

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Biomarcadores da retina para a Doença de Alzheimer: implicações para o diagnóstico precoce

Paula Cristina Lopes Ferreira

M

2023



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Biomarcadores da retina para a Doença de Alzheimer: implicações para o diagnóstico precoce

Autora:

Paula Cristina Lopes Ferreira

paulacristina1999@hotmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientação:

Mestre João Luís Sarmiento de Freitas

neuropsilab2.0@gmail.com

Hospital Magalhães Lemos – Diretor do Serviço Psiquiatria Forense

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Coorientação:

Doutora Liliana Correia de Castro

lilianacorreiadecastro@gmail.com

Hospital Magalhães Lemos – Serviço B


Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Porto, Junho de 2022

Biomarcadores da retina para a Doença de Alzheimer: implicações para o diagnóstico precoce



Autora | Paula Cristina Lopes Ferreira



Orientação | Drº João Luís Sarmiento de Freitas



Coorientação | Doutora Lílina Correia de Castro

Porto, Junho de 2022

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. ^o João Luís Sarmento de Freitas, pela sugestão do tema, orientação e disponibilidade ao longo desta jornada.

À minha coorientadora, Doutora Liliana Correia de Castro, pela colaboração que tornou este projeto possível.

Aos meus familiares e amigos, o apoio e motivação que foram ferramentas essenciais para a conclusão deste percurso.

Resumo

Introdução e objetivos: A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais frequente de demência no mundo.

Nas últimas décadas, para ultrapassar a desvantagem dos biomarcadores atualmente validados, vários potenciais biomarcadores de DA precoce têm sido explorados, em particular, a imagem da retina. A retina comporta-se como uma extensão do SNC compartilhando semelhanças estruturais e vasculares, facilmente acessíveis por métodos de imagem não invasivos, como a OCT e OCTA. Neste pressuposto, a retina parece ser uma janela visual para as alterações da DA no SNC e, talvez, a chave para o diagnóstico precoce desta patologia.

Neste sentido, o objetivo da revisão é elucidar para os avanços recentes na imagem da retina e os seus determinantes funcionais e estruturais como novos biomarcadores da DA precoce observadas através da OCT e OCTA.

Metodologia: Sistemáticamente, segundo as diretrizes da PRISMA 2020, foram recolhidos e analisados estudos, com participantes com mais de 50 anos, cujo objetivo primário era determinar diferenças estruturais e vasculares na retina em doentes com DA, DA pré-clínica e DCL quando comparados com controlos. A estratégia de pesquisa inclui termos como "*Alzheimer disease*", "*mild cognitive impairment*", "*retina*", "*early diagnosis*", "*optical coherence tomography*". Os artigos foram selecionados de acordo com critérios de exclusão e inclusão pré-determinados e foi realizada uma avaliação da qualidade através da ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist*.

Resultados: Foram incluídos vinte e nove artigos originais, dezassete usavam OCT, cinco estudos usavam OCTA e seis estudos usavam ambos os métodos de avaliação da retina. Os achados demonstraram uma associação significativa entre o diagnóstico de DA, DA pré-clínica e DCL e a diminuição da espessura da retina. A diminuição da espessura da retina foi sobretudo atenuada nas camadas internas da retina, destacando a pRNFL e as camadas internas na região macular. Os parâmetros vasculares avaliados foram inconclusivos.

Conclusões: Em suma, ocorrem alterações estruturais e microvasculares na retina em doentes com DA, em diversas etapas da doença, com manifestação em fases precoces e pré-sintomáticas facilmente visualizadas de forma não invasiva. Apesar da associação verificada, as limitações e resultados ambíguos dos estudos demonstram a importância de novos estudos em larga escala que validem os biomarcadores da retina como potenciais biomarcadores para o diagnóstico precoce da DA.

Abstract

Introduction and Objectives: Alzheimer's disease (AD) is the most frequent cause of dementia in the world.

In recent decades, several potential early AD biomarkers have been explored to overcome the limitations of currently validated biomarkers, in particular, retinal imaging. The retina behaves as an extension of the CNS sharing structural and vascular similarities, easily accessible by non-invasive imaging methods such as OCT and OCTA. In this assumption, the retina seems to be a visual window for AD alterations in the CNS and, perhaps, the key to the early diagnosis of this pathology.

Therefore, this review aims to elucidate the recent advances in retinal imaging and its functional and structural determinants as new preclinical AD biomarkers observed through OCT and OCTA.

Methods: Systematically, according to the PRISMA 2020 guidelines, studies were collected and analyzed, with participants aged over 50 years, whose primary objective was to determine structural and vascular differences in the retina in patients with AD, preclinical AD, and MCI when compared to controls. The search strategy includes terms such as "Alzheimer disease", "mild cognitive impairment", "retina", "early diagnosis", and "optical coherence tomography". The articles were selected according to predetermined exclusion and inclusion criteria, and a quality assessment was performed using the JBI Critical Appraisal Checklist tool.

Results: Twenty-nine original articles were included, seventeen used OCT, five studies used OCTA, and six studies used both retinal assessment methods. The findings demonstrated a significant association between the diagnosis of AD, pre-clinical AD, and MCI and thinning of the retina. The decrease in retinal thickness was mostly attenuated in the inner retinal layers highlighting the pRNFL and inner layers in the macular region. The vascular parameters evaluated were inconclusive.

Conclusion: In conclusion, structural and microvascular changes occur in the retina of patients with AD, at different stages of the disease, with manifestation in early and pre-symptomatic stages that are easily visualized in a non-invasive way. Despite the verified association, the limitations and ambiguous results of the studies demonstrate the importance of new large-scale studies that validate retinal biomarkers as potential biomarkers for the early diagnosis of AD.

Keywords: Alzheimer disease, retina, early diagnosis, biomarkers, amyloid-peptides, tau protein, dementia, mild cognitive impairment, Optical coherence tomography

Lista de abreviaturas

AD: Doença de Alzheimer
ANP: Avaliação neuropsicológica
AO: Avaliação oftalmológica
AVDs: Atividades de vida diárias
A β : beta-amilóide
CDR: Clinical Dementia Rating
CS: Controlos saudáveis
DCL: Défice cognitivo ligeiro
ELM: Membrana limitante externa (ELM)
FAZ: Zona avascular da fóvea
FD: Dimensão fractal
FS: Fluxo sanguíneo na retina
GCIP: Camada de células ganglionares e camada plexiforme interna
GCL: Camada de células ganglionares
HM: História médica
ILM: Membrana limitante interna
INL: Camada nuclear interna
IPL: Camada plexiforme interna
IRL: camada internas da retina (RNFL+GCL+IPL)
ISOS: Junção do segmento interno/segmento externo do fotorreceptor
LCR: Líquido cefalorraquidiano
MMSE: Mini-Mental State Examination
MoCA: Montreal Cognitive Assessment
MT: Espessura da mácula
MV: Volume da mácula
NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association guidelines
NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
OCT: Tomografia de coerência ótica
OCTA: Angiografia por tomografia de coerência ótica
ONL: Camada nuclear externa
OPL: Camada plexiforme externa
PET: Tomografia por emissão de positrões
préDA: Doença de Alzheimer pré-clínica
pRNFL: Camada de Fibras Nervosas peripapilar
PS: Placas senis
pVD: Densidade vascular no plexo capilar profundo
RGC: Células ganglionares da retina
RGC: Células ganglionares da retina
RMN: Ressonância Magnética Nuclear
RNFL: Camada de fibras nervosas macular
RPC: Capilar peripapilar radial
RPE: Camada do epitélio pigmentado
SD-OCT: Tomografia de coerência ótica de domínio espectral
SS-OCT: Tomografia de coerência ótica de varredura
sVD: Densidade vascular no plexo capilar superficial na mácula
TAC: Tomografia computadorizada
TD-OCT: OCT de domínio tempo
TNI: Tranças neurofibrilares
TR: Textura da retina

Índice

<i>Agradecimentos</i>	<i>i</i>
<i>Resumo</i>	<i>ii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iii</i>
<i>Lista de abreviaturas</i>	<i>iv</i>
<i>Lista de Figuras</i>	<i>vi</i>
<i>Lista de Tabelas</i>	<i>vii</i>
<i>Introdução</i>	<i>1</i>
<i>Metodologia</i>	<i>4</i>
1. Estratégia de pesquisa e critérios de seleção	<i>4</i>
2. Critérios de inclusão e exclusão	<i>5</i>
3. Extração de informação e avaliação da qualidade	<i>5</i>
4. Análise da informação	<i>6</i>
<i>Resultados</i>	<i>6</i>
1. Biomarcadores estruturais da retina	<i>8</i>
1.1. Camada de fibras nervosas da retina da camada peripapilar (pRNFL).....	<i>8</i>
1.2. Espessura e volume da mácula	<i>9</i>
1.3. Análise da textura da retina	<i>10</i>
2. Biomarcadores vasculares da retina	<i>11</i>
2.1. Área da Zona Foveal Avascular	<i>11</i>
2.2. Densidade vascular da retina.....	<i>11</i>
2.2.1. Densidade vascular no plexo vascular superficial	<i>12</i>
2.2.2. Densidade vascular no plexo vascular profundo	<i>12</i>
2.3. <i>Densidade vascular do plexo capilar peripapilar radial (RPC)</i>	<i>13</i>
2.4. Fluxo sanguíneo	<i>13</i>
<i>Discussão</i>	<i>14</i>
<i>Conclusão</i>	<i>20</i>
<i>Apêndice</i>	<i>21</i>
<i>Referências</i>	<i>27</i>

Lista de Figuras

Figure 1 Estruturas da Retina – Nomenclatura consensual.	21
Figure 2 Fluxograma PRISMA 2020 para revisões sistemáticas. Pesquisa e seleção.	22

Lista de Tabelas

Tabela I Ferramenta de avaliação de estudos caso-controlado da JBI	23
Tabela II Ferramenta de avaliação de estudos transversais da JBI.....	24
Tabela III Resultados dos estudos	25
Tabela IV Resultados OCT/OCTA.....	26

Introdução

A demência é um problema de saúde global com um impacto crescente que tem acompanhado o envelhecimento demográfico da população ¹. Segundo a Organização Mundial de Saúde, esta é a segunda causa mais importante de incapacidade em pessoas com mais de 60 anos, sendo que, atualmente, 50 milhões de pessoas vivem com estas perturbações ^{1, 2}. É estimado um crescimento exponencial destas patologias nas próximas décadas ³, esperando-se que em 2050, 152 milhões de pessoas padeçam de demência.^{1, 2} Estas evidências tornam a demência um dos principais desafios de saúde pública e um dos maiores problemas socioeconómico da atualidade ^{2, 4}.

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais frequente de demência ⁵ a nível mundial correspondendo a um distúrbio degenerativo crónico e multifatorial² caracterizado por um défice cognitivo progressivo, perturbações neuropsiquiátricas, alterações comportamentais e distúrbios do ritmo circadiano ⁶. O seu diagnóstico é clínico e implica prejuízo de mais de dois domínios cognitivos ⁷- a memória, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem e linguagem^{8, 9}, sem evidência de outras causas aparentes para o défice. A presença desta clínica e concomitante confirmação de mutação genética ou história familiar ⁷ é também diagnóstica.

