50%), seguido dos Poxvírus na produção de vacinas, e os VAA. ....22
- Figura 7:** Campo visual A antes da intervenção do luxturna na região sub-retiniana, campo visual B após intervenção, demonstrando topograficamente uma maior sensibilidade retiniana a estímulos luminosos.....23

### QUADROS

- Quadro 1:** Datas das aprovações regulatórias das terapias avançadas por órgãos de saúde da Europa, Estados Unidos da América e Brasil .....26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DR Distrofia Retiniana

DNA *DeoxyriboNucleic Acid*

EPR Epitélio Pigmentar de Retina

ALC Amaurose Congênita de Leber

RP Retinose Pigmentar

P&D Pesquisa e Desenvolvimento

RDC Resolução da Diretoria Colegiada

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RNA *Ribonucleic Acid*

VAA Vírus Adeno-associados

ERG Eletrorretinografia

DRGIG Distrofia Retiniana Grave de Início Grave

DRIP Degeneração Retiniana de Início Precoce

FDA Food and Drug Administration

EMA European Medicines Agency

KDa Kilodalton

MG Miligrama

KG Kilograma

GV Genomas Virais

PTA Produtos de Terapia Avançada



RAM Reação Adversa ao Medicamento

PRM Problemas Relacionados ao Medicamento

TGO Terapias Gênicas Oculares

SUS Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	7
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	8
<b>2.1 Objetivos geral</b> .....	8
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	9
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	9
<b>3.1 Terapia gênica</b> .....	9
3.1.1 Vírus Adeno-associados.....	11
<b>3.2 Distrofias Retinianas</b> .....	13
<b>3.3 Luxturna (voterigeno neparvoveque)</b> .....	15
3.3.1 Administração da luxturna .....	16
<b>3.5 O papel do farmacêutico</b> .....	18
<b>4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO</b> .....	20
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	20
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	27
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	29

## 1 INTRODUÇÃO

A busca por novas tecnologias se torna um desafio frequente nas indústrias farmacêuticas, pois visa terapias mais promissoras nos tratamentos de algumas doenças. A terapia gênica é um modelo que vem sendo destaque e foco de estudos clínicos que pretende remodelar a prática clínica. O objetivo da terapia gênica é induzir o organismo a produzir proteínas através da introdução de um gene viável a um tecido específico. Sendo aplicada também em alguns casos, na supressão de determinada proteína, dependendo da natureza patológica da doença, a fim de alcançar uma resposta clínica positiva (ZORZI et al., 2017).

A terapia gênica está baseada na inserção de genes de forma exógena em um tecido alvo, o qual pode possuir células defeituosas em seu DNA, que podem gerar dificuldades em sua atividade fisiológica. O propósito dessa terapia é o reparo do gene celular e estimular sua atividade na síntese de proteínas celulares, direcionando para o funcionamento de maneira estável do maquinário celular. A terapia gênica pode ser empregada no tratamento de diversas patologias, dentre elas: distrofias oculares, que com o decorrer do tempo podem ocasionar a perda de visão, comprometendo a saúde do indivíduo (COCO; HAN; SALLUM, 2009).

As distrofias oculares são ocasionadas com maior frequência na região do Epitélio Pigmentar de Retina (EPR), que podem ser de origem hereditária, através de genes defeituosos transferidos pelos pais, ou adquirida, ligada a fatores externos ou a patologias crônicas como a Diabetes mellitus. Pacientes que são acometidos por essas distrofias retinianas, perdem a sensibilidade da luz, percepção do campo visual e visão de cores, podem apresentar nistagmo (movimentos oculares involuntários), entre outros sinais e sintomas. São distrofias que gradativamente degradam o campo visual e podem resultar na cegueira (MENDELL et al, 2021).

O olho, por ser um órgão translúcido e bem compartimentado, se tornou um alvo de estudos para aplicação de terapia gênica, e demonstrou sucesso na substituição de genes para essas doenças na retina, direcionando para novas possibilidades de tratamento. Desta forma, uma das possibilidades de tratamento com essa metodologia se dá pelo uso do medicamento Luxturna, indicado para distúrbios do

gene RPE65, diretamente ligado a Amaurose Congênita de Leber (ACL), sendo também indicado para Retinite Pigmentosa (RP), distrofias hereditárias que comprometem a visão. O medicamento realiza a entrega de genes através da inserção do vetor Vírus Adeno Associados tipo 2 (VAA2) (SAHEL et al, 2021).

Com a implementação de um medicamento no mercado de tecnologia inovadora, é necessário um investimento alto em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), contanto com todo conhecimento tático para elaborar um produto e acompanhar seus processos. A estratégia de grandes empresas é investir em produtos biotecnológicos e de nanotecnologia, gerando inovação no seguimento farmacêutico. Para isso, os processos de pesquisa básica, estudo pré-clínicos e clínicos, e a farmacovigilância, são realizados por profissionais de saúde, inclusive o farmacêutico. Auxiliando em toda pesquisa clínica do produto e suas possíveis reações adversas, determinando sua segurança e eficácia para o tratamento (MACHADO, 2021).

Nos ensaios randomizados, a importância da investigação clínica estabelece o conhecimento, a inovação e eficiência, estando o farmacêutico presente desde autorização da fabricação até o circuito do medicamento nas bases de ensaios clínicos, garantindo o cumprimento das normativas técnicas (ALMEIDA, 2013). O papel do profissional farmacêutico é bastante relevante no monitoramento dos ensaios, e em especial na avaliação da inovação terapêutica, tendo suas atividades voltadas também em assuntos regulatórios nos processos de desenvolvimento de tecnologia, registro, introdução ao mercado e informação, visando um estado de saúde mais sustentável (GUERREIRO, 2020).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos geral**

Discorrer sobre o emprego da terapia gênica no tratamento de distrofias oculares e atuação do farmacêutico.

## 2.2 Objetivos específicos

- Destacar como funciona a terapia gênica nos tratamentos de distrofias retiniana, indicando o vetor ideal no desenvolvimento do medicamento
- Discorrer sobre distrofias retinianas, quais as mais comuns evidenciadas e como elas modificam o curso da visão do indivíduo.
- Apresentar dados e estudos do Luxturna, sobre seu desenvolvimento, sua indicação, administração e mecanismo de ação.
- Descrever o papel do farmacêutico no desenvolvimento de medicamentos.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Terapia gênica

Os descobrimentos das características das doenças associados a genes e o conhecimento da variabilidade genética com a sequenciação do DNA e isolamento de genes, deu o início a pesquisas clínicas em terapia gênica. A técnica se baseia no uso de ácidos nucleicos para uso terapêutico que busca a modificação do curso da doença e a cura. A entrega desses ácidos nucleicos pode ser realizada por vetores virais e não virais, porém, os não virais demonstraram em estudos uma eficácia limitada. Os estudos clínicos se iniciaram em 1989, sendo a China o primeiro país a aprovar um medicamento gênico em 2003, desde então já são mais de 144 aprovações até 2018 (BISCAIA, 2020).

A terapia gênica consiste no tratamento terapêutico para doenças de caráter raro, através da inserção de cópias de genes em células defeituosas que não tem o gene integrado no cromossomo celular. Tal terapia faz uso de genes exógenos sadios para o tratamento de doenças que sofrem com alterações distróficas de origem genética hereditária. Dessa forma, a molécula integrada por vetores, auxilia as células a manter seu funcionamento normal, fornecendo novas informações, evitando assim o desenvolvimento ou o agravamento da doença, um importante mecanismo que recupera a saúde do indivíduo. (AZEVEDO, 2009).

