

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Renata Caroline Ferreira Gomes

**ALTERAÇÕES RETINIANAS NA DOENÇA DE PARKINSON, DEMÊNCIA COM
CORPOS DE LEWY, DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL E DEMÊNCIA VASCULAR:
revisão sistemática**

Belo Horizonte

2024

Renata Caroline Ferreira Gomes

**ALTERAÇÕES RETINIANAS NA DOENÇA DE PARKINSON, DEMÊNCIA COM
CORPOS DE LEWY, DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL E DEMÊNCIA VASCULAR:
revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Coorientadora: Dra. Luciene Chaves Fernandes

Belo Horizonte

2024

043

Gomes, Renata Caroline Ferreira.

Alterações retinianas na Doença de Parkinson, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal e demência vascular: revisão sistemática [manuscrito] / Renata Caroline Ferreira Gomes. – 2024.

72 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli. Coorientadora: Dra. Luciene Chaves Fernandes.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Doença de Parkinson. 3. Doença por Corpos de Lewy. 4. Demência Frontotemporal. 5. Demência Vascular. 6. Tomografia de Coerência Óptica. 7. Biomarcadores. I. Paulo Caramelli. II. Luciene Chaves Fernandes. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALTERAÇÕES RETINIANAS NA DOENÇA DE PARKINSON, DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY, DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL E DEMÊNCIA VASCULAR: REVISÃO SISTEMÁTICA

RENATA CAROLINE FERREIRA GOMES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 10 de julho de 2024, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Elisa de Paula Franca Resende
UFMG

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos
UFMG

Prof. Paulo Caramelli - Orientador
UFMG

Belo Horizonte, 10 de julho de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Caramelli, Professor do Magistério Superior**, em 10/07/2024, às 19:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Elisa de Paula França Resende, Professor(a)**, em



11/07/2024, às 10:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Vitor de Vasconcelos Santos, Chefe de departamento**, em 11/07/2024, às 14:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3332382** e o código CRC **A3D823E6**.

Referência: Processo nº 23072.234571/2024-83

SEI nº 3332382

AGRADECIMENTOS

À Deus, que sempre me protege e me dá força para batalhar por meus ideais. Aos meus pais, Lúcia e Celso, por me ensinarem a ser sempre o melhor de mim, independente do caminho que eu escolha seguir. Sei o quanto estão orgulhosos hoje. Ao meu marido e filhos, pela paciência e compreensão na minha ausência. O apoio e incentivo de vocês foram fundamentais nessa conquista! À minha irmã Fernanda, pelo exemplo de dedicação, garra e disciplina. Você me ensina, cada dia mais que não existe barreiras para os nossos sonhos! Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Caramelli, e à minha coorientadora Dra. Luciene Chaves Fernandes. Vocês acreditaram no meu potencial e compartilharam comigo o que há de mais nobre e valioso no ser humano: a sabedoria! Serei eternamente grata. À colega Luana Caiafa pelo incentivo. Seu apoio foi muito importante na construção desse trabalho. À Elisa de Paula Resende pela contribuição. Aos meus colegas de trabalho do Hospital Biocor, em especial ao Dr. Alexandre Amaral, pelo incentivo. À família Gomes e Ferreira, aos cunhados Breno e Renata e a minhas sobrinhas por torcerem sempre pelo meu sucesso. Aos colegas discentes e docentes da pós graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, por compartilharmos experiências e conhecimentos. Muito obrigada a todos.

RESUMO

A doença de Parkinson (DP), demência com corpos de Lewy (DCL), demência frontotemporal (DFT) e demência vascular (DV) são importantes causas de demência que impactam negativamente a capacidade de realizar atividades cotidianas, como tarefas domésticas, ocupacionais, sociais ou de lazer. Essas condições neurodegenerativas e vasculares frequentemente apresentam desafios diagnósticos devido à sobreposição de sintomas, especialmente nas fases iniciais. Avanços na imagiologia oftalmológica, como a tomografia de coerência óptica (OCT), oferecem biomarcadores não invasivos promissores para o diagnóstico precoce. A presente revisão sistemática objetivou investigar as alterações retinianas na DP, DCL, DFT e DV, utilizando a tomografia de coerência óptica (OCT) como ferramenta diagnóstica. Foi utilizada estratégia de busca detalhada em três bases de dados, PubMed, Scopus e Scientific Electronic Library Online (SciELO) com seleção dos artigos através dos critérios de inclusão e exclusão, seguido por extração de dados e análise descritiva. A pesquisa resultou em 235 artigos, dos quais 78 foram selecionados para a revisão. A Turquia apresentou o maior número de publicações, e a média do fator de impacto das revistas foi de 3,6. Para avaliação da retina foram consideradas a espessura da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico e da região macular central. A maioria dos estudos ou não apresentou o valor de significância da diferença das espessuras entre os pacientes e o grupo controle, ou não demonstrou diferença estatisticamente significativa. Observou-se uma grande limitação nas análises devido à heterogeneidade entre as metodologias dos estudos. Conclui-se, portanto, que, apesar de alguns trabalhos recentes indicarem que mudanças na espessura das camadas retinianas podem refletir processos neurodegenerativos e vasculares, mais estudos são necessários para determinar se as alterações retinianas constituem potenciais biomarcadores nessas doenças neurodegenerativas, sendo imperativa a realização de pesquisas prospectivas e com padronização metodológica.