A doença propriamente dita é precedida por uma fase transitória variável que afeta a cognição, sem outras causas evidentes do défice, mas não ultrapassando o limiar para demência, período esse denominado de défice cognitivo ligeiro (DCL).^{7, 10, 11} Os doentes com DCL apresentam um grau de défice cognitivo maior do que o normal para a idade e educação, sem que isso interfira com as atividades de vida diárias (AVDs). ^{10, 11}

Adicionalmente, o *National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)*, para além dos estádios prévios, acrescenta um outro estadio à DA, a DA pré-clínica. A DA pré-clínica corresponde à fase pré-sintomática da DA, e é diagnosticada com base na presença de biomarcadores específicos^{4, 12}.

Os biomarcadores validados e integrados nestes critérios baseiam-se nos principais componentes fisiopatológicos da DA^{11, 13} e incluem a RMN, para deteção de atrofia cerebral, a PE,T FDG ou amiloide, para detetar placas senis, e a deteção de aumento de proteínas tau e diminuição A β no LCR.^{5, 12, 11, 13}

De acordo com estes biomarcadores, as principais características fisiopatológicas da DA correspondem à acumulação extracelular de placas senis (PS), formadas por depósitos de fragmentos A β , que resultaram da degradação da proteína precursora de amiloide ¹⁴ e a

formação de tranças neurofibrilares intraneuronais (TNI) ¹ por hiperfosforilação de proteína tau ^{2, 15} promovida pelos peptídeos Aβ. PS e TNI ativam astrócitos e a microglia, induzindo a produção de fatores pró-inflamatórios, como interleucinas e óxido nítrico, o que resulta em neuroinflamação excessiva, stress oxidativo (OS), perda neuronal e sináptica culminando em atrofia cerebral macroscópica ^{2 14}, em particular, atrofia do hipocampo.¹¹ Por outro lado, tem sido implicado um atingimento concomitante da microvasculatura cerebral ¹⁰.

O diagnóstico e terapêutica da DA continuam a ser um desafio de saúde pública de elevada relevância, tendo em conta, as previsões estatísticas da sua incidência. ² Atualmente, apenas tratamento sintomático está disponível, ^{16, 17} e apesar de vários ensaios clínicos terem vindo a ser desenvolvidos na procura de terapêuticas modificadores de prognóstico, estes não têm mostrado resultados favoráveis^{16, 18}, com exceção do fármaco aducamumab que foi capaz de mostrar os resultados pré-definidos quando administrado em altas doses ². Estes resultados insatisfatórios devem-se sobretudo ao facto de as intervenções terapêuticas serem iniciadas quando os sintomas de declínio cognitivo se manifestam e, por isso, um estadio avançado da DA com alteração neuronal irreversível já se encontra estabelecido ¹⁶⁻¹⁹.

Apesar de já existirem biomarcadores validados pela NIA-AA para diagnóstico de DA pré-clínica, com resultados satisfatórios, que permitem uma deteção 15 a 20 anos antes do início das manifestações clínicas^{4, 11, 12, 18, 20} e com alto valor preditivo negativo ^{11, 21}, estes dificilmente serão universalmente aprovados ou utilizados como métodos de rastreio ^{2, 21, 22} sobretudo, por exigirem técnicas caras, invasivas e pouco acessíveis à sua deteção.^{5, 20}

Em consequência, existe uma crescente necessidade de encontrar biomarcadores acessíveis, custo-efetivos, não-invasivos e universais para a deteção de biomarcadores da DA, de forma a explorar novas intervenções terapêuticas que alterem o curso da doença e previnam a perda neuronal^{18, 21, 22}. Vários biomarcadores periféricos têm sido alvo de estudo incluindo biomarcadores no sangue, na saliva, na urina e na imagem não invasiva da retina ⁹.

A retina comporta-se com uma extensão do SNC ² facilmente acessível por métodos de imagem não invasivos. Embriologicamente, a retina deriva do tubo neural anterior, tal como o SNC, começando a formar-se a partir das células neuroectodérmicas pluripotentes de origem diencefálica na terceira semana de gestação⁴. Em consequência desta origem embriológica comum, a retina apresenta características anatómicas, estruturais e vasculares semelhantes ao cérebro, comunicando diretamente entre si. ^{1, 2}

Estruturalmente, a retina é composta por fotorreceptores (bastonetes e cones), neurónios condutores (células bipolares e células ganglionares), neurónios de associação (células horizontais, amácrinas, centrífugas e interplexiformes) e neuróglias.²³ A distribuição destas células determina a organização da retina em 10 camadas estruturais²³: a membrana

limitante interna (ILM), a camada de fibras nervosas da retina (RNFL), a camada de células ganglionares (GCL), a camada plexiforme interna (IPL), a camada nuclear interna (INL), a camada plexiforme externa (OPL), a camada nuclear externa (ONL), a membrana limitante externa (ELM), camada de fotorreceptores (PL), e a camada do epitélio pigmentado da retina (RPE).^{1, 23,}

²⁴ Esta organização estrutural permite que o estímulo visual seja captado por células fotorreceptores na camada mais externa da retina, iniciando uma cascata de sinais neuronais que atingem as células ganglionares da retina, cujos axônios estão presentes na RNFL e se juntam para formar o nervo ótico, que vai estabelecer a comunicação com o SNC.^{4, 9, 22, 25}

Em termos microvasculares, a retina apresenta um duplo aporte sanguíneo, através vasculatura da retina e da coroide, ambas derivadas da artéria oftálmica,¹ e é composta por 3 estruturas microvasculares: o plexo capilar peripapilar radial (RPC) e os plexos vasculares superficiais e profundos, sendo que estes últimos, criam uma área livre de capilares na zona foveal denominada a zona avascular da fóvea.²⁵

Devido a esta contiguidade neuronal e microvascular, qualquer insulto ao SNC resulta num ambiente hostil para as estruturas adjacentes podendo levar a degeneração anterógrada das vias neuronais com potencial dano ao nervo ótico e aos neurónios subsequentes, incluindo a retina.^{2, 4}

Para além da relação estrutural e funcional da retina e SNC, existem evidências clínicas de compromisso visual na DA, de instalação precoce, que incluem defeitos de campo visual, alterações na sensibilidade ao contraste, diminuição da acuidade visual, prejuízo da capacidade de distinção das cores, diminuição da percepção do movimento e estereopsia reduzida^{1, 22, 26,} o que aliado às evidências histopatológicas que demonstram alterações na retina na DA, incluindo a redução do número de células ganglionares da retina (RGC) e redução da espessura das camadas de fibras nervosas, tornam os biomarcadores da retina uma potencial janela diagnóstica da DA^{27, 28.}

Favoravelmente, a retina é uma estrutura de fácil visualização de forma não-invasiva através de várias técnicas de imagem precisas que têm sido desenvolvidas nas últimas décadas^{2, 4, 29,} e que foram já implementadas na abordagem diagnóstica de algumas patologias como a retinopatia diabética e a degeneração macular^{29.}

As técnicas de imagem da retina de alta resolução não invasiva, em particular, a tomografia de coerência ótica (OCT) e angiografia por tomografia de coerência ótica (OCTA) foram propostas como ferramentas para avaliar alterações oculares na DA^{30,} uma vez que, estão amplamente disponíveis na prática clínica^{30.}

A OCT permite, com elevada precisão e resolução, de forma não invasiva, visualizar as camadas da retina individualmente, obtendo imagens transversais bidimensionais e

tridimensionais, comparáveis com a histologia^{20, 31, 32}. Na **figura 1** é possível individualizar as camadas histológicas da retina através de uma imagem de OCT.²⁴

A técnica da OCT é facilmente reproduzível^{22, 33}, uma vez que, a técnica apresenta uma variação interindividual muito baixa^{4, 22, 31, 32}. Atualmente existem já várias variantes da OCT^{30, 32} – a OCT de domínio tempo (OCT-TD), a OCT de domínio espectral (OCT-SD) e a OCT de varredura (OCT-SS)³⁰. OCT-SD é o tipo mais comum usado na prática clínica devido ao seu preço mais acessível quando comparado com SS-OCT e tem maior resolução espacial do que a TD-OCT³⁰ permitindo uma avaliação mais precisa das diferentes camadas da retina^{2, 29}.

Adicionalmente, avanços mais recentes da OCT permitiram introduzir a angiografia OCT (OCTA)³⁰ que é capaz de visualizar a estruturas vasculares da retina avaliando a sua densidade vascular e fluxo sanguíneo, sem necessidade de contraste^{2, 4}.

Esta revisão elucida os avanços recentes na imagem da retina e os seus determinantes funcionais e estruturais como novos biomarcadores da DA, em particular, salientando as alterações estruturais e vasculares da retina observadas através da OCT e da OCTA.

Metodologia

1. Estratégia de pesquisa e critérios de seleção

A presente investigação foi conduzida segundo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*³⁴.

Tendo como objetivo primário a revisão dos achados na retina da DA, em fase clínica e pré-clínica, em indivíduos com mais de 50 anos, usando como técnica de imagem, a OCT e OCTA, foi sistematicamente realizada uma pesquisa recorrendo às bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, num período compreendido entre Janeiro de 2000 até Setembro de 2022 recorrendo à combinação de MeSH words, “alzheimer disease”, “retina” e “early diagnosis”. A pesquisa foi limitada de forma automática a ensaios clínicos em humanos, com manuscrito completo e em inglês, excluindo, artigos de revisão, relatos de casos, resumos de conferências, estudos em língua não inglesa, estudos em modelos animais e estudos postmortem.

Depois de remover os duplicados, os estudos identificados foram selecionados por título, resumo e palavras-chave. Os artigos cujo objetivo principal não fosse a avaliação de biomarcadores da DA na retina através OCT ou OCTA foram eliminados.

De forma a reduzir a probabilidade de artigos perdidos, foram analisados artigos e revisões com relevância para recuperação de artigos originais relevantes e cuja informação foi útil na contextualização teórica.

Os artigos selecionados foram submetidos à revisão do manuscrito completo segundo critérios de inclusão/exclusão.

2. Critérios de inclusão e exclusão

Na presente revisão foram selecionados artigos originais cujo objetivo principal era a avaliação dos biomarcadores da DA na retina humana através da OCT e OCTA.

Estes artigos deveriam incluir participantes com diagnóstico de DA, DCL e controles saudáveis, com idades superiores a 50 anos. O diagnóstico de DA e DCL deveriam ser definidos segundo critérios de diagnóstico clínicos ou imagiológicos estabelecidos, nomeadamente, a DSM-V, NIA-AA e NINDS-ADRD para a DA e DA pré-clínica e os critérios de Peterson para a DCL.

Tendo em conta, as causas multifatoriais de défices cognitivos, estudos sem detalhe quanto aos critérios diagnósticos dos participantes e ausência de uma avaliação médica e neuropsicológica dos mesmos eram excluídos.

De igual forma, a ausência de uma avaliação oftalmológica detalhada dos participantes, que permitisse excluir patologias estruturais com interferência na qualidade da imagem e, conseqüentemente, nos resultados da revisão, era critério para exclusão do estudo. O glaucoma, em particular, apresenta alterações na OCT e OCTA semelhantes com os achados na DA influenciando os resultados.³⁵

Por outro lado, estudos cujos métodos de imagem da retina não fossem a OCT e/ou OCTA eram excluídos, assim como, estudos que utilizassem como técnica de OCT, a TD-OCT, uma vez que, esta já não é amplamente utilizado na prática clínica devido à sua baixa resolução.³⁵

Por fim, tendo em conta, as evidências que sugerem que ocorrem alterações estruturais na retina com a idade, em particular, na espessura das suas camadas, não foram considerados estudos, onde os grupos apresentassem diferenças significativas nas idades, sem ajuste estatístico destas variações.^{6, 36}

3. Extração de informação e avaliação da qualidade

Os dados foram extraídos e foi realizada a revisão completa dos manuscritos pela investigadora principal. As discordâncias foram resolvidas por consenso com o investigador sénior.