A terapia gênica engloba um conjunto de técnicas que possibilita a introdução de sequências de DNA ou RNA no interior de células-alvo, podendo ser in vivo ou ex vivo, com vista a modular os níveis de expressão das proteínas funcionais. Na técnica ex vivo, são retiradas células do paciente, e é realizada uma modificação na fita do DNA, e assim, reintroduzida as células no paciente previamente isolada por meio de transplante autólogo. Na técnica in vivo, o gene modificado é levado diretamente ao organismo do paciente, sendo necessário a utilização de vetores, dispensando a retirada de células e sua subsequente reintrodução no paciente (**Figura 1**) (CARMONA et al, 2021).

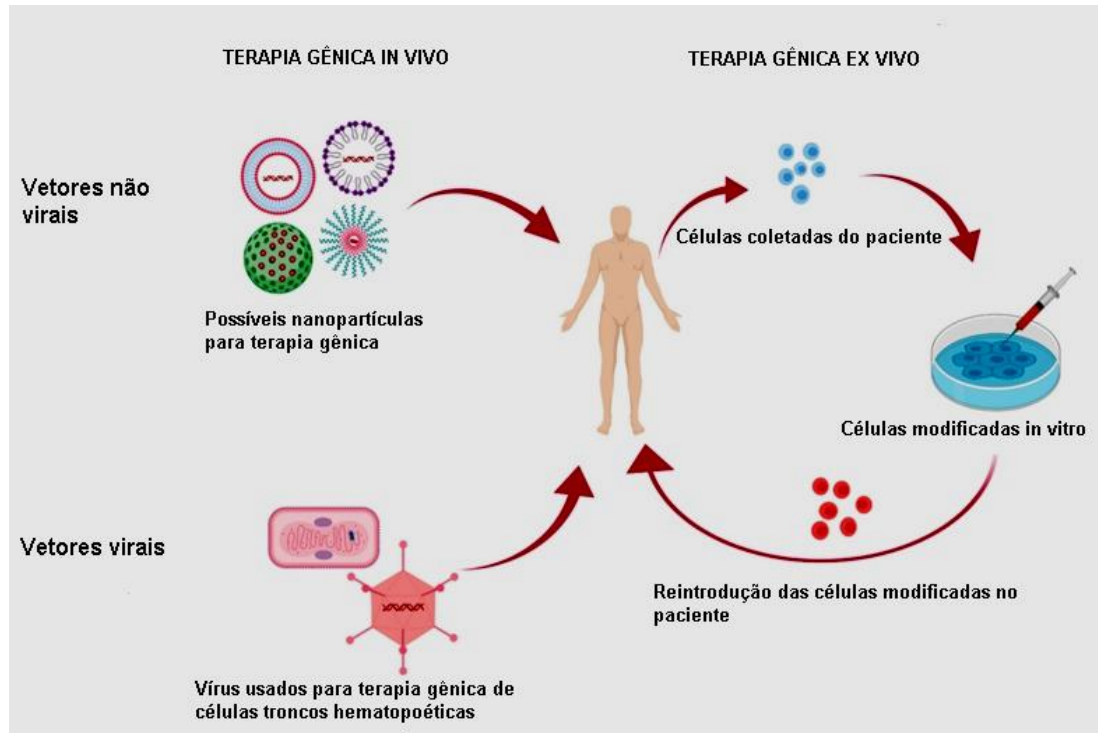
Segundo Silva et al. (2021), os produtos de terapia gênica mediante a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 508/21, que dispõe sobre as “Boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica”, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são descritos como, “produtos biológicos cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucleico recombinante, com o objetivo de modificar (regular, reparar, substituir, adicionar ou anular uma sequência genética) ou modificar a expressão do gene, com vistas de obter resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico”.

A terapia gênica pode ser empregada em tratamentos posteriormente aos seus avanços significativos no campo da biologia molecular em meados século XX, por meio de técnicas que possibilitaram o mapeamento do genoma humano e de doenças monogênicas. No final da década de 1970 e começo dos anos 1980, iniciaram-se pesquisas com subclonagem de genes de mamífero, plasmídeos e bacteriófagos, e no mesmo período foram desenvolvidos técnicas de transferências de genes para células de mamíferos utilizando retrovírus como vetores virais. Essas pesquisas e estudos clínicos foram cruciais para o avanço da terapia gênica em humanos (OLIVEIRA et al., 2018).

A geneterapia é um método que permite alterar o funcionamento das células do paciente, considerada como uma alternativa para tratar determinadas patologias genéticas, cujos procedimentos clínicos já adotados não produziam efeitos satisfatórios ou eram inexistentes, resultando em falhas terapêuticas. Enquanto a terapia convencional tem como objetivo principal amenizar os sintomas de forma

inconstante, a terapia gênica apresenta como proposta tratar a base genética das doenças, com objetivo curativo e não paliativo. (GUAN, 2016).

**Figura 1:** Técnica in vivo e ex vivo da terapia gênica



Fonte: Repugaty; Sarkar, (2019).

Para a melhor escolha do vetor, deve ser analisado o risco potencial de integração, que está na possibilidade das informações genéticas sejam atingidas e transcritas no núcleo celular do hospedeiro e seu fator imunogênico baixo, como por exemplo, o Vírus Adeno-AssociadoS tipo 2 (VAA2), que é bastante utilizado na elaboração de medicamentos de terapia gênica, inclusive em distrofias de retina, já que o tecido retiniano é pós mitótico, onde não ocorre mais divisão celular, impossibilitando que células se multipliquem com o DNA falho, e o AAV2 pode infectar qualquer tipo celular (FISCHER, 2017).

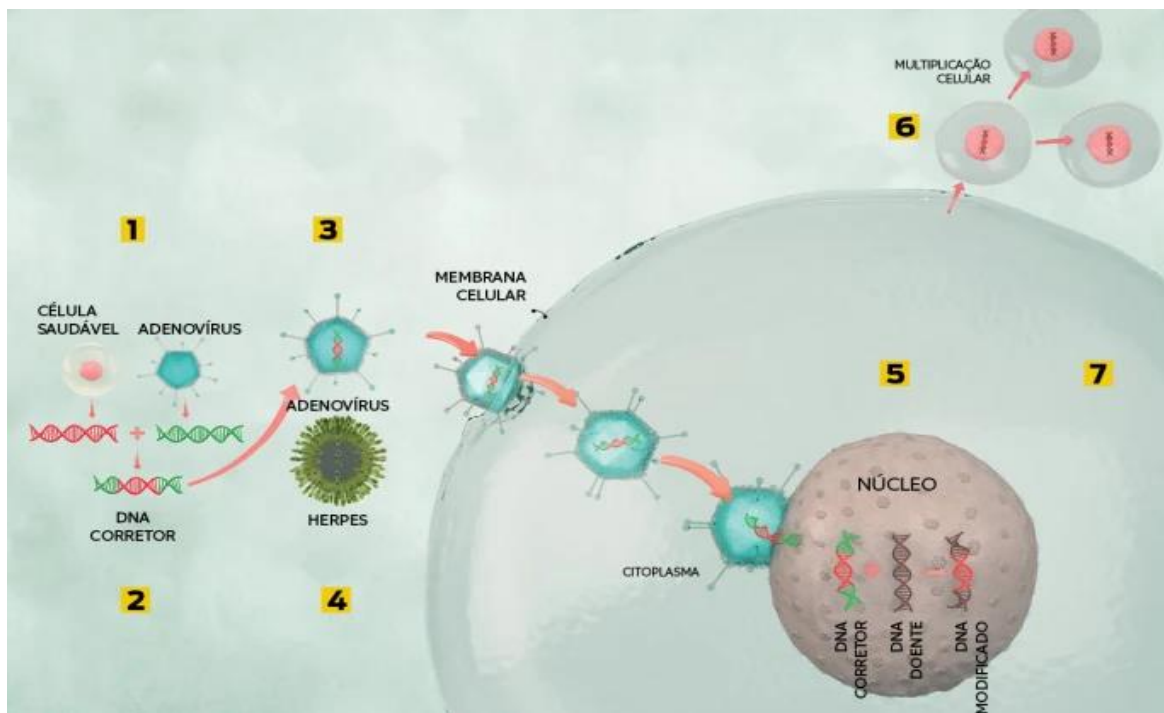
### 3.1.1 Vírus Adeno-associados

Os vírus adenoassociados estão entre os vetores virais mais empregados na terapia gênica. Eles são pequenos vírus de DNA de fita simples, com genomas