Palavras-chave: alterações retinianas; Doença de Parkinson; Demência com corpos de Lewy; Demência frontotemporal; Demência vascular; Tomografia de coerência óptica; biomarcadores; neurodegeneração.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), frontotemporal dementia (FTD), and vascular dementia (VD) are significant causes of dementia that negatively affect the ability to perform daily activities, such as domestic, occupational, social, or leisure tasks. These neurodegenerative and vascular conditions often present diagnostic challenges due to overlapping symptoms, especially in the early stages. Advances in ophthalmic imaging, such as optical coherence tomography (OCT), offer promising non-invasive biomarkers for early diagnosis. This systematic review aimed to investigate retinal changes in PD, DLB, FTD, and VD using optical coherence tomography (OCT) as a diagnostic tool. A detailed search strategy was employed across three databases: PubMed, Scopus, and Scientific Electronic Library Online (SciELO), with article selection based on inclusion and exclusion criteria, followed by data extraction and descriptive analysis. The search yielded 235 articles, of which 78 were selected for review. Turkey had the highest number of publications, and the average impact factor of the journals was 3.6. To assess the retina, the thickness of the nerve fiber layer around the optic disc and the central macular region were considered. The retinal layers evaluated included the nerve fiber layer around the optic disc and the central macular region. Most studies either did not present the significance value of the thickness differences between patients and controls or did not demonstrate a statistically significant difference. A significant limitation in the analyses was observed due to the heterogeneity of study methodologies. It is concluded, therefore, that although some recent studies suggest that changes in retinal layer thickness may reflect neurodegenerative and vascular processes, further studies are necessary to determine whether retinal changes can serve as potential biomarkers in these neurodegenerative diseases. Prospective research with methodological standardization is imperative.

Keywords: retinal changes; Parkinson's disease; Dementia with Lewy bodies; Frontotemporal dementia; Vascular dementia; Optical coherence tomography; biomarkers; neurodegeneration.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Imagem gerada pelo OCT spectral domain. Observa-se as camadas retinianas com diferenças de refletividade. Imagem retirada de Miller & Kurokawa (2020).....	20
Figura 2. Processo de seleção de artigos. Figura adaptada de PRISMA (Moher et al., 2009).	23
Figura 3. Número de artigos publicados por ano.....	24
Figura 4. Localização geográfica dos estudos.....	25
Figura 5. Número de publicações em cada revista e seus respectivos fatores de impacto.....	26
Figura 6. Seleção de olhos nas publicações incluídas na presente revisão.....	42
Figura 7. Aparelhos utilizados nas publicações que avaliaram a Espessura média da camada Macular Central (EMC). As cores simbolizam a significância encontrada na comparação de médias realizadas em cada estudo ($p < 0,05$ = significativo; $p > 0,05$ = não significativo; NE = não especificado).....	43
Figura 8. Aparelhos utilizados nas publicações que avaliaram a espessura média da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico (ECFNDO). As cores simbolizam a significância encontradas na comparação de médias realizadas em cada estudo ($p < 0,05$ = Significativo; $p > 0,05$ = não significativo; NE = não especificado).....	44
Figura 9. Porcentagem de estudos que avaliaram a Espessura da Camada de Fibras Nervosas ao redor do Disco Óptico (ECFNDO) e a Espessura da camada Macular Central (EMC). As cores simbolizam a significância encontradas na comparação de médias realizadas em cada estudo ($p < 0,05$ = significativo; $p > 0,05$ = não significativo; NE = não especificado).....	45
Figura 10. Gráfico de setores com as porcentagens de estudos que avaliaram a espessura média da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico (ECFNDO) e a espessura da camada macular central (EMC) considerando cada diagnóstico. As cores simbolizam a significância encontradas na comparação de médias realizadas em cada estudo ($p < 0,05$ = significativo; $p > 0,05$ = não significativo; NE = não especificado).....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos participantes incluídos nos estudos avaliados na presente revisão sistemática.....	28
Tabela 2. Métodos utilizados e resultados dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CADASIL	Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia
CCG	Camada de células ganglionares
CFN	Camada de fibras nervosas
CFNDO	Camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico
CNE	Camada nuclear externa
CNI	Camada nuclear interna
CPE	Camada plexiforme externa
CPI	Camada plexiforme interna
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência com corpos de Lewy
DFT	Demência frontotemporal
DP	Doença de Parkinson
DPi	Doença de Parkinson Idiopática
DV	Demência Vascular
ECFNDO	Espessura média da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico
EMC	Espessura média da camada Macular Central
EPR	Epitélio pigmentar da retina
ES	Segmento externo dos fotorreceptores
EZ	Zona elipsoide
IS	Segmentos internos do fotorreceptor
IZ	Zona de interdigitação
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MC	Mácula central
MCI	Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico
MDS	Movement Disorder Society
MLE-IS/OS	Complexo membrana limitante externa e segmentos interno e externo de fotorreceptores
MLI	Membrana limitante interna