A avaliação da qualidade foi realizada através da ferramenta JBI Critical Appraisal Checklist que permitiu avaliar a qualidade dos estudos transversais e caso controlo.³⁷

Esta ferramenta permite avaliar estudos baseando-se em critérios de inclusão e exclusão, definição e seleção dos participantes, descrição do protocolo de investigação, métodos de diagnóstico, fatores de confundimento, métodos de imagem utilizados e a análise estatística usada.³⁷ Para avaliar a viabilidade da imagens da retina foram utilizadas as recomendações da Advised Protocol for OCT Study Terminology and Elements (APOSTEL).²⁴

4. Análise da informação

Uma síntese narrativa foi projetada para exibir os resultados, não sendo incluída uma meta-análise das mesmas.

Resultados

Inicialmente, 435 artigos relevantes foram encontrados nas bases de dados selecionadas. Depois de excluir automaticamente estudos em animais, postmortem, não inglês e limitação da pesquisa a ensaios clínicos, 232 artigos foram extraídos. Foram eliminados os duplicados (n=115) resultando num total de 117 artigos que foram avaliados segundo o título, abstract e keywords.

Os artigos que não incluíssem as MeSH words “Alzheimer disease”, “mild cognitive impairment”, “retina”, “early diagnosis” e “optical coherence tomography” ou, cujo objetivo principal não fosse a avaliação de biomarcadores da DA na retina humana, através dos métodos de imagem OCT e OCTA foram eliminados, resultando num total de trinta e sete artigos.

Concomitantemente, na revisão da bibliografia existente para contextualização teórica, foram identificados oito estudos com o objetivo primário da presente revisão e, por isso, selecionados para avaliação do manuscrito completo.

O manuscrito completo de quarenta e cinco artigos foram identificados para avaliação, segundo os critérios de inclusão e exclusão supramencionados.

Um estudo foi eliminado por ausência de manuscrito completo.³⁸ Dois estudos foram eliminados devido a diferenças significativas nas idades dos grupos em estudo.^{5, 39} Dois estudos foram eliminados por incluírem grupos caso sem diagnóstico de DA ou DCL.^{15, 40} Um estudo foi eliminado por ausência de uma avaliação oftalmológica detalhada e completa.⁴¹ Dois estudos com grupos de participantes com idades inferiores a 50 anos foram excluídos.^{42, 43} Três estudos por ausência de critérios diagnósticos específicos de DA e DCL^{6, 44, 45} foram igualmente eliminados. Um dos estudos foi eliminado por ausência de avaliação neuropsicológica dos participantes.⁴⁶ E, por fim, três estudos foram eliminados, uma vez que, o método de OCT usado

era a TD-OCT.⁴⁷⁻⁵⁰. A lista detalhada da estratégia de pesquisa e seleção está apresentada na **figura 2** de acordo com o método PRISMA.³⁴

Em resultado, vinte e nove artigos foram selecionados e avaliados segundo os critérios de qualidade. O domínio com pior qualidade foi o processo de imagem da retina que não foi sistematicamente avaliada de forma padrão, válida e confiável, segundo as recomendações da APOSTEL²⁴. **Tabela I e II**

Dos artigos originais selecionados para a presente revisão sistemática, dezassete estudos usavam apenas a OCT como método primário para avaliação da retina^{3, 31, 35, 36, 51-63}, quatro estudos usavam apenas a OCTA^{8, 21, 64, 65} e sete estudos usavam ambos os métodos para avaliação da retina.^{10, 13, 25, 66-69} A maioria dos estudos usava a técnica de OCT mais usada na prática clínica, SD-OCT, apenas três usavam a técnica SS-OCT^{54, 65, 68}, que apesar de mais cara, tem uma melhor e mais rápida resolução espacial.³⁰

Não existem diferenças significativas na idade média entre os grupos DA, DCL e controlo, na maioria dos estudos, contudo, foram considerados três estudos^{54, 57, 65}, que apesar da diferença das idades, a análise estatística foi ajustada em função desta diferença. Todos os estudos apresentavam critérios clínicos de DA estabelecidos, incluindo a DSM-V, NINCDS-ADRD e NIA-AA. O diagnóstico de DCL foi determinado pelos critérios de Peterson em todos os estudos. Apenas alguns estudos realizaram adicionalmente exames de imagem ou ensaios imunohistoquímicos para identificação de biomarcadores para confirmação da DA. Uma avaliação neuropsicológica e médica completa de todos os participantes foi realizada.

Os grupos de participantes dos diferentes estudos e os seus respetivos estados cognitivos são variáveis. Quinze estudos comparavam participantes com DA com controlos saudáveis exclusivamente.^{3, 8, 13, 25, 31, 35, 51, 53, 56-60, 63, 70} Sete estudos, para além, da comparação dos participantes com DA com o grupo de controlo saudável, apresentavam um grupo adicional com DCL.^{10, 55, 61, 62, 64, 65, 69} Dois estudos apresentavam um grupo com défice cognitivo classificado como DA e DCL.^{66, 68} Quatro estudos classificaram um grupo com DA pré-clínico comparando-os com controlos saudáveis.^{21, 52, 54, 67} Adicionalmente, o único estudo prospetivo incluído na presente revisão, compara um grupo convertido, que corresponde ao conjunto de participantes que alterou o seu estado neurocognitivo em 25 meses e o grupo estável, que não sofreu alterações neurocognitivas durante esse mesmo período.³⁶

Finalmente, considerando os resultados da avaliação com OCT/OCTA, os estudos que utilizaram a OCT como métodos primários, avaliaram a espessura das camadas da retina e o volume e espessura macular. Por outro lado, os estudos cujo método primário de avaliação foi a OCTA avaliaram o fluxo e a densidade vascular da retina. As características e achados dos

artigos selecionados para revisão estão sintetizados e apresentados na **Tabela III e IV** e uma extensa revisão dos achados encontra-se inframencionada.

1. Biomarcadores estruturais da retina

Os achados encontrados na presente revisão, de vinte e quatro artigos, cujo objetivo primário era avaliar alterações estruturais da retina na DA, demonstraram uma associação significativa entre o diagnóstico de DA e DCL e a diminuição da espessura da retina, sendo que, apenas um dos estudos não demonstrou esta tendência em nenhum dos parâmetros estruturais avaliados.⁵¹ Múltiplas camadas retinianas mostraram esta atenuação na DA quando comparadas com grupos controlos, em particular, nas camadas internas da retina, incluindo, a camada de fibras nervosa da retina peripapilar (pRNFL) e na mácula.

1.1. Camada de fibras nervosas da retina da camada peripapilar (pRNFL)

Foram identificados quinze estudos que avaliavam a espessura da pRNFL usando a OCT. Estes estudos demonstraram uma redução global estatisticamente significativa na espessura média da pRNFL^{25, 31, 36, 52, 53, 55-57, 59, 61-63, 66} quando comparados indivíduos com DA com controlo saudáveis, sendo que, apenas dois estudos não mostraram esta tendência.^{58, 68}

Quando avaliada a espessura por quadrantes, a maioria dos estudos demonstraram uma diminuição mais significativa no quadrante superior^{31, 56, 57, 59, 61, 63}. Contudo, esta mesma tendência foi verificada nos quadrantes inferior^{56, 57, 59, 63} temporal^{55-57, 59} e nasal,^{53, 56, 57, 59} variavelmente. Adicionalmente, o estudo de Chua et al. (2022) demonstrou uma relação oposta na espessura do quadrante nasal, apresentando um aumento da espessura da pRNFL no grupo de participantes com DA.⁵⁵

De forma a tornar mais precisa a medição da espessura média da pRNFL, um dos estudos criou um modelo da retina ajustada às variações anatómicas, incluindo parâmetros como, a densidade vascular, a área e orientação do disco ótico, a distância da fóvea e os erros refratários.⁵⁵ Este modelo permitiu avaliar a espessura compensada da pRNFL acentuando a relação inversa entre a espessura desta camada e a DA, em particular, no quadrante temporal.⁵⁵

Os estudos comparativos entre casos de DCL e controlos saudáveis^{55, 61, 62} demonstraram uma relação estatisticamente significativa entre a diminuição da espessura da pRNFL no grupo com DCL^{55, 62}, em particular, nos quadrantes temporais⁵⁵ e superiores⁵⁵, relacionando esta

relação com o grau de défice cognitivo^{55, 62}. Contudo, comparando este último grupo com os indivíduos com DA, não se verificaram diferenças na espessura da pRNFL.^{55, 61, 62}

A espessura da pRNFL em indivíduos com DA pré-clínica quando comparados com indivíduos saudáveis^{54, 71} demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa da pRNFL, sendo a avaliação por quadrantes, tal como na DA, aparentemente generalizada, afetando os quadrantes superior, temporal, inferior⁵⁴ e nasal⁷¹ de forma variável.

Por fim, Shi et al. (2014) desenvolveu um estudo prospetivo, onde inicialmente comparou vinte e dois indivíduos com DCL com oitenta e dois controlos saudáveis, repetindo 25 meses depois a avaliação neurológica e a imagem com OCT. Estes participantes foram reagrupados de acordo com a sua evolução clínica e cognitiva em dois grupos: o grupo de indivíduos que sofreu evolução cognitiva (grupo convertido) e o grupo que não sofreu alterações na cognição (grupo estável). Neste estudo, verificou-se que os participantes que sofreram uma alteração no seu estado cognitivo apresentavam uma maior redução na espessura da pRNFL, em particular, no quadrante inferior, quando comparados com os participantes estáveis.³⁶

1.2. Espessura e volume da mácula

Os parâmetros maculares foram avaliados em dezassete estudos, incluindo, medidas da espessura global, volume macular e, ainda, espessura individualizada das suas camadas.

A espessura macular global foi avaliada em doentes com DA em oito estudos^{10, 13, 25, 35, 55, 57, 61, 63} e todos eles, demonstraram uma diminuição da espessura da retina na mácula destes participantes, quando comparados com controlos saudáveis, mas esta relação não foi estatisticamente significativa numa minoria.^{13, 25, 61}

Quando realizada uma avaliação restrita por sectores maculares, os resultados são variáveis. Cunha et al. (2017)⁵⁷ mostrou uma diminuição da espessura da mácula no setor pericentral e periférico superior. Provetti-Cunha et al. (2016)⁶³ demonstrou uma diminuição da espessura da mácula em todos os sectores com exceção do setor temporal externo. Marziani et al. (2013)³⁵ verificou uma diminuição em todos os setores da retina com exceção do sector central e o sector externo superior. De uma forma global, os sectores internos mostraram-se diminuídos em doentes com DA.

Quanto às diferenças volumétricas da mácula entre participantes com DA e controlos saudáveis, os achados foram lineares e mostraram que doentes com DA apresentam uma diminuição do volume macular quando comparados com controlos^{56, 58}. Adicionalmente Cipollini et al. (2019)⁵⁶ relacionou a diminuição do volume macular com uma pior praxis dos indivíduos.

Quando comparados grupos saudáveis com grupos com DCL, apesar de se verificar uma diminuição da espessura^{10, 61} e volume⁶¹ que acompanha o crescente défice cognitivo, entre DA, DCL e controlos saudáveis, esta relação não apresentou uma relação estatisticamente significativa^{10, 61}, com exceção, de um dos estudos⁵⁵.