lineares, apresentando apenas dois genes, pertence à família *Parvoviridae* e é dependente de outros vírus como adenovírus ou herpes vírus para mediar a infecção (PAIXAO, 2019). Eles são relativamente mais simples de serem obtidos, e podem estimular pouco o sistema imunológico do paciente, amplificando o tempo de expressão do transgene. Os vírus adenoassociados produzem uma resposta imune específica suave, não danoso ao paciente, e nenhuma resposta imune inata inespecífica (COLOMBO et al., 2017).

Antes de serem introduzidos no paciente, os vírus usados como vetores, sofrem várias modificações genéticas, retirando ou inativando genes que oferecem virulência ao organismo do ser humano, e inserindo o gene de funcionalidade terapêutica. Então, ao se ligar e adentrar nas células alvos, os vetores virais injetam seu material genético integrando o gene terapêutico no DNA do paciente possibilitando assim a transcrição e a tradução do gene para sua proteína funcional correspondente, por consequente utilizam instrumentos moleculares da célula hospedeira para expressar seus genes (**Figura 2**) (ARTIOLI et al., 2007).

**Figura 2:** Mecanismo de infecção do VAA na célula do hospedeiro



Fonte: Paiva, (2017).



As etapas da mediação do vírus nas células do hospedeiro ocorrem primeiramente com as proteínas do capsídeo, onde interagem com as células-alvo e não-alvo e a definir o tropismo tecidual e a capacidade da infecção. Os vetores de VAA2 ganham entrada nas células alvo usando o receptor de proteoglicano de sulfato de heparano intracelular. As partículas virais então penetram lentamente no núcleo, possivelmente através do complexo do poro nuclear, onde sua fita de DNA é integrada ao DNA da célula hospedeira, modificando assim seu DNA e funcionamento celular (FISCHER, 2017).

### **3.2 Distrofias Retinianas**

O processo visual ocorre através da fototransdução, onde as células fotorreceptoras da retina transformam estímulos luminosos em impulsos nervosos (FREITAS et al, 2019). No entanto, quando ocorre à ausência ou mutações em genes que integram o DNA do indivíduo nessas células receptoras e em células do epitélio pigmentado da retina, com o decorrer do tempo, a retina sofre degeneração progressiva, levando à cegueira. E pode também resultar numa distrofia retiniana hereditária correlacionada a um ou vários grupos de genes que possuem distúrbios e conseqüente mudando o curso da visão (COCO et al, 2009).

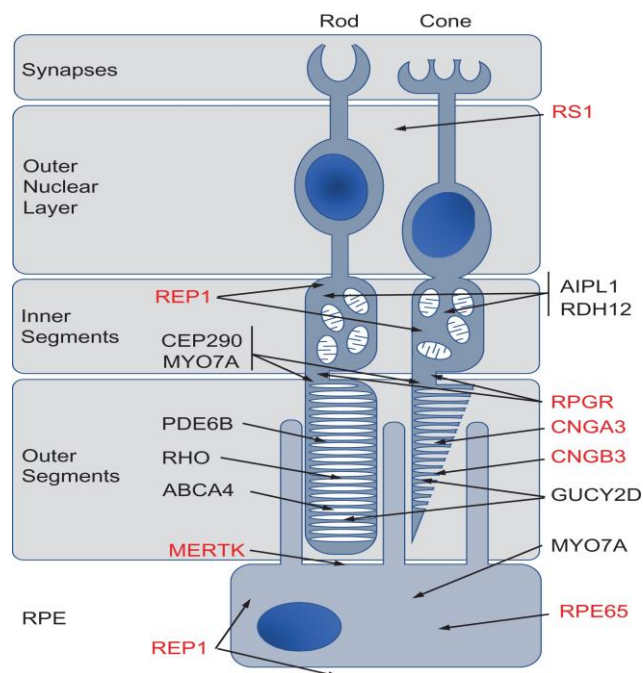
Os genes mais afetados pelas mutações são, EYS, RPGR e USH2A, relacionados à distrofia mais relatada, à Retinite Pigmentosa (RP), e os genes RPE65, CEP290 e CRB1, em distrofias de infância, à Amaurose Congênita de Leber (ACL), que corresponde em média 5% dos casos de distrofias, sendo o gene RPE65 responsável por em média 16% dos casos já relatados. Esses genes são responsáveis por codificar proteínas celulares, que possuem papel fundamental na fototransdução, no ciclo visual, na regulação gênica e na estrutura celular dos fotorreceptores (MOTTA et al, 2018).

O gene RPE65, faz parte do grupo de genes responsáveis pela transdução da luminosidade da retina ocular. O gene tem como papel, codificar uma proteína específica e essencial para o ciclo visual, sendo ela, a Isomerohidrolase retinóide, de 65 Quilodanton (KDa), (DUCLOYER et al., 2020). O gene RPE65 é expresso no

Epitélio Pigmentar de Retina (EPR) junto com os demais genes, (**Figura 3**), com função de regenerar o cromóforo 11-cis retinal, para as células fotorreceptoras exercer seu papel funcional (MAGUIRE, 2020). A isomerase retinóide, além de ter essas funcionalidades, ela expressa um papel importante na conversão de vitamina A, responsável pelo pigmento visual. Sua ausência impacta na homeostase visual, reduzindo o senso de formação de imagem e luminosidade (BAËTA et al., 2019).

A ausência ou deficiência do gene RPE65 nas células fotorreceptoras, ocasiona perda progressiva da visão, onde as células não possuem funcionalidade a se deterioraram, e as mutações bialélicas desse gene no organismo, além de não contribuir para codificação de proteínas essenciais na saúde do ciclo celular, condiciona uma grande interferência nos pigmentos de visão, por não estimular a metabolismo da vitamina A. Tais patologias referentes ao distúrbio desse gene já podem ser evidenciadas em pacientes com 2 meses de vida (CADTH, 2021).

**Figura 3:** Genes envolvidos com as funções da retina



Fonte: Kumaran et al, (2018).

A Retinite Pigmentosa (RP) afeta em torno de 4% da população mundial, e de acordo com o senso do Conselho Brasileiro de Oftalmologia, essa retinopatia atinge 1 em cada 4000 pessoas, sendo 40% dos casos ocorre o agravo da doença,

ocasionando a perda progressiva da visão, sendo classificada em adulta, juvenil e congênita, de acordo com o período em que os sinais e sintomas se manifestam no indivíduo, sendo detectados através de exames de análise de fundo de olho e eletrofisiologia ocular ou eletrorretinograma, que registra a atividade elétrica provocada pela luz (FURTADO et al, 2015).

Geralmente a perda da visão se manifesta na idade adulta por hemeralopia, caracterizada pela diminuição da capacidade visual, popularmente conhecida por “visão turva”, seguida de diminuição do campo de visão periférico e consequentemente a diminuição da acuidade visual e da visão de cores. (FISHER, 2017). São evidenciadas também, distrofias infantis de retina em crianças e lactentes, sendo um ataque precoce às células do Epitélio Pigmentar de Retina (EPR), levando a alterações no desenvolvimento visual do lactente nos primeiros seis meses de vida, diagnosticando a ACL, pela qual foi objeto de estudo para desenvolver terapias inovadoras de caráter gênico, afins de tratamento (DUCLOYER et al, 2020).

A ACL faz parte de um subgrupo das degenerações hereditárias de retina, patologias moleculares com características heterogêneas fenotipicamente. Pacientes acometidos pela ACL são crianças menores de um ano de vida que apresentam quadros de aversão a luminosidade, fricção dos olhos, desatenção visual, movimentos oculares involuntários e nistagmo, sendo necessária a realização para diagnóstico o exame de eletrorretinografia (ERG) para detectar o nível de atividade da retina para um possível diagnóstico de ACL. Essa fisiopatologia quando desenvolvida na forma tardia, em crianças com idade de 5 a 10 anos, é descrita como Distrofia Retiniana Grave de Início Precoce (DRGIP) ou Degeneração Retiniana de Início Precoce (DRIP), sendo o início da RP (MAGUIRE et al., 2020).

### **3.3 Luxturna (voterigenoo neparvoveque)**

O luxturna é o medicamento utilizado na terapia gênica indicado para LCA e RP ACL e RP associada a mutações bialélicas, que corresponde a uma herança de gene defeituoso herdada de cada genitor, específico do gene RPE65. O medicamento é composto por vetores de vírus Adenoassociados de sorotipo 2

(VAA2) de sorotipo 2 modificados, que fornece cópias do gene sadios e semelhantes ao da retina, auxiliando na codificação do gene RPE65 nas células, sintetizando as proteínas necessárias para a visão. O vetor utilizado no vovetigene neparvoveque não ocasiona patologias ao ser humano (CADTH, 2021). Desempenhando uma melhora no quadro na função de retina e dando perspectiva de vida aos pacientes (KUMARAN et al., 2018). Desempenhando uma melhora de quadro na função de retina e dando perspectiva de vida aos pacientes (KUMARAN et al., 2018).

Desenvolvido pela indústria farmacêutica *Spark therapeutics*, especializada em medicamentos de terapia genética avançada, localizada na Pensilvânia nos EUA, foi aprovado em 2017 pela Food and Drug Administration (FDA), e em 2018 pela European Medicines Agency (EMA), sendo conhecida mundialmente pelo grupo Novartis, que obteve o licenciamento internacional deste medicamento, fabricado e comercializando em diversos países (MAGUIRE et al, 2021). Após analisar o benefício-risco no tratamento do medicamento em pacientes brasileiros, foi aprovado recentemente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com autorização de comercialização dentro do Brasil (SATO, 2021).

Medicamento promissor no emprego da medicina oftálmica, sendo uma das alternativas de tratamento mais eficaz no presente momento, onde, a utilização do luxturna apresenta o intuito de remodelar o trajeto dessas doenças e fornecer mais qualidade de vida a indivíduos acometidos por essas distrofias. Para o medicamento possuir efeito farmacológico é necessário que o paciente ainda apresente células sadias no epitélio pigmentar de retina, viabilizando a interação das células com o vetor, que reagirá ao estímulo para codificar tais proteínas. Quando o quadro clínico está em estágio avançado de degeneração o tratamento se torna inviável (BAETA et al, 2019).

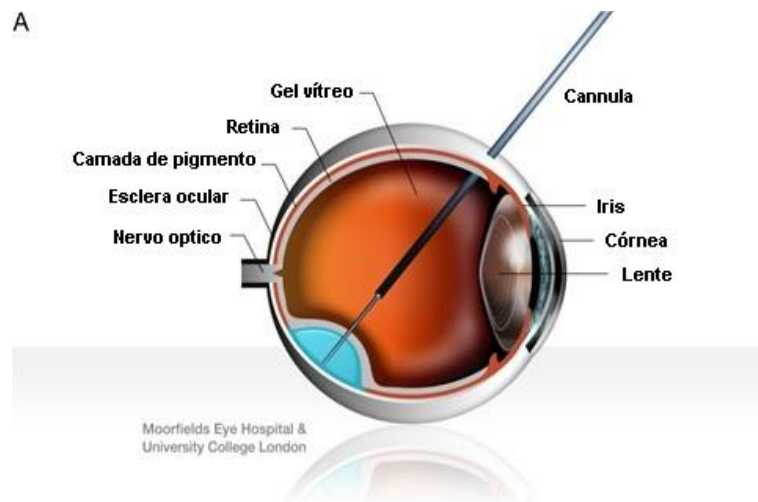
### 3.3.1 Administração da luxturna

Antes da cirurgia, no contexto geral é recomendado que o paciente utilize um imunomodulador, a base de prednisona, para evitar que haja algum tipo de reação do organismo com o vetor. Essa administração do glicocorticoide (prednisona), é iniciada 3 dias antes do procedimento cirúrgico, sendo reajustada a dose conforme com o passar dos dias, iniciando com 1mg/Kg, por 7 dias incluindo o pré e pós-operatório, e reduzindo para 0,5mg/Kg durante 5 dias consecutivos, e em seguida

por mais 5 dias alternados. A dose do Luxturna para cada olho é de  $1,5 \times 10^{11}$  gv (genomas virais), o volume total administrado de 0,3 ml no espaço sub-retiniano. O intervalo do procedimento cirúrgico de cada olho é de 6 dias (CADTH, 2021).

A administração sub-retiniana se torna mais eficaz na entrega dos vetores quando analisado com o vetor intravítreo, que é uma técnica menos evasiva, porém, por ser uma via mais imunogênica não garante total efetividade no processo (KUMARAM et al., 2018). Antes do procedimento, a pupila do paciente é dilatada e anestesiada, em seguida um microbicida de amplo espectro é administrado nas regiões conjuntiva, córnea e pálpebra é realizado uma vitrectomia cirúrgica e identificado o local da administração. A ponta da cânula é colocada na superfície de retina, sendo aplicada ao longo da arcada vascular superior, a pelo menos 2mm distal do centro da fóvea. Após injetar, observar a formação de uma bolha subretiniana inicial e completar a injeção do volume total nesse local da retina, (Figura 4) (BRASIL, 2021).

**Figura 4:** Administração subretiniana através da cânula



Fonte: Kumaran et al, (2018).

Com o avanço biotecnológico na medicina através de Produtos de Terapia Avançada (PTAs), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), elaborou uma RDC, nº 508/2021, onde classifica esses produtos em três classes: Produtos de terapia gênica, produtos de terapia celular avançada e produtos de engenharia tecidual. Diante das aprovações de órgãos de saúde extremamente respeitados pelos seus critérios de aprovação e regulamentação, como a FDA e a EMA, a

ANVISA por breves questionamentos sobre aprovação dos PTAs no Brasil, em 2016, juntamente com a procuradoria federal, partindo do princípio da “*dignidade da pessoa humana nos direitos fundamentais à vida e saúde*”, habilitou a aprovação de regulamentar a utilização desses produtos no Brasil (SILVA, 2021).