Nos dois estudos que comparavam participantes com DA pré-clínica com controlos, os resultados foram ambíguos no que toca à espessura macular.^{54, 71} Byun et al. (2021) demonstrou que em indivíduos com DA pré-clínica existe uma diminuição da espessura da mácula, nos sectores internos, sobretudo no subcampo nasal interno.⁵⁴ Estes achados não se relacionavam, contudo, com os biomarcadores corticais avaliados no estudo.⁵⁴ Em oposição, Asanad et al. (2020) não verificou uma diminuição estatisticamente significativa entre os indivíduos com DA pré-clínica e indivíduos saudáveis.⁷¹

Quanto à espessura individualizada das camadas da retina na mácula verificou-se uma relação positiva e significativa entre DA e a diminuição das camadas internas da retina, em particular, da RNFL^{10, 35, 54, 55, 58}, da GCL^{55, 63}, RNFL+GCL^{13, 35} e do IRL^{56, 63}. Apenas uma minoria dos estudos, não revelaram alterações estatísticas na RNFL^{51, 63} e na GCL⁵¹. A GCIP foi avaliada por 6 estudos, no entanto, apenas 3 estudos relevaram uma diminuição desta estrutura em doentes com DA.^{10, 63, 67} A IPL, INL, OPL e ONL foram avaliadas individualmente apenas em dois estudos^{51, 55} mas não mostraram nenhuma alteração em participantes com DA.

Asanad et al. (2020) e Byun et al. (2021) mediram a GCIP em participantes com préDA, comparando com controlos saudáveis, contudo, não mostraram uma relação entre a presença da doença e a presença de alterações estruturais.^{52, 54}

As camadas internas da retina na região macular foram individualizadas em doentes com DCL em 3 estudos.^{10, 55, 69} Chua et al. (2022) mostrou que doentes com DCL apresentam uma diminuição da espessura da RNFL, GCL e IPL.⁵⁵ Por outro lado, Querques et al. (2018) não verificou esta relação. Jiang et al. (2018) e Querques et al. (2018) avaliaram a GCIP, nestes participantes, contudo, não mostraram alterações estruturais com relevância estatística.

Adicionalmente, o estudo de Querques et al. (2018) foi capaz de verificar uma relação proporcional entre as alterações estruturais da mácula e a presença de biomarcadores A β no LCR.¹⁰ No estudo de Mei et al. (2021) a espessura da RNFL+GCL relacionava-se com o grau cognitivo do doente segundo o score MMSE.¹³

1.3. Análise da textura da retina

Baseando-se no pressuposto que a espessura da retina vai ser variável nas fases iniciais da DA, apresentando algumas zonas menos espessas e outras mais espessas, Jañez-Garcia et al.

(2021) e Nunes et al. (2019) desenvolveram dois estudos que avaliaram não só as camadas individuais da retina, mas focaram-se nas alterações da textura global da mesma.^{3, 60}

Jañez-Garcia desenhou um estudo comparando a rugosidade, através da dimensão fractal (FD) medida na OCT. A FD mede a rugosidade da retina, segundo quadrantes. Verificou que os participantes com DA apresentavam uma FD significativamente superior, quando comparada com os controlos saudáveis, confirmando a rugosidade esperada na retina em doentes com DA.⁶⁰

Com as mesmas conclusões, mas protocolos diferentes, Nunes et al. (2019), através de uma máquina vetor de suporte (SVM), uma técnica avançada de aprendizagem automática, avaliou a distribuição regular ou irregular da intensidade da imagem OCT, informando sobre o arranjo estrutural das diferentes camadas da retina. Esta avaliação estrutural permitiu diferenciar a espessura da retina de doentes com DA quando comparado com controlos saudáveis.³

2. Biomarcadores vasculares da retina

Os achados primários na análise da OCTA, nos dozes estudos apresentados, incluíram medidas da área da zona avascular da fóvea, da densidade vascular superficial e profunda na região macular e, ainda, da densidade vascular na região peripapilar.

2.1. Área da Zona Foveal Avascular

Foram identificados cinco estudos que avaliaram a espessura da área FAZ em participantes com DA, DCL e DA pré-clínico através da OCTA.^{8, 21, 64, 66, 70}

Observou-se um alargamento da área da FAZ na DA^{8, 64}, na DA pré-clínica²¹ e nos indivíduos com DCL⁶⁴, quando comparados com controlos saudáveis. Um dos estudos adicionalmente estabeleceu uma relação proporcional entre a área da FAZ e o score de MMSE.⁸ Em contrapartida, um estudo⁷⁰ apresentou resultados oposto para a DA e um outro⁶⁶ para um grupo com DA/DCL.

2.2. Densidade vascular da retina

A densidade vascular foi avaliada em dez estudos^{8, 10, 13, 25, 64-67, 69, 70} comparando indivíduos com DA, DA pré-clínica, DCL e controlos. As medições da OCTA foram feitas nas regiões foveal, parafoveal, perifoveal, com exceção do estudo de Mei¹³ que, apesar de ter verificado uma diminuição da densidade vascular da retina na mácula na DA, quando comparado

com participantes saudáveis, relacionando os achados com piores graus cognitivos, este não discriminou os achados por camadas vasculares, nem incluiu os capilares na medição da densidade.

2.2.1. Densidade vascular no plexo vascular superficial

A densidade vascular no plexo vascular superficial da retina foi avaliada em nove estudos.^{8, 10, 25, 64-67, 69, 70}

Estes estudos demonstraram uma diminuição estatisticamente significativa da densidade vascular nos grupos com DA^{8, 25, 69, 70} e DA/DCL⁶⁶, em particular, em toda a zona macular^{8, 69, 70} e parafoveal^{8, 25, 69, 70}. Um dos estudos encontrou significância semelhante na zona foveal⁸. Por outro lado, três estudos não mostraram a mesma tendência em doentes com DA.^{10, 64, 65} Quando comparado DCL com controlos, não se verificou uma relação estatisticamente significativa.^{64, 65, 69} O estudo de Sadda et al. (2019) comparou participantes com DA pré-clínica com controlos saudáveis, no entanto, os seus achados não se revelaram promissores.

O estudo de Marquié et al. (2022) verificou uma tendência oposta com aumento da densidade da região temporal quando comparados com controlos.⁶⁵

O estudo de Zhang et al. (2019), comparando um grupo com participantes com DA e DCL, verificou uma diminuição da densidade vascular na região parafoveal, que se relacionava positivamente com a performance cognitiva.⁶⁶ Outros estudos relacionaram a densidade vascular com o grau de défice cognitivo, avaliado segundo o MMSE, e verificaram uma relação positiva entre a menor densidade vascular e o défice cognitivo^{8, 13}. Contudo, Marquié et al. (2022), não verificou uma relação destes achados com o MMSE.⁶⁵

2.2.2. Densidade vascular no plexo vascular profundo

A densidade vascular profunda da retina foi avaliada em 7 estudos^{10, 25, 64, 66, 67, 69, 70}.

Dois estudos não mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre a DA e a densidade vascular das camadas profundas da retina^{10, 70} e três estudos^{25, 64, 69} obtiveram conclusões opostas, demonstrando uma relação estatisticamente significativa, apesar que o estudo de Yan et al. (2021) apenas mostrou esta tendência no sector parafoveal temporal.²⁵ Por outro lado, o estudo de Zhang et al. (2019) não mostrou esta relação entre o grupo com DA/DCL e os controlos saudáveis.

Quando comparados grupos DCL com controlos saudáveis^{10, 64, 69}, apenas um dos estudos verificou uma diminuição da densidade no plexo vascular profundo, no grupo com DCL.

Sadda et al. (2019) foi o único estudo que comparou a densidade vascular deste plexo com DA pré-clínica, mas não encontrou uma diferença significativa.⁶⁷

No estudo desenvolvido por Jiang et al. (2018), uma relação estatisticamente significativa entre a diminuição da densidade vascular do plexo vascular profundo da mácula e o grau de déficit cognitivo, avaliado nos participantes com DCL, foi possível de observar. Contudo, quando comparados os scores de MMSE nos doentes com DA, esta relevância estatística não se verificou, apesar da tendência clara da diminuição da densidade vascular do grupo com DA, para o grupo com DCL e destes, para os controlos saudáveis.⁶⁹

2.3. Densidade vascular do plexo capilar peripapilar radial (RPC).

A densidade vascular do capilar peripapilar radial foi avaliada em quatro estudos.^{25, 66, 68, 70} A densidade vascular global da RPC foi avaliada em três estudos^{25, 68, 70} que demonstraram diminuição da densidade vascular na RPC total, em indivíduos com DA, quando comparados com controlos.^{25, 70} Estes achados, contudo, não mostraram uma relação consistente com a presença de biomarcadores da DA no LCR ou com o déficit cognitivo.⁷⁰ Por outro lado, o estudo de Lee et al. (2020) ao comparar o grupo DA/DCL com controlos não verificou esta tendência.⁶⁸

Quando avaliada a densidade vascular da RPC na região peripapilar (pRPC)^{25, 66, 70}, apenas um dos estudos apresentou uma relação entre a diminuição da densidade vascular nesta região e participantes com DA.²⁵

2.4. Fluxo sanguíneo

Apenas dois estudos avaliaram a velocidade do fluxo sanguíneo na retina, comparando este parâmetro entre indivíduos com DA e controlos saudáveis.^{8, 66}

Bulut et al. (2017) verificou uma diminuição do fluxo sanguíneo na retina superficial, apesar de esta tendência não se ter revelado estatisticamente significativa e não se relacionar com o MMSE⁸. Zhang et al. (2019) relatou um índice de fluxo ajustado significativamente menor no plexo capilar superficial parafoveal em indivíduos com DCL e DA, em comparação com controlos⁶⁶

Discussão

A presente revisão sistemática mostra que biomarcadores da retina são candidatos promissores para o diagnóstico e avaliação do risco de DA. Esta baseou-se na análise dos achados de vinte e nove estudos que detetaram essas alterações em doentes com DA, DA pré-clínica e DCL através de métodos de imagem da retina não invasivos.

Embora os resultados não tenham sido globalmente conclusivos, certos parâmetros de avaliação através da OCT/OCTA permitiram estabelecer uma relação entre a DA e biomarcadores específicos da retina, salientando o papel destes biomarcadores no estudo dos processos neurodegenerativos da DA.

De uma forma global, verificou-se consistentemente uma diminuição da espessura da pRNFL e alterações na estrutura macular. Importa, contudo, perceber a relevância destes achados e de que forma podem ser explicados pela progressão da própria DA.

Histologicamente, nas últimas décadas, vários estudos têm tentado explicar as alterações da DA na retina. As evidências sugerem que a neurodegeneração nos doentes com DA podem cursar com uma perda anterógrada das fibras nervosas da retina resultando numa perda precoce de células ganglionares, que se encontram em maior densidade na mácula e cujos axónios, se encontram em maior densidade na região periperipapilar^{5, 23, 52, 72}. Esta perda precoce de células ganglionares foi também associada à deposição de PS e TNI, tóxicos para os neurónios retinianos à semelhança dos corticais.^{8, 73} Estas evidências são compatíveis com as alterações estruturais da retina encontradas invariavelmente no presente estudo: a diminuição da espessura da pRNFL e as alterações estruturais da mácula.