Mediante a RDC N°338/2020 da ANVISA, que dispõe “*sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências*”, para aprovação do Luxturna no Brasil, é necessário que critérios básicos sejam realizados como a “análise de comprovação de segurança e eficácia por meio de dados nos experimentos pré-clínicos, comprovação de produção com requisitos de qualidade e boas práticas de fabricação, estudos de mecanismos, estabilidade e distribuição do produto, previsão de eventos adversos, cuidados ao paciente, monitoramento e gerenciamento de risco pós uso, como outros dados”. A ANVISA mediante aprovação, realiza acompanhamento dos pacientes que utilizaram o medicamento juntamente com o fabricante, a fim de analisar seu perfil de eficácia e segurança, sendo também analisado pela Comissão Nacional Técnica de Biossegurança (CTNBio) (BRASIL, 2020).

### **3.5 O papel do farmacêutico**

O profissional farmacêutico no seu contexto geral, tem o papel fundamental na saúde, onde, sua assistência denota um exercício técnico-científico na área, assumindo a responsabilidade na qualificação das equipes nos serviços de saúde. Seu papel é assegurar serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde de forma igualitária. No sistema Único de Saúde (SUS), estabelece uma função de otimizar os recursos financeiros, afim de evitar desperdícios monetários na aquisição de medicamentos, além de atuar no controle de qualidade, segurança terapêutica, educação dos profissionais de saúde, objetivando o uso racional de medicamentos (MAGALHÃES, 2019).

Com o desenvolvimento na linha industrial e as diversas alternativas de medicamento disponíveis no mercado, as indústrias visam sempre a inovação e segurança dos seus produtos, e a realização do controle de qualidade, garante a

credibilidade do medicamento. Na gestão de qualidade, o farmacêutico garante a certificação dos insumos farmacêuticos e medicamentos, antes de ser comercializado. Seguindo todas as normas relevantes de produção, legislações sanitárias exigidas do setor industrial e as Boas Práticas de Fabricação (BPF) (RAMOS; ANDRADE, 2022).

O farmacêutico tem importante papel no desenvolvimento de medicamentos, por possuir conhecimento na área farmacogênica, que direciona o estudo dos genes herdados no organismo do indivíduo e a interação dos medicamentos com o tratamento de doenças de acordo com seu genoma específico, enriquecendo em nível de informações na elaboração do fármaco para determinada disfunção genética. Contribui também em outras diretrizes, como na farmacovigilância, tendo sua aplicação clínica na melhor promoção terapêutica ao paciente, de forma segura e eficaz (BATISTA, 2021).

Nos ensaios clínicos o objetivo é identificar os efeitos farmacológicos, farmacodinâmicos, efeitos indesejáveis, analisar as taxas de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um medicamento. Todo o ensaio é acompanhado através dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), sendo um dos intervenientes mais ativos no circuito do medicamento experimental, que são as etapas que o medicamento percorre. Tem papel na organização e funcionamento do setor clínico e elabora toda documentação essencial no desenvolvimento do ensaio clínico. Garante o armazenamento dos medicamentos direcionados ao estudo, conferindo a segurança, transparência, responsabilidade e rastreabilidade (FERREIRA, 2019).

A importância da farmacovigilância na produção de novos medicamentos é prever e relatar os possíveis eventos adversos que a nova molécula possa causar nos pacientes. Esses problemas relacionados ao medicamento ocorrem após administração, podendo ser consequência ou não do fármaco. As reações adversas estão diretamente ligadas à administração do medicamento. Caso observado esses problemas, a notificação deve ser realizada de imediato a central farmacêutica da indústria, e a todos os profissionais envolvidos no desenvolvimento do fármaco. Todos esses eventos são notificados ao prontuário do paciente e informados se são

comuns, e a frequência que são evidenciados na população analisada (PEREA, AYUSO, 2021).

A categoria de profissional que mais acompanha as Reações Adversas ao Medicamento (RAM) e realiza notificações no sistema brasileiro de farmacovigilância no Notivisa (Sistema Nacional de Notificação Vigilância Sanitária) são os farmacêuticos, tendo um dos maiores desempenhos na farmacovigilância. Atuando no acompanhamento dos pacientes, monitoramento de prontuários, e identificação de Problemas Relacionados ao Medicamento (PRM), quando comparado a outros profissionais de saúde (MELO, DUARTE, ARRAIS, 2021).

#### **4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO**

Para a produção do trabalho foi realizado uma revisão de literatura sobre a temática: distrofias retinianas e terapia gênica, pelo qual foram observados e escolhidos para consulta os mais significativos estudos divulgados e encontrados nas bases de pesquisa do Scientific Eletronic Library Online (SciElo), Pubmed, Science Direct, entre o período de 2015 a 2022, e 2 arquivos mais antigos, porém uteis para o desenvolvimento, dentre os anos de 2007 e 2009, dispendo como referência artigos científicos originais e de revisão.

Foram utilizadas as palavras chaves na pesquisa: “Gene EPE65”, “Distrofias retinianas”, “Vírus adeno-associado”, “Luxturna”, “Terapia gênica”. Adotado como critérios de inclusão foram reunidos artigos que abordavam a respeito de medicamentos de terapia gênica, os vetores ideais no desenvolvimento desses medicamentos, o uso do luxturna para as distrofias retinianas, e o papel do farmacêutico na farmacovigilância dos pacientes, sendo selecionados os mais relevantes sobre o real assunto do trabalho, sem restrição de idiomas. Como critérios de exclusão foram desconsiderados artigos que fugiam do tema central do trabalho e os que estavam fora do corte temporal.

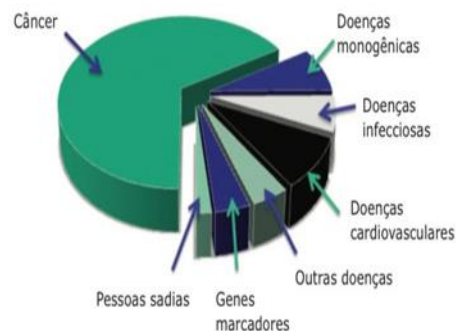
#### **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**



Silva e Junior (2018) destacam que se o motivo de algumas doenças se desenvolverem está relacionado no defeito do genoma, seu tratamento então seria na correção do DNA através dos genes específicos. Entretanto, essas abordagens através da terapia gênica demonstram ser mais propícia quando apenas um gene específico está alterado, como nas doenças monogênicas, já em uma doença multifatorial como o câncer, a perspectiva de eficácia no tratamento é mais baixa, já que se trata de distúrbios em diversos genes da célula que ocasiona o desenvolvimento da doença.

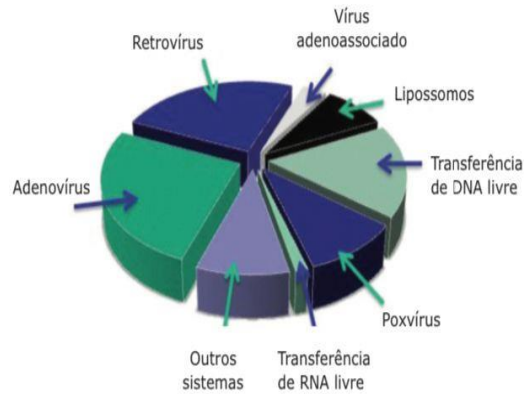
Menck e Ventura (2007), destacaram que após o século XXI, com a descoberta do sequenciamento genético e o desenvolvimento de técnicas informatizadas para o desenho de genes, métodos de abordagem gênica foram aplicados em várias áreas (Figura 5), surgindo a ideia de utilizar vetores virais para transporte e inserção de genes específicos no paciente (Figura 6). Porém, a utilização desses vetores necessita de bastante estudo clínico para qual tecido alvo será aplicado, pois, apesar da alta eficiência de transdução do DNA de alguns vetores, podem apresentar alta resposta imunológica, desencadeando danos ao paciente.