Os achados encontrados na avaliação da pRNFL foram invariáveis e consistentes. O presente estudo, verificou uma diminuição desta camada da retina na região peripapilar em doentes com DA, DA pré-clínica e DCL, relacionando-se com o grau de défice cognitivo.^{55, 62}

De igual forma, o modelo compensado Chua et al. (2022), que incluía ajuste das variáveis na OCT em função de parâmetros de potencial confundimento, nomeadamente, variações anatómicas e vasculares, permitiu confirmar esta tendência em doentes com DA, confirmando de forma aprimorada os achados dos restantes estudos.⁵⁵

A camada de fibras nervosas da retina é formada pelos axónios das células ganglionares e desempenha um papel fundamental na transmissão dos sinais visuais do olho para o cérebro.^{23, 74} A degeneração das células ganglionares da retina na DA culmina numa redução da densidade dos axónios na RNFL e, conseqüentemente, numa diminuição da espessura desta camada.^{5, 52, 72, 75} A espessura desta camada foi avaliada na região peripapilar e na mácula. Em ambas as localizações, foi linear as alterações verificadas, contudo, importa destacar que a RNFL

corresponde a uma camada que aumenta de espessura à medida que os axónios das células ganglionares convergem para o nervo ótico, e, que, por isso, é mais espessa quando avaliada na região peripapilar do que na região macular, podendo estar, por isso, mais suscetível a alterações estruturais na região peripapilar.²³ Pelo contrário, a avaliação da espessura da pRNFL por quadrantes, não apresentou resultados consistentes e suscetíveis de conclusões claras.

Adicionalmente, importa destacar os achados do único estudo prospetivo da presente revisão. Shi et al. (2014), permitiu avaliar as alterações que ocorriam na retina na progressão da DA, permitindo salientar a importância dos biomarcadores da retina como fonte de diagnóstico precoce desta patologia.³⁶

Shi et al. (2014) verificou a tendência esperada que verificamos nos restantes estudos, concluindo que, uma alteração do défice cognitivo ao longo do tempo era acompanhado por uma alteração na espessura do pRNFL o que, pode sugerir que alterações na espessura da pRNFL implicam um maior risco de conversão para piores estados cognitivos.³⁶

Apesar de ser ter verificado uma relação entre a diminuição da espessura da retina e o défice cognitivo, quando comparados os respetivos grupos com controlos saudáveis, o mesmo não se verificou quando comparados grupos com diferentes graus de défice cognitivo, nomeadamente, quando comparados participantes com DA e DCL. Quando comparados grupos com DA e grupos com DCL foi incongruente a diferença entre estes grupos. Estes achados podem ser justificados, pelo facto, de as alterações estruturais da retina serem de instalação precoce e, por isso, não serem suscetíveis de variações significativas no decurso da doença.

A avaliação das alterações estruturais na mácula também demonstrou resultados promissores na DA, em particular, nas camadas internas, contudo, em indivíduos com DCL e DA pré-clínica, não se verificou uma relação conclusiva.

A mácula é a região da retina onde existe uma maior densidade de células ganglionares, pelo que, a sua espessura e volume são determinados pelos corpos celulares destas células.^{23, 61} Desta forma, as alterações da espessura e volume da mácula observadas, em particular, nas camadas internas da retina, dá-nos uma informação importante sobre o estado dos neurónios e sugere-nos que ocorre perda neuronal na retina em doentes com DA⁶¹, semelhante às alterações documentadas no SNC.²

Por outro lado, quando avaliados os parâmetros maculares em doentes com DA pré-clínica e DCL, apesar da espessura da mácula estar diminuída quando comparados com controlos, não se verificou a significância esperada. Comparando estes achados com a evidência prévia da diminuição da espessura da pRNFL, invariavelmente em todos os grupos em estudo, as diferenças podem ser justificadas pelo facto, de a destruição axonal das células ganglionares, em maior concentração na pRNFL²³, ocorrer antes da perda do corpo celular, em maior

concentração, na mácula.^{23,72,75} De facto, a neurodegeneração cerebral tem sido amplamente estudada e tem-se verificado que axónios das células nervosas são mais vulneráveis a dano do que os corpos celulares.⁷² Na DA, este dano pode ser justificado pela acumulação de proteínas anormais, inflamação, stress oxidativo e défice nutricional inerentes à patologia.^{2,14,72}

Quando avaliada a espessura das camadas da retina na região macular foi conclusivo a diminuição das camadas internas, em particular, a RNFL, GCL, a RNFL+GCL e a IRL, constituída pela RNFL, GCL e INL, o que mais uma vez é compatível com as evidências prévias supramencionadas.^{23,24}

Querques et al. (2018) relacionou ainda esta diminuição da espessura da mácula e das suas camadas internas, em particular, a GCL, IPL, GCIP com a presença de biomarcadores específicos no LCR.¹⁰

As alterações estruturais da retina na DA, avaliadas no presente estudo, permitiram concluir que os biomarcadores estruturais da retina na DA, parecem ocorrer de uma forma precoce no decurso da doença, em particular, quando avaliada a espessura da pRNFL. Por outro lado, numa tentativa de definição por quadrantes destas alterações, os resultados não foram promissores. Neste pressuposto que existem alterações na estrutura da retina, sem localizações específicas, dois estudos desenvolveram protocolos de avaliação da retina através da OCT que permitiram avaliar as variações da rugosidade da mesma, independentemente da localização. Ambos os estudos tiveram conclusões semelhantes e precisas, concluindo que em doentes com DA parece haver uma maior variação na rugosidade da retina, contudo, mais estudos com protocolos semelhantes são importantes realizar para potenciar a fidelidade destas conclusões e tornar a rugosidade da retina um método fiável de avaliação tanto na DA, na DA pré-clínica e no DCL.^{3,60}

Nas últimas décadas, vários estudos têm evidenciado a importância das alterações microvasculares na patogénese da DA, relatando uma disfunção vascular, em indivíduos com DA de aparecimento precoce no decurso da doença.^{76,77,78} A vasculatura cerebral e retiniana são fisiologicamente homólogas, e desta forma, é esperado que a DA afete a microvasculatura da retina de forma semelhante na DA.²¹

Apesar de os resultados dos estudos não serem consensuais, uma parte dos estudos verificou um aumento da área de FAZ, na DA, DA pré-clínica e DCL, relacionando-se com o grau de défice cognitivo. A FAZ é uma zona livre de capilares na zona foveal, criada pela disposição dos plexos vasculares superficiais e profundos na mácula.⁸ O aumento da área de FAZ é sugestiva de perda da densidade vascular.⁸ Esta diminuição da densidade vascular na mácula foi observada sobretudo no plexo capilar superficial da mácula, em particular, na zona parafoveal, corroborada pelos achados de Zhang et al. (2019) que relatou um índice de fluxo ajustado

significativamente menor no plexo capilar superficial parafoveal em indivíduos com DCL e DA quando comparados com controlos.⁶⁶ Esta camada vascular é responsável pelo suprimento vascular da GCL na região parafoveal, onde ocorre a perda celular de células ganglionares^{66, 79}, podendo, desta forma, relacionar estes achados com os achados estruturais observados na mácula. Para além disso, a diminuição da densidade vascular no plexo capilar superficial da mácula foi possível de relacionar com a performance cognitiva.^{8, 13, 66} Contudo, importa salientar, que as variações da densidade vascular na mácula foram pouco conclusivas na ausência de uma meta-análise dos resultados, e não mostraram relevância estatísticas em grupos com DA pré-clínica e DCL, pelo que, impossibilita conclusões quanto ao seu papel na progressão da DA.

Por outro lado, a densidade vascular no capilar peripapilar radial (RPC) global mostrou-se reduzida em doentes com DA, quando comparados com controlos. Este plexo é responsável por irrigar a RNFL, incluindo, os axónios das células ganglionares⁸⁰, podendo, mais uma vez, este achado justificar as alterações estruturais encontradas. Contudo, quando limitada a avaliação desta camada na região peripapilar, os achados foram contraditórios.

Desta forma, parece estar implicado que a retina sofre alterações microvasculares, semelhante ao observado na microvasculatura cerebral,^{76, 78} o que pode condicionar a perda neuronal e justificar as alterações estruturais supramencionadas.

Quando comparada com outras revisões sistemáticas, a presente revisão evitou uma limitação importante ao excluir os estudos usando o TD-OCT, contudo, o presente estudo não é isento de limitações.

A maioria dos estudos reavaliados na presente revisão foram construídos a partir de amostras pequenas, sendo esta a principal limitação. As amostras pequenas devem-se sobretudo à avaliação minuciosa dos participantes para excluir patologias oftalmológicas ou neurológicas que pudessem interferir como os resultados, o que resultou em amostras pequenas e representativas de uma população de estudo bastante homogénea, o que pode ter levado a resultados falso-positivos. Por outro lado, estes estudos variam amplamente quanto aos aspetos demográficos, critérios de exclusão e gravidade de doença, registando uma população heterogénea neste aspeto. Estes fatores se não ajustados em função da análise estatística podem resultar em viés importantes.

Com exceção do estudo de Shi et al. (2014)³⁶, os estudos avaliados eram transversais, sendo esta também, uma importante limitação. Os estudos transversais não permitem pesquisar alterações progressivas na função cognitiva, neuroimagem ou alterações dos achados da OCT e, por isso, não nos permite comentar sobre o valor dos achados na avaliação da progressão da doença. Por outro lado, os estudos prospetivos são cruciais para avaliar a história natural da doença e a forma de apresentação temporal dos biomarcadores.³⁷ Para além disso,

apesar de prospetivo, o estudo de Shi et al. (2014) ³⁶ acompanhou os participantes, por um período de apenas 25 meses. Um acompanhamento mais longo é necessário para fornecer mais informações temporais sobre a progressão da DA.

Desta forma, era importante, que estes estudos fossem replicados com amostras maiores, em estudos prospetivos relacionando os achados no OCT e OCTA, com biomarcadores bem estabelecidos de DA e com o comprometimento cognitivo das amostras.

Por outro lado, seria possível garantir uma melhor precisão diagnóstica se achados da OCT e OCTA fossem ajustados segundo as características do doente, tal como, no estudo de Shi et al. (2014) em que foi usado um modelo linear, ajustado com a idade, sexo e escolaridade, permitindo uma maior confiança na análise estatística.³⁶

Para além disso, a realização do exame de imagem em estudo implica fixação do olhar e cooperação do doente. Os doentes com DA avançada acabaram por ser critérios de exclusão na maioria dos estudos, devido à impossibilidade de cooperarem com o protocolo de estudo. Desta forma, foram incluídos apenas doentes com DA leve a moderada. Isto pode ter mascarado diferenças potenciais entre a DA e DCL, induzindo um viés de estudo importante e que, pode justificar, o facto de a grande maioria das diferenças entre os dois grupos não serem estatisticamente significativas.

Na presente revisão foram usados critérios de diagnóstico bem estabelecidos para o diagnóstico de DA, DA pré-clínica e DCL, contudo, estes critérios falham rotineiramente na diferenciação precisa em DA, e demência não DA, em particular, a demência vascular. A demência vascular é difícil de excluir, uma vez que, devido às altas taxas de incidência de fatores de risco vasculares em indivíduos com mais de 50 anos, se estes fatores fossem sistematicamente considerados na seriação dos doentes, restringiríamos ainda mais as amostras.⁸¹

Para além disso, foram excluídos sistematicamente doentes com glaucoma, deficiência visual e degeneração macular relacionada à idade, devido a evidências que mostram a sua relação com DA.³⁵ A exclusão de indivíduos com estas comorbidades pode levar a associações falsamente atenuadas.³⁵

Houve alguma heterogeneidade entre os estudos devido aos variáveis protocolos de segmentação e medição da imagem, não seguindo guidelines e recomendações pré-existentes, o que torna difícil relacionar os achados dos diferentes estudos entre si.²⁴

É importante considerar que as distribuições do défice cognitivo nos diferentes grupos, quantificado segundo testes neurocognitivos, foi heterogénea nos diferentes estudos. Esta heterogeneidades entre estudos, não foram consideradas na avaliação dos resultados, o que

pode justificar as poucas conclusões suscetíveis de tirar na comparação dos grupos de DA com DCL, em alguns estudos.

Por fim, o baixo número de estudos em grupos com DA pré-clínica, é uma importante limitação para esta revisão, uma vez que, corresponde a uma amostra importante para determinar a validade destes marcadores no diagnóstico pré-sintomático da DA.

Neste sentido, os próximos estudos devem ser replicados incluindo, amostras maiores, estudos prospetivos e segundo protocolos de seriação de imagem universais e estabelecidos.

Conclusão

Em conclusão, ocorrem alterações na retina de doentes com DA, em diversas etapas da doença, com manifestação em fases precoces e pré-sintomáticas. Estas alterações são evidentes sobretudo na espessura da pRNFL e na espessura e volume da mácula, em particular, quando limitada às camadas IRL, RNFL e GCL sem distribuição específica por quadrantes. Estas alterações acompanham de forma inversa a evolução da doença, verificando-se uma diminuição destas estruturas com o grau de défice cognitivo. Por outro lado, a heterogeneidade entre estudos impede conclusões sobre as alterações microvasculares da retina nos diversos estadios da DA.

Estas evidências mostraram que a retina pode fornecer informações valiosas sobre o diagnóstico de DA, destacando a utilidade potencial das medidas de OCT para detetar biomarcadores da retina para o diagnóstico precoce da DA.

Apesar da associação encontrada entre os biomarcadores da retina e o grau de défice cognitivo, é crucial desenvolver outros estudos em larga escala que validem esta informação. Para tal, é importante desenvolver estudos prospetivos com amostras maiores que permitam avaliar a evolução temporal destes achados e identificar se a OCT/OCTA é capaz de fornecer parâmetros sensíveis e específicos.

A OCT e OCTA são ferramentas de diagnóstico com vantagens exclusivas quando comparadas com outros biomarcadores pré-definidos por serem menos invasivos, mais acessíveis e facilmente reproduzíveis. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais que não só acentuem e confirmem a relação temporal entre a DA e a instalação de biomarcadores na retina, mas, sobretudo, que comprovem que o uso destes métodos de imagem é útil e económico num ambiente clínico.

Para além disso, qualquer novo biomarcador exige testes rigorosos e validação por múltiplos clínicos para que possa ser integrado na prática clínica.²⁹

Apesar das vantagens da OCT/OCTA é provável que o valor diagnóstico e prognóstico dos biomarcadores da retina na DA possa apenas ser válida quando integrada com outros biomarcadores garantindo assim, um diagnóstico mais preciso.

Por fim, a integração de biomarcadores da retina para a DA, com múltiplos outros biomarcadores conhecidos, pode ser uma abordagem eficaz para o diagnóstico, prognóstico e avaliação do risco de DA, contudo, mais esforços são necessários para validar estes biomarcadores antes da sua aplicação final na prática clínica.

Apêndice

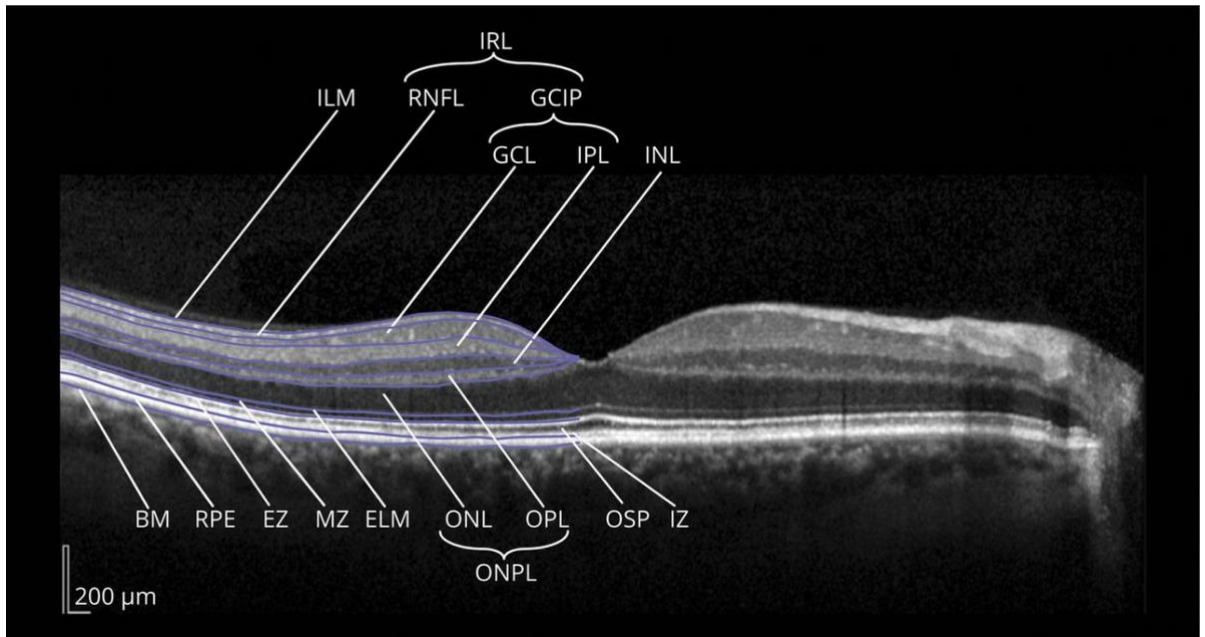


Figure 1 Estruturas da Retina – Nomenclatura consensual.

BM = Bruch membrane; ELM = external limiting membrane; EZ = ellipsoid zone (inner and outer segment junction); GCL = ganglion cell layer; ILM = inner limiting membrane; INL = inner nuclear layer; IPL = inner plexiform layer; IZ = interdigitation zone; MZ = myoid zone; ONL = outer nuclear layer; OPL = outer plexiform layer; OSP = outer segment of the photoreceptors; RNFL = retinal nerve fiber layer; RPE = retinal pigment epithelium. Compound layers: GCIP = ganglion cell and inner plexiform layer (composite of macular GCL and IPL); IRL = inner retinal layers (composite of macular RNFL, GCL, and IPL); ONPL = outer nuclear and plexiform layer (composite of ONL and OPL). Citado de Aytulun et al.³⁴, publicado por Wolters Kluwer Health, Inc. em nome da American Academy of Neurology sob acesso aberto, [Creative Commons Attribution License 4.0 \(CC BY\)](#).

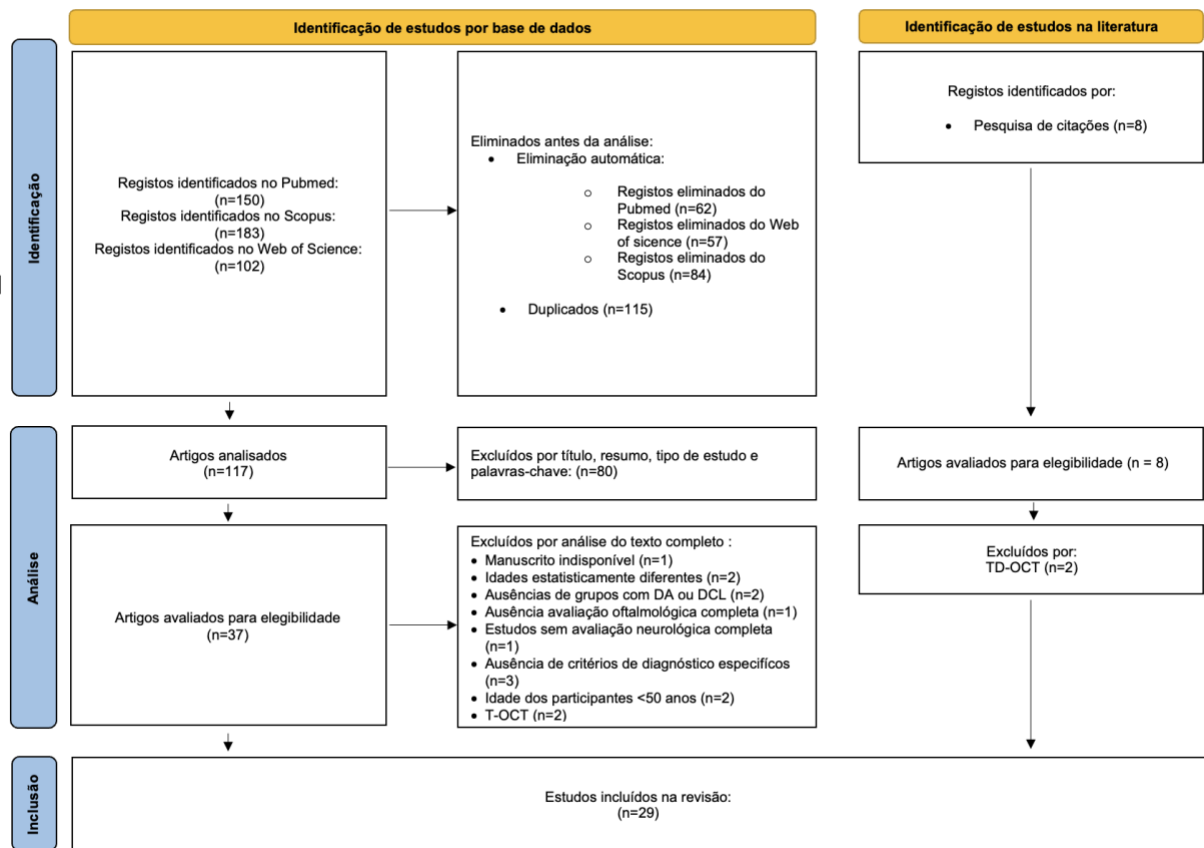


Figure 2 Fluxograma PRISMA 2020 para revisões sistemáticas. Pesquisa e seleção.