**Figura 5:** Representação do emprego da terapia gênica em doenças, tendo o câncer com maior prevalência (66,5%), seguido de doenças cardiovasculares, monogênicas e infecciosas.



Fonte: Menck, Ventura, (2007).

**Figura 6:** Emprego dos vetores virais nesse modelo, sendo o mais utilizado o Retrovírus (50%), Adenovírus (50%), seguido dos Poxvírus na produção de vacinas, e os VAA.



Fonte: Menck, Ventura, (2007).

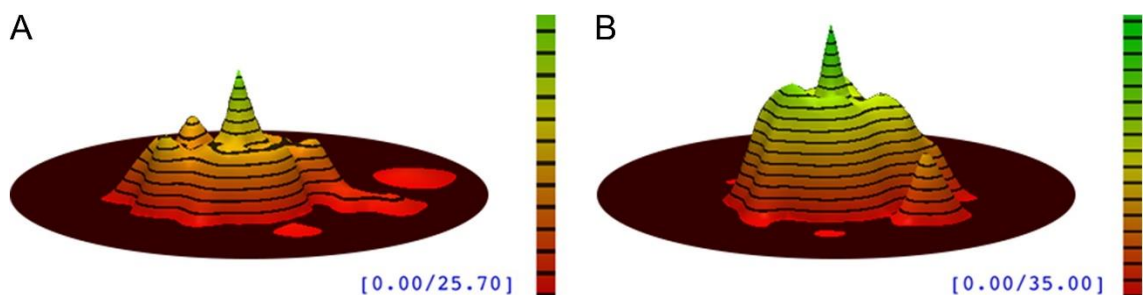
Coco et al. (2009), aborda o uso da terapia gênica em distúrbios oculares, enfatizando que o olho é um órgão ideal para aplicação, devido as suas características anatômicas e imunogênicas, e enfoca que o vetor ideal deve possuir baixa citotoxicidade, imunogenicidade, baixo custo, produção em larga escala, regulação do tempo de expressão e fácil manipulação. Kumaran et al. (2018), concorda que o olho por ser transparente, entrega maior acessibilidade na técnica microcirúrgica de suspensão do vetor. E em relação ao vetor, expressa a mesma ideia de que deve possuir baixa imunogenicidade como o AAV.

Segundo Furtado et al. (2015), a distrofia hereditária de retina que mais acomete a população mundial é a RP, e a retinose da LCA a mais específica em recém-nascidos e crianças. A RP desde 1875, é a principal causa de deficiência visual associada a degeneração de retina hereditária. Apesar de ser um fato verídico e alarmante, foi um dos principais motivos que alavancaram modelos experimentais em estudos de terapia gênica no tratamento de distrofia de retina, sendo mapeado diversos genes e doenças para aplicação de técnicas inovadoras que restaurem e modifiquem o erro genético.

De acordo com Kumaran et al. (2018), duas técnicas existentes de terapia gênica que vem sendo aplicada em modelos de ensaios clínicos. Um modelo é na

entrega de vetores intravireo e a outra é utilizada através de uma injeção sub-retiniana na camada do EPR. As duas técnicas realizam a entrega de vetores de AAV2 na região ocular. Porém, existe uma discordância na taxa de efetividade dos dois modelos. O modelo intravireo possui barreiras anatômicas no campo de entrega vetorial, além de possuir maior ação imunológica, já na sub-retiniana a entrega é realizada exatamente no EPR, tendo maior aproveitamento na ação dos vetores (Figura 7).

**Figura 7:** Campo visual A antes da intervenção do luxturna na região sub-retiniana, campo visual B após intervenção, demonstrando topograficamente uma maior sensibilidade retiniana a estímulos luminosos.



Fonte: Kumaran et al, (2018).

Freitas et al. (2019), realizou uma analogia das distrofias que acometem o campo visual dos seres humanos, cães e camundongos, onde ambas foram identificadas através das análises moleculares e modelos experimentais, com características genóticas e fenotípicas bastantes similares, estando envolvidas por genes do EPR. Essas disfunções em animais modelo, foram tratadas com o experimento de AAV2 com genes RPE65, onde foi destacado melhoria na acuidade visual e resgate funcional. Esses dados de resultados científicos comprovados nos ensaios são bastante necessários para avaliar a biossegurança do medicamento.

A respeito da entrega de ácidos nucleicos nos tecidos alvos, Li et al. (2022) direciona o estudo de mais de 3000 ensaios clínicos, após aprovações gradativas de

mais de 20 medicamentos desse seguimento, dentre eles estando o, Luxturna indicado para RP e LCA. O luxturna em um ensaio clinica fase III, mostrou taxa de efetividade sem eventos adversos em 65% dos pacientes estudados. Os resultados positivos do luxturna se baseiam na compatibilidade do vetor com o tecido alvo e sua baixa toxicidade com o organismo, resultando em respostas clínicas satisfatórias durante o percurso dos ensaios.

De acordo com Benatti et al. (2022), possibilita o sucesso do luxturna como uma potencial transformação na terapia gênica, já que esses vírus são objetos de estudo clínicos em mais de 1.700 ensaios clínicos para diversos tipos de patologias consideradas até então sem tratamento, e que os vírus adenoassociados (AAV), atualmente está sendo o vetor mais estudado para tratamento de distúrbios neurológicos. A terapia gênica é um conceito novo que abrange novos horizontes, porém, para cada patologia especifica exige um modelo de engenharia molecular diferente nesses vetores, sendo necessária muita investigação científica.

Chen et al. (2022), estudou os conceitos básicos da farmacologia de acordo com a terapia gênica. Um fluxograma que analisa termos de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) no modelo gênico. Onde, PK está ligado ao genoma do vetor, RNA transgene e produto transgene, e PD é a resposta fisiológica onde acontece a modificação patológica e padrões de eficácia, analisado também biodistribuição. Porém, apesar da análise da biodistribuição dar maior segurança ao produto, esse número pode variar em diversas etapas, seja na descoberta, na modulação do desenho do vetor, ou para melhorar o tropismo do vetor para o tecido, até na reavaliação das agências reguladoras.

Baêta et al. (2019), avaliou as consequências que ausência do gene RPE65 faz com a retina, que afeta primeiramente as células fotorreceptoras, cones e bastonetes do EPR, causando atrofiar, em seguida degeneração e morte celular. O gene RPE65 é responsável por 2% dos casos de RP e 16% de LCA. No estudo foi avaliado que o tratamento das doenças associadas ao RPE65 melhorou a visão por período extenso, porém, não impediu que algumas células fotorreceptoras não se deteriorassem, mas não influenciou na acuidade visual e percepção de imagem. Mesmo assim é necessário a investigação de seu efeito protetor do epitélio retiniano mediante essas informações.

Maguire et al. (2021), estudou a patogênese da distrofia relacionada ao gene RPE65 em modelos animais e humanos, que demonstrou anormalidades histopatológicas no EPR, como gotículas de lipídios citoplasmáticas que vão progredindo de acordo com a faixa etária, juntamente com exames de ERG que detectaram alterações nas camadas celulares. O desafio maior é selecionar os pacientes para submeter ao tratamento do Luxturna, já que foi evidenciado variantes do RPE65, podendo não resultar no resultado clínico significativo, sendo assim, necessária cautela na análise para elaborar o plano de terapia, sendo possível um tratamento complementar se necessário.

Um estudo clínico realizado com vetores AAV2 e AAV4 ligado a pacientes com disfunção no RPE65 apresentou respostas satisfatórias. Meur et al. (2018), destaca que 9 pacientes foram avaliados com idade entre 9 e 42 anos, onde após um ano na administração do vetor, não houve nenhuma notificação de eventos adversos relacionados ao medicamento. Apenas um paciente apresentou fatores neutralizantes, porém, se tornou estável, sem aumento relativo. Destacando que cada paciente analisado apresentou melhora no seu déficit visual comparado a antes do tratamento. Nuzbrokh et al. (2019), em seu teste de mobilidade multiluminância, também apresentou resultados convincentes de melhora, influenciando na aprovação do luxturna pela FDA.

No Sistema Único de saúde (SUS) existe dificuldade em incorporar esses medicamentos de tecnologias avançadas com base nos órgãos internacionais de saúde, na Europa e Estados Unidos (**Quadro 1**). Segundo Sato (2021), no país existe o modelo Fee-For-Service (pagamento por procedimento) que contribuem a não incorporações desses medicamentos, devido ao pagamento por serviço e performance, além do custo alto do medicamento, fazendo pacientes recorrer por meios judiciais para realizar a adesão. Apesar de estudos comprovarem eficácia, no país brasileiro existe essa problemática grande, e a falta de investimentos nesse tipo de tecnologia, dificulta o avanço em saúde no Brasil.

**Quadro 1:** Datas das aprovações regulatórias das terapias avançadas por órgãos de saúde da Europa, Estados Unidos da América e Brasil

Terapia	Europa (EMA)	EUA (FDA)	BRASIL (ANVISA)
Strimvelis	26/05/2016	Não Aprovado	Não Aprovado
Kymriah (tisagenlecleucel)	22/08/2018	30/08/2017	Não Aprovado
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	23/08/2018	18/05/2018	Não Aprovado
Luxturna (voterigene neparvovec)	22/11/2018	10/12/2017	06/08/2020
Zynteglo (betibeglogene autotemcel)	29/05/2019	Não Aprovado	Não Aprovado
Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)	18/05/2020	24/05/2019	17/08/2020
Tescartus (brexucabtagene autoleucel)	Não Aprovado	24/07/2020	Não Aprovado

Fonte: Adaptado de Sato (2021).

Mediante aprovação de medicamentos novos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são exigidos critérios básicos para regulamentação, sendo essencial a farmacovigilância no trajeto do medicamento dentro ensaio clínico, analisando os possíveis Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM), como discorre Zanelato (2020) em seu trabalho. Segundo Melo et al (2021), o profissional farmacêutico é o que mais identifica uma RAM, e notifica a ANVISA. Vários PRMs contribuem para a não efetividade do tratamento, e o farmacêutico é vital nesse processo, tanto no âmbito hospitalar como em estudos clínicos de

medicamentos, como contribuindo na adesão a terapia, analisando os riscos-benefícios para garantir uma segurança e eficiência no plano terapêutico.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O desenvolvimento do estudo deste medicamento evidenciou um conceito terapêutico que já vem sendo utilizada na medicina no tratamento de doenças raras, sendo a terapia gênica um modelo promissor na recuperação da saúde do indivíduo. Nesse sentido, fica claro que o tema a respeito necessita de mais atenção e investigação clínica para desvendar as possíveis origens patológicas e soluções de terapia para essas doenças raras. Com a aprovação do luxturna no tratamento da RP e LCA, e sua efetividade na entrega do gene, e a resposta celular mediante a transcrição, comprova que o genoma humano é a área que compete maior investigação para desvendar todo o processo patogênico das doenças com base no DNA.

Com os dados descritos no trabalho, o modelo gênico do Luxturna atingiu resultados positivos no tratamento das distrofias retinianas, e que impôs um novo modelo terapêutico para recuperação da saúde dos pacientes acometidos por essas disfunções retinianas. Restaurando o funcionamento celular no EPR e consequentemente modelando totalmente o curso da doença e vida do indivíduo. O principal desafio no estudo da terapia gênica é o potencial efeito imunológico que o organismo possa causar em resposta a introdução dos vetores virais, influenciando a entrega dos genes. Mediante a isso, é explicável a pouca oferta desses produtos.

Porém, tecnologias como o Luxturna aprovadas por órgãos de saúde bastante criteriosos como a FDA, EMA e ANVISA, juntamente com sua demonstração clínica na efetividade de tratamento das distrofias, aplicada na área de oftalmologia genética, elucida uma nova oportunidade para a medicina de desempenhar um papel importante no tratamento de doenças complexas e multifatoriais como, distúrbios genéticos hereditários, câncer, infecções virais, como o HIV, a partir do emprego de tecnologias gênicas, para melhor servir a população acometida por tais patologias, dando uma maior perspectiva de vida.

Logo, é necessário que os profissionais de saúde envolvidos tenham um potencial conhecimento na área gênica para auxiliar na elucidação dessas doenças e de novas tecnologias. Cada etapa do estudo clínico deve ser seguida de acordo com protocolos e diretrizes desenvolvidos pelo profissional da área, estando farmacêutico envolvido em todo o processo, desde a investigação científica, no desenvolvimento da tecnologia, e todo percurso do medicamento acabado, até a fase 4 que inicia o processo de farmacovigilância do produto, onde monitora e executa qualquer meio de intervenção de acordo com a resposta do paciente a terapia, além de instruir toda a equipe no processo clínico.

Fica evidente que o profissional farmacêutico tem papel importante em várias etapas no processo e vem ganhando bastante espaço com o avanço das tecnologias farmacêuticas, e em breve novos estudos relacionados a terapia gênica aplicada na prática em doenças serem divulgados, fornecendo maior informação a respeito tanto dessas tecnologias inovadoras como o planejamento e manuseio terapêutico.



## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. L. **O papel do farmacêutico no ensaio clínico**. Universidade de Coimbra, Portugal, 2019.
- ARTIOLI, G. G, HIRATA, R. D. C, JUNIOR, A. H. L. Terapia gênica, doping genético e esporte: fundamentação e implicações para o futuro. **Revista Brasileira de Medicina no Esporte**, v. 13, n.5, pg. 349-354, 2007.
- AZEVEDO, E. S. Terapia Gênica. Revista Bioética. **Revista interdisciplinar em Ciências e Biológicas**, v.1, n.1, pg. 3-10, 2017.
- BAETA, G. P; PIMENTA, A. R; LAGO, J. V. S; SILVA, S. F; GONÇALVES, T. R. Luxturna para distrofia retiniana associada à mutação do RPE65. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**, v.3, n. 1, pg. 61-66, Minas Gerais, 2019.
- BATISTA, P. M. F. **A importância do ensino da farmacogenética e da farmacogenômica: caracterização curricular dos mestrados integrados em ciências farmacêuticas, em Portugal**. Algarve, 2021.
- BENATTI, H. R; EDWARDS, H. L. G. Adeno-Associated Virus Delivery Limitations for Neurological Indications. **Human Gene Therapy**, v.33, n. 1-2, pg. 1-7, 2022.
- BISCAIA, C. **Terapia genica: Sistemas de entrega, mecanismos moleculares, e abordagens terapêuticas aprovadas**. Universidade de Algarve, Portugal, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº338 de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Dossiê de avaliação de tecnologia da saúde Luxturna**. Grupo Novartis 2021
- CANADA, CADTH. Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde. **Relatório de Revisão Clínica: Votorigene neparvovec (luxturna)**, janeiro, 2021.
- CARMONA, S; SILVA. S; CRUZ, M. T. Terapia gênica na doença de Alzheimer: Uma nova abordagem terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v.10, n.2, pg. 64-105, 2021.