Tabela I Ferramenta de avaliação de estudos caso-controlo da JBI

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
Gunes et al., 2014	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bulut et al., 2017	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Oktem et al., 2015	✓	✓	✓	×	✓	✓	×	✓	✓	✓
Nunes et al., 2019	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓
O'Bryiam et al., 2018	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kirbas et al., 2012	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kwon et al., 2017	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Marziani et al., 2013	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Querques et al., 2018	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zhang et al., 2019	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Garcia-Martin et al., 2014	✓	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cipollini et al., 2019	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sadda et al., 2019	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wu et al., 2020	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Q1. Os grupos eram comparáveis exceto pela presença ou ausência de doença, nos grupos caso e controlo, respetivamente?; Q2. Os casos e controlos foram combinados apropriadamente?; Q3. Foram utilizados os mesmos critérios para identificação de casos e controlos?; Q4. A exposição foi medida de forma padrão, válida e confiável?; Q5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controlos?; Q6. Foram identificados fatores de confundimento?; Q7. Foram estabelecidas estratégias para lidar com esses fatores?; Q8. Os resultados foram avaliados de forma padrão, válida e confiável para casos e controlos?; Q9. O período de exposição foi longo o suficiente para ser significativo?; Q10. Foi utilizada uma análise estatística apropriada? ³⁷

Tabela II Ferramenta de avaliação de estudos transversais da JBI

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Chua et al., 2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Asanad et al., 2020	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Cunha et al., 2017	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Bambo et al., 2017	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Byun et al., 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Provetti Cunha et al., 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Jáñez-García et al., 2021	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Marquié et al., 2022	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Mei et al., 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Yan et al., 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Alves et al., 2019	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Jiang et al., 2018	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lee et al., 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lahme et al., 2018	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓

Q1. Os critérios de inclusão da amostra foram claramente definidos?; Q2. Os sujeitos do estudo e cenário foram descritos em detalhes?; Q3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?; Q4. Foram usados critérios objetivos e padronizados para medir a condição?; Q5. Foram identificados fatores de confundimento?; Q6. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas?; Q7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?; Q8. Foi utilizada uma análise estatística apropriada? ³⁷

Tabela III Resultados dos estudos

	N ^o participantes	Critérios de diagnóstico	Avaliação diagnóstica	Idade (média)	♀ (%)	Testes Neurocognitivos (score)	OCT
Alves et al., 2019	17 DA, 23 CS	NINCDS-ADRDA, DSM V	HM, ANP, AO, RMN, PET, LCR	DA 66,5, CS 63.4	45,0%	MMSE ^(DA 23.1) , MOCA ^(CS 25.4, DA 14.5) , CDR ^(DA 11, CS 9)	SD-OCT
Asanad et al., 2020	27 préDA, 16 CS	NIA-AA	HM, ANP, AO, LCR	préDA 75.2, CS 74.1	52,0%	NE	SD-OCT
Bambo et al., 2017	56 DA, 56 CS	NINCDS-ADRDA e DSM V	HM, ANP, AO	DA 76.4, CS 74.0	58,0%	MMSE ^(DA 26.4)	SD-OCT
Bulut et al., 2017	26 DA, 26 CS	DSM IV, NIA-AA	HM, ANP, AO, RMN	DA 74.2, CS 72.6	50,0%	MMSE ^(DA 16.9, CS 26.8)	SD-OCTA
Byun et al., 2021	16 préDA, 33 CS	NIA-AA	HM, ANP, AO, RMN, PET	préDA 75.2, CS 68.4	51,0%	CDR ^(NE)	SS-OCT
Chua et al., 2022	62 DA, 108 DCL, 55 CS	DSM IV, NINCDS-ADRDA, CP	HM, ANP, AO	DA 73.3, DCL 73.4, CS 71.0	57,0%	CDR ^(CS 0.1, DCL 0.3, DA 1.2)	SD-OCT
Cipollini et al., 2019	25 DA, 17 CS	NINCDS-ADRDA	HM, ANP, AO	DA 74.0, CS 70.0	56,0%	MMSE ^(DA 24.2, CS 29.2)	SD-OCT
Cunha et al., 2017	50 DA, 152 CS	DSM V	HM, ANP, AO	DA 73.1, CS 71.0	64,0%	MMSE ^(DA 21.26)	SD-OCT
Garcia-Martin et al., 2014	20 DA, 28 CS	NINCDS-ADRDA e DSM V	HM, ANP, AO	DA 79.3, CS 72.1	64,5%	MMSE ^(DA 23.7, CS 28.1)	SD-OCT
Gunes et al., 2014	40 DA, 40 CS	NINCDS-ADRDA	HM, ANP, AO	DA 75.0, C 74.2	57,5%	MMSE ^(DA 23.9)	SD-OCT
Jáñez-García et al., 2021	24 DA; 19 CS	NINCDS-ADRDA	HM, ANP, AO, RMN	DA 79.2, CS 75.7	67,0%	MMSE ^(DA 23.42, CS 28.1)	SD-OCT
Jiang et al., 2018	12 DA, 19 DCL, 21 CS	NIA-AA	HM, ANP, AO	DA 73.3, DCL 69.6, CS 67,5	57,3%	NE	SD-OCT
Kirbas et al., 2013	40 DA, 40 CS	NINCDS-ADRDA	HM, ANP, AO, RMN	DA 69.3, CS 68.9	52,0%	MMSE ^(DA 18.25)	SD-OCT
Kwon et al., 2017	30 DA, 30 DCL, 30 CS	DSM IV, CP	HM, ANP, AO, RMN, TAC	DA 73.6, DCL 73.6, CS 72.2	66,0%	MMSE ^(DA 17.2, DCL 24.2, CS 27.5)	SD-OCT
Lahme et al., 2018	36 DA, 38 CS	NIA-AA	HM, ANP, AO, RMN, LCR	AD 68.0, CS 66.0	59,0%	MMSE ^(DA 22.3)	SD-OCT
Lee et al., 2020	28 DA/DCL, 14 CS	NIA-AA	HM, ANP, AO, RMN, PET	AD 71.6, DCL 76.3, CS 71,6	71,0%	MMSE ^(DCL 20.6, CS 28)	SS-OCT
Marquié et al., 2022	257 DA, 120 DCL, 128 CS	NINCDS-ADRDA	HM, ANP, AO	AD 80.4, DCL 76.0; CS 65.4	64,3%	MMSE ^(DA 19.1, DCL 24.7, CS 29.1)	SS-OCT
Marziani et al., 2013	21 DA; 21 CS	NINCDS-ADRDA	HM, ANP, AO	AD 79.3, CS 77.0	78,0%	MMSE ^(DA 19.0, CS 27.9)	SD-OCT
Mei et al., 2021	19 DA, 20 CS	NINCDS-ADRDA, DSM V	HM, ANP, AO, RMN	AD 73.79, CS 74.35	51,2%	MMSE ^(DA 12.8, CS 28.1)	SD-OCT
Nunes et al., 2019	20 DA, 27 CS	NIA-AA	HM, ANP, AO, RMN, LCR	AD 66.3, CS 64.1	50,0%	MOCA ^(DA 7.22)	SD-OCT
O'Bryiam et al., 2018	14 préDA, CS 14	NIA-AA	HM, ANP, AO, PET, LCR	pré-AD 75.4, CS 75.4	53,0%	MMSE ^(NE) , MOCA ^(NE)	SD-OCT
Oktem et al., 2015	35 DA, 35 DCL, 35 CS	DSM IV, CP	HM, ANP, AO	AD 75.4, DCL 74.1, CS 70.2	47,0%	MMSE ^(DA 18, DCL 28, CS 29) MoCA ^(CS 25.3, DCL 22.2, DA 15.4)	SD-OCT
Proveti Cunha et al., 2016	24 DA, 24 CS	NINCDS-ADRDA, DSM V	HM, ANP, AO	DA 74.8, CS 72.3	30,0%	MMSE ^(DA 17.0, CS 29.1)	SD-OCT
Querques et al., 2018	12 DA; 12 DCL; 32 CS	NINCDS-ADRDA, DSM V	HM, ANP, AO, PET/RMN/TAC	DA 72.9, MCI 76.3, CS 71.6	53,0%	MMSE ^(DCL 24.9, DA 20.7)	SD-OCT
Sadda et al., 2019	7 préDA, 8 CS	NIA-AA	HM, ANP, AO, LCR	préDA 82.4, CS 76.3	53,0%	MMSE ^(préDA 25, CS 30) , MoCA ^(préDA 26, CS 26)	SD-OCT
Shi et al., 2014	60 Estável, 18 Convertido	DSM IV e CP	HM, ANP, AO	Estável 74.1, Convertido 75.3	56,1%	MMSE ^(Estável 27.7, Convertido 24.0)	SD-OCT
Wu et al., 2020	21 DA, 21 DCL, 18 CS	NINCDS-ADRDA, CP	HM, ANP, AO	DA 69,9, DCL 67.8, CS 68.7	66,0%	MMSE ^(DA 19.7, DCL 24.8, CS 27.1)	SD-OCT
Yan et al., 2021	37 DA, 29 CS	NINCDS-ADRDA	HM, ANP, AO, RMN	DA/CS 50.0-85.0	50,0%	MMSE ^(DA 10-24) , MoCA ^(NE) , CDR ^(CS 5-1)	SD-OCT
Zhang et al., 2019	16 DA/DCL, 13 CS	NINCDS-ADRDA	HM, ANP, AO	DCL/AD 73.0, CS 73.6	81,0%	MoCA ^(DA/DCL 20.3)	SD-OCT

DA: Doença de Alzheimer; CS: controlos saudáveis; DCL: défice cognitivo ligeiro; préDA: Doença de Alzheimer pré-clínica; NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association guidelines; HM: história médica; ANP: avaliação neuropsicológica; AO: avaliação oftalmológica; RMN: Ressonância Magnética Nuclear; PET: Tomografia por emissão de positrões; LCR: líquido cefalorraquidiano; TAC: tomografia computadorizada; pRNFL: Camada de Fibras Nervosas peripapilar; OCT: tomografia de coerência ótica; OCTA: Angiografia por tomografia de coerência ótica; SD-OCT: OCT de domínio espectral, SS-OCT: OCT de varredura

Tabela IV Resultados OCT/OCTA

	OCTA	OCT	Parâmetros significativos
Alves et al., 2019	-	RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL	-
Asanad et al., 2020	-	pRNFL, GCIP, MT	pRNFL
Bambo et al., 2017	-	pRNFL	pRNFL
Bulut et al., 2017	sVD, FAZ, FS	-	sVD, FAZ
Byun et al., 2021	-	RNFL, MT, GCIP	RNFL, MT
Chua et al., 2022	-	pRNFL, MT, RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, IS/OS, OSL, OPR, RPE	pRNFL, RNFL, GCL; IPL; MT
Cipollini et al., 2019	-	pRNFL, IRL, MV	pRNFL, IRL, MV
Cunha et al., 2017	-	pRNFL, MT	pRNFL, MT
Garcia-Martin et al., 2014	-	pRNFL, RNFL, MV	RNFL, MV
Gunes et al., 2014	-	pRNFL	pRNFL
Jáñez-García et al., 2021	-	FD	FD
Jiang et al., 2018	sVD, pVD	GCIP	sVD, pVD
Kirbas et al., 2012	-	pRNFL	pRNFL
Kwon et al., 2017	-	pRNFL, MV, MT	pRNFL
Lahme et al., 2018	sVD, pVD, FAZ, RPC, pRPC	-	sVD, RPC
Lee et al., 2020	RPC	pRNFL	-
Marquié et al., 2022	sVD	-	-
Marziani et al., 2013	-	MT, RNFL, RNFL+GCL	MT, RNFL, RNFL+GCL
Mei et al., 2021	VD	RNFL+GCL, MT	RNFL+GCL, VD
Nunes et al., 2019	-	TR	TR
O'Bryiam et al., 2018	FAZ	-	FAZ
Oktem et al., 2015	-	pRNFL	pRNFL
Proveti Cunha et al., 2016	-	pRNFL, RNFL, GCIP, IRL, MT	pRNFL, GCIP, IRL, MT
Querques et al., 2018	sVD, pVD	RNFL, GCL, IPL, GCIP, MT	RNFL, GCL, IPL, GCIP, MT
Sadda et al., 2019	sVD, pVD	GCIP	GCIP
Shi et al., 2014	-	pRNFL	pRNFL
Wu et al., 2020	FAZ, pVD, sVD	-	FAZ, pVD
Yan et al., 2021	sVD, pVD, RPC, pRPC	MT, pRNFL	sVD, pVD, RPC, pRPC, pRNFL
Zhang et al., 2019	sVD, pVD, FAZ, pRPC, FS	pRNFL	sVD, FS

pRNFL: Camada de Fibras Nervosas peripapilar; MT: espessura da mácula ; MV: volume da mácula; RNFL: camada de fibras nervosas macular ; GCL: Camada de células ganglionares; IPL: camada plexiforme interna; IRL: camada internas da retina (RNFL+GCL+IPL); GCIP: camada de células ganglionares e camada plexiforme interna; TR: Textura da retina; FD: dimensão fractal;; sVD: densidade vascular superficial na mácula; pVD: densidade vascular profunda na mácula; RPC: capilares peripapilares radiais , FAZ: zona avascular da fóvea; FS: fluxo sanguíneo na retina