CHEN, N; SUN, K; CHEMUTURI, N. V; CHO, H; XIA, C. Q. The perspective of DMPK on Recombinant Adeno-Associated Virus-Based Gene Therapy: Past learning, current support, and future contribution. **The AAPS Journal**, v. 24, n.31, january, 2022.

COCO, M; HAN, S. W; SALLUM, J. M. F. Terapia gênica em distrofia hereditárias de retina. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.72, n.4, pg. 560-566, 2009.

COLOMBO, G. A; MELO, G. L; MATTER, L. B. Uso de vírus adeno-associado: Um avanço na terapia gênica. **Revista interdisciplinar em Ciências e Biológicas**, v.1, n.1, pg. 3-10, 2017.

DUCLOYER, J. B; MEUR, G. L; CRONIN, T; ADJALI, O; WEBER, M. La therapie gemique des retinetes pigmentaires hereditaries. **Medecine Sciences**, v.36, n. 6-7, pg. 607-615, julho, 2020.

FERREIRA, V. F. G. **Desenvolvimento de um Manual do Setor de Ensaio Clínicos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares. Experiência profissionalizante na vertente de farmácia comunitária, hospitalar e investigação.** Universidade da Beira Interior, ciências da saúde, Covilhã, 2019.

FISCHER, M. D. Sobre la terapia génica para enfermedades de la retina. **Ophthalmologica**, v. 238, pg. 48–55, 2017.

FREITAS, H. M; FERREIRA, F. M. Distrofias hereditárias da retina e principais avanços no estudo da atrofia progressiva de retina – um modelo para a retinose pigmentar dos seres humanos. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v.17, pg 1-10, 2019.

FURTADO, M. G; NISHIO, L. H. E; MOVIO, M; WALTER, L. T. Um olhar sobre a retinose pigmentar. **Instituto nano cell**, v.3, n.2, 2015.

GUAN, R; GODDARD, M. A; MACK, D. L; CHILDERS, M. K. Gene therapy in monogenic congenital myopathies. **Methods, regenerative medicine**, v. 99, pg. 91-99. 2016.

GUERREIRO, M. I. C. C. **O papel das autorizações de utilização excepcionais no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal, enquadramento legal e regulamentar e contexto atual.** Colégio de especialidades de assuntos regulamentares, Ordem dos farmacêuticos, pg. 1-66, Portugal, 2020.

KUMARAM, N; MICHAELIDES, M; SMITH, A. J; ALI, R. R; BAINBRIDGE, J. W. B. Retinal gene therapy. **British Medical Bulletin**, v.126, n.1, pg. 13-25, 2018.

LI, Z; ZHANG, L; JIANG, K; ZHANG, Y; LIU, Y; HU, G; SONG, J. Biosafety assessment of delivery systems for clinical nucleic acid therapeutics. **Biosafety and Health**, pg. 1-13, China, 2022.

LUXTURNA: Injetável. Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer. São Paulo: Novartis Biociências S.A, 2021. Bula de remédio. Disponível em: <<https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-LUXTURNA-Solucao-concentrada-para-injecao-subretiniana-Medico.pdf>>. Acesso em: 20.03.2022

MACHADO, P. M. O; RENAULT, T. B; PARANHOS, J. Relação universidade-empresa: o caso das indústrias farmacêuticas e a realização de ensaios clínicos em hospitais universitários. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.14, pg. 37381-37394, Curitiba, 2021.

MAGALHÃES, L. **O fundamental papel do farmacêutico no sistema único de saúde**. Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2019.

MAGUIRE, A. M; BENNET, J; ALEMAN, E. M; LEROY, B. P; ALEMÃO. T. S. Clinical perspective: Treating RPE65- Associated retinal dystrophy. **Molecular therapy**, v. 29, ed. 2, pg. 442-463, dezembro, 2021.

MELO, J. R. R; DUARTE, E. C; ARRAIS, P. S. D. Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de farmacovigilância no brasileiro. **Cadernos de saúde pública**, v.37, n.11, 2021.

MENCK, C. F. M; VENTURA, A. M. Manipulando genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica. **Revista USP**, n. 75, pg. 50-61, 2007.

MENDELL, J. R; et al. Current Clinical Applications of in Vivo Gene Therapy with AAVs. **Molecular Therapy**, v. 29, n. 2, pg. 464-488, 2021.

MEUR, G. L; LEBRANCHU, P; BILLAUD, F; ADJALI, O; SCHMITT, S; BEZIEAU, S; PEREON, Y; VALABREGUE, R; IVAN, C; DARMON, C; MOULLIER, P; ROLLING, F; WEBER, M. Safety and long-term efficacy of AAV4 gene therapy in patients with

RPE65 Leber Congenital Amaurosis. **Molecular Therapy**, v.26, n.1, pg. 256-268, 2018.

MOTTA, F. L; MARTIN, R. P; SILVA, R. F; SALLES, M. V; SALLUM, J. M. F. Frequência relativa de distrofias retinianas hereditárias no Brasil. **Relatórios científicos**, v.8, n. 15939, 2018.

NUZBROKH, Y; RAGI, S. D; TSANG, S. H. Gene therapy for inherited retinal diseases. **Annals of Translational Medicine**, v.9, n. 15, pg. 1278, 2021.

OLIVEIRA, B. A; FRANÇA, E. S; SOUZA, V. G; VALLINOTO, A. C. R; SILVA, A. N. M. R. Vetores virais para uso em terapia gênica. **Revista Pan-Amazônica em saúde**, v. 9, n.2, pg. 57-66, Belém, Pará, 2018.

PAIVA, J. C. C. **Terapia gênica e suas aplicações no tratamento de doenças**. Centro Universitário de Brasília, 2017.

PAIXAO, L. E. **Terapia gênica no tratamento de doenças**. Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2019.

PEREA, A. I; AYUSO, C. **Visión, lucha contra la cegueira**, n. 58, pg. 3-43, Espanha, 2021.

RAMOS, E. N; ANDRADE, L. G. A atuação do farmacêutico no controle de qualidade. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação – REASE**, V.8, N.3, São Paulo, 2022.

REPUGATY, S. C; SARKAR, D. Situação atual da terapia gênica no carcinoma hepatocelular. **Cancers**, v. 11, ed. 9, pg. 1-21, 2019.

SAHEL, J. A; GRIEVE, K; PAGOT, C; AUTHIÉ, C; SAID, S. M; PAQUES, M; AUDO, I; RIFFAUD, A. E. C; AZOULAY, L; GUTMAN, E; LEVEILLARD, T; PICAUD, S; DALKARA, D; MARAZOVA, K. Assessing Photoreceptor Status in Retinal Dystrophies: From High-Resolution Imaging to Functional Vision. **American Journal of Ophthalmology**, V. 230, pg. 12-47, 2021.

SATO, C. H. **Acesso as terapias avançadas: a necessidade global de repensar o financiamento em saúde e a perspectiva brasileira frente ao desafio de modernizar um sistema integrado e universal**. Universidade de São Paulo, 2021.

SILVA, A. C. R; JUNIOR, J. B. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v.20, n.3, pg 122-127, 2018.

SILVA, Monique Lopes. **Produtos de terapia avançadas e sua regulamentação no Brasil**. São Paulo, Diadema, 2021.

ZANELATO, L. C. **Farmacovigilância como ferramenta de gerenciamento de riscos visando à segurança do paciente**. Faculdade de educação e meio ambiente, Roraima, 2020.

ZORZI, G. K. Z; SCHUH, R. S; CAMPOS, A. M; CARVALHO, E. L. S; ROTT, M. B; TEIXEIRA, H. F. Biomaterias para formulações de base nanotecnológica visando terapia genética ocular. **Química Nova**, v. 40, n. 1, 2017.