Referências

1. Javaid FZ, Brenton J, Guo L, et al. Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression. *Front Neurol.* 2016;7:55.
2. Czakó C, Kovács T, Ungvari Z, et al. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early diagnosis and prognosis. *Geroscience.* 2020;42(6):1499-1525.
3. Nunes A, Silva G, Duque C, et al. Retinal texture biomarkers may help to discriminate between Alzheimer's, Parkinson's, and healthy controls. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218826.
4. Gupta VB, Chitranshi N, den Haan J, et al. Retinal changes in Alzheimer's disease- integrated prospects of imaging, functional and molecular advances. *Prog Retin Eye Res.* 2021;82:100899.
5. Carazo-Barrios L, Archidona-Arranz A, Claros-Ruiz A, et al. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and white matter lesions in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2021;36(6):935-942.
6. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2007;420(2):97-99.
7. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®)*. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing 2013.
8. Bulut M, Kurtulus F, Gozkaya O, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *British Journal of Ophthalmology.* 2018;102(2):233-237.
9. Htike TT, Mishra S, Kumar S, et al. Peripheral Biomarkers for Early Detection of Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Mol Neurobiol.* 2019;56(3):2256-2277.
10. Querques G, Borrelli E, Sacconi R, et al. Functional and morphological changes of the retinal vessels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Sci Rep.* 2019;9(1):63.
11. Harrison PJ, Cowen P, Burns T, et al. *Shorter Oxford textbook of psychiatry.* Oxford: Oxford University Press 2018.
12. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-562.
13. Mei X, Qiu C, Zhou Q, et al. Changes in retinal multilayer thickness and vascular network of patients with Alzheimer's disease. *Biomed Eng Online.* 2021;20(1):97.
14. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):59-70.
15. Grimaldi A, Pediconi N, Oieni F, et al. Neuroinflammatory Processes, A1 Astrocyte Activation and Protein Aggregation in the Retina of Alzheimer's Disease Patients, Possible Biomarkers for Early Diagnosis. *Frontiers in Neuroscience.* 2019;13.
16. Ong SS, Proia AD, Whitson HE, et al. Ocular amyloid imaging at the crossroad of Alzheimer's disease and age-related macular degeneration: implications for diagnosis and therapy. *J Neurol.* 2019;266(7):1566-1577.
17. Mahajan D, Votruba M. Can the retina be used to diagnose and plot the progression of Alzheimer's disease? *Acta Ophthalmologica.* 2017;95(8):768-777.

18. Shah TM, Gupta SM, Chatterjee P, et al. Beta-amyloid sequelae in the eye: a critical review on its diagnostic significance and clinical relevance in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2017;22(3):353-363.
19. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(11):1149-1154.
20. Alber J, Goldfarb D, Thompson LI, et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. *Alzheimers Dement*. 2020;16(1):229-243.
21. O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, et al. Association of Preclinical Alzheimer Disease with Optical Coherence Tomographic Angiography Findings. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(11):1242-1248.
22. Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res*. 2010;7(1):3-14.
23. Ross MH WP. Eye. In Health WK, (Ed). *Histology: A Text and Atlas with correlated cell and molecular biology*. 2001 Market Street , Philadelphia, PA 19103 USA: Lippincott Williams & Wilkins, Inc., USA. 2016.
24. Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, et al. APOSTEL 2.0 Recommendations for Reporting Quantitative Optical Coherence Tomography Studies. *Neurology*. 2021;97(2):68-79.
25. Yan YB, Wu XQ, Wang XJ, et al. The Retinal Vessel Density Can Reflect Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease: Evidence from Optical Coherence Tomography Angiography. *Journal of Alzheimers Disease*. 2021;79(3):1307-1316.
26. Chiquita S, Campos EJ, Castelhana J, et al. Retinal thinning of inner sub-layers is associated with cortical atrophy in a mouse model of Alzheimer's disease: A longitudinal multimodal in vivo study. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2019;11(1).
27. Dehabadi MH, Davis BM, Wong TK, et al. Retinal manifestations of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2014;4(3):241-252.
28. Pellegrini M, Vagge A, Ferro Desideri LF, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Disorders. *J Clin Med*. 2020;9(6).
29. Valenti DA. Alzheimer's disease: visual system review. *Optometry*. 2010;81(1):12-21.
30. Song A, Johnson N, Ayala A, et al. Optical coherence tomography in patients with alzheimer's disease: What can it tell us? *Eye and Brain*. 2021;13:1-20.
31. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2013;33(1):58-61.
32. Koronyo Y, Salumbides BC, Black KL, et al. Alzheimer's disease in the retina: imaging retinal a β plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegener Dis*. 2012;10(1-4):285-293.
33. Snyder PJ, Alber J, Alt C, et al. Retinal imaging in Alzheimer's and neurodegenerative diseases. *Alzheimers & Dementia*. 2021;17(1):103-111.
34. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n160.
35. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):5953-5958.

36. Shi Z, Wu Y, Wang M, et al. Greater attenuation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2014;40(2):277-283.
37. Moola S MZ, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk Available: <https://synthesismanual.jbi.global>, 2023.
38. Robbins CB, Grewal DS, Stinnett SS, et al. Assessing the Retinal Microvasculature in Individuals With Early and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2021;52(6):336-344.
39. Yoon SP, Grewal DS, Thompson AC, et al. Retinal Microvascular and Neurodegenerative Changes in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Control Participants. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(6):489-499.
40. Méndez-Gómez JL, Pelletier A, Rougier MB, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Brain Alterations in the Visual and Limbic Networks in Elderly Adults Without Dementia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184406.
41. Golzan SM, Goozee K, Georgevsky D, et al. Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):13.
42. Singer MB, Ringman JM, Chu ZD, et al. Abnormal retinal capillary blood flow in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 2021;13(1).
43. Armstrong GW, Kim LA, Vingopoulos F, et al. Retinal Imaging Findings in Carriers With PSEN1-Associated Early-Onset Familial Alzheimer Disease Before Onset of Cognitive Symptoms. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(1):49-56.
44. van de Kreeke JA, Nguyen HT, den Haan J, et al. Retinal layer thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(8):798-804.
45. Bayram D, Yüksel G, Bayram T, et al. Optical coherence tomography findings in Parkinson's and Alzheimer's disease -retinal changes in neurodegenerative disease. *Noropsikiyatri Arsivi.* 2021;58(2):103-107.
46. Lu Y, Li Z, Zhang X, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett.* 2010;480(1):69-72.
47. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(5):2285-2289.
48. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(10):1860-1867.
49. Iseri PK, Altinaş O, Tokay T, et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2006;26(1):18-24.
50. Kesler A, Vakhpova V, Korczyn AD, et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(7):523-526.
51. Alves C, Jorge L, Canário N, et al. Interplay Between Macular Retinal Changes and White Matter Integrity in Early Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(3):723-732.

52. Asanad S, Ross-Cisneros FN, Nassisi M, et al. The Retina in Alzheimer's Disease: Histomorphometric Analysis of an Ophthalmologic Biomarker. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(5):1491-1500.
53. Bambo MP, Garcia-Martin E, Gutierrez-Ruiz F, et al. Analysis of optic disk color changes in Alzheimer's disease: a potential new biomarker. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;132:68-73.
54. Byun MS, Park SW, Lee JH, et al. Association of Retinal Changes With Alzheimer Disease Neuroimaging Biomarkers in Cognitively Normal Individuals. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(5):548-556.
55. Chua J, Li C, Ho LKH, et al. A multi-regression framework to improve diagnostic ability of optical coherence tomography retinal biomarkers to discriminate mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy.* 2022;14(1).
56. Cipollini V, Abdolrahimzadeh S, Troili F, et al. Neurocognitive Assessment and Retinal Thickness Alterations in Alzheimer Disease: Is There a Correlation? *J Neuroophthalmol.* 2020;40(3):370-377.
57. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(9):1827-1835.
58. Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, et al. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1149-1151.e1143.
59. Güneş A, Demirci S, Tök L, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Turk J Med Sci.* 2015;45(5):1094-1097.
60. Jáñez-García L, Bachtoula O, Salobar-García E, et al. Roughness of retinal layers in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):11804.
61. Kwon JY, Yang JH, Han JS, et al. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(6):548-556.
62. Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, et al. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci.* 2015;36(7):1141-1146.
63. Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LV, et al. Macular Thickness Measurements with Frequency Domain-OCT for Quantification of Retinal Neural Loss and its Correlation with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153830.
64. Wu J, Zhang X, Azhati G, et al. Retinal microvascular attenuation in mental cognitive impairment and Alzheimer's disease by optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(6):e781-e787.
65. Marquié M, Valero S, Martínez J, et al. Differences in macular vessel density in the superficial plexus across cognitive impairment: the NORFACE cohort. *Scientific Reports.* 2022;12(1).
66. Zhang YS, Zhou N, Knoll BM, et al. Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214685.

67. Sadda SR, Borrelli E, Fan W, et al. A pilot study of fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy in preclinical Alzheimer's disease. *Eye (Lond)*. 2019;33(8):1271-1279.
68. Lee JY, Kim JP, Jang H, et al. Optical coherence tomography angiography as a potential screening tool for cerebral small vessel diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):73.
69. Jiang H, Wei Y, Shi Y, et al. Altered Macular Microvasculature in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(3):292-298.
70. Lahme L, Esser EL, Mihailovic N, et al. Evaluation of Ocular Perfusion in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(4):1745-1752.
71. Asanad S, Fantini M, Sultan W, et al. Retinal nerve fiber layer thickness predicts CSF amyloid/tau before cognitive decline. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232785.
72. Kanaan NM, Pigino GF, Brady ST, et al. Axonal degeneration in Alzheimer's disease: when signaling abnormalities meet the axonal transport system. *Exp Neurol*. 2013;246:44-53.
73. Oliveira LT, Louzada PR, de Mello FG, et al. Amyloid- β decreases nitric oxide production in cultured retinal neurons: a possible mechanism for synaptic dysfunction in Alzheimer's disease? *Neurochem Res*. 2011;36(1):163-169.
74. Yu D-Y, Cringle SJ, Balaratnasingam C, et al. Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2013;36:217-246.
75. Salvadores N, Gerónimo-Olvera C, Court FA. Axonal Degeneration in AD: The Contribution of A β and Tau. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:581767.
76. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):158-167.
77. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, et al. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*. 2016;7:11934.
78. Kisler K, Nelson AR, Rege SV, et al. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nat Neurosci*. 2017;20(3):406-416.
79. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging*. 1996;17(3):377-384.
80. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017;7:42201.
81. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(4):266-273.