OCT	Tomografia de coerência óptica
OCT-A	Angiotomografia de coerência óptica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
SNC	Sistema nervoso central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Doença de Parkinson.....	14
2.2 Demência com corpos de Lewy	15
2.3 Demência frontotemporal.....	16
2.4 Demência vascular	17
2.5 Análise morfológica da retina	18
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral.....	20
3.2 Objetivos Específicos.....	20
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
4.1 Estratégia de busca, critérios de inclusão e exclusão.....	21
4.2 Extração dos dados.....	22
5 RESULTADOS.....	23
5.1 Resultados da busca	23
5.2 Análise bibliográfica	24
5.3 Análise descritiva	27
5.3.1 Seleção de olhos que foram estudados em relação ao diagnóstico.....	41
5.3.2 Aparelhos utilizados na avaliação da espessura das camadas retinianas.....	42
5.3.3 Porcentagem dos estudos que tiveram uma diferença estatística significativa da espessura macular central e da espessura média da camada de fibras nervosas	44
5.3.4 Porcentagem dos estudos que tiveram uma diferença estatística significativa da EMC e ECFNDO estratificado por diagnóstico	45
6 DISCUSSÃO	48
6.1 Cienciometria	48
6.2 Seleção dos olhos	49
6.3 Aparelhos utilizados na avaliação da espessura das camadas retinianas	49
6.4 Diferença de ECFNDO e EMC entre casos e controles.....	50
7 CONCLUSÕES.....	53

REFERÊNCIAS 55

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A demência é uma síndrome caracterizada por um declínio cognitivo ou alterações comportamentais que impactam negativamente a capacidade de realizar atividades cotidianas, como tarefas domésticas, ocupacionais, sociais ou de lazer. Existem múltiplas causas para demência e, em muitos casos mais de uma entidade nosológica pode ser encontrada. Gericamente as causas podem ser divididas em duas: doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), e as não degenerativas, como a demência vascular (DV) (Gale et al., 2018). No mundo, a estimativa de pessoas com demência em 2019 foi de cerca de 57 milhões e em 2050, este número deverá aumentar para cerca de 153 milhões de indivíduos, sobretudo em decorrência do aumento da expectativa de vida e consequente envelhecimento populacional que ocorre na maior parte dos países (Nichols et al., 2022).

O diagnóstico das demências se baseia em história clínica, principalmente a informada pela família, e em avaliação cognitiva e funcional. Além da história clínica, o exame neurológico e exames laboratoriais e de neuroimagem contribuem para definir a etiologia. No entanto, esses exames podem apresentar limitações. Outra ferramenta utilizada pelos especialistas são os biomarcadores, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), dosagem de proteínas em fluidos biológicos, como o líquido cefalorraquidiano (LCR), e até mesmo testes genéticos (Arvanitakis et al., 2019). Apesar dos biomarcadores se mostrarem úteis e promissores no diagnóstico precoce, eles exibem restrições por não serem específicos para etiologias que não a DA. Além disso, têm custo elevado e alguns são invasivos (ex., punção lombar para análise do LCR), o que os torna de difícil acesso na prática clínica (Jack et al., 2010; McKhann et al., 2011).

Ao longo dos anos, vem crescendo o interesse sobre as alterações oftalmológicas relacionadas a doenças cerebrais causadoras de demência, para auxiliar no diagnóstico precoce e prever a evolução destas condições. Vários estudos têm investigado alterações retinianas associadas à DA, principalmente utilizando a tomografia de coerência óptica (OCT) para medidas de espessura das camadas de retina, a fim de determinar um novo biomarcador não invasivo para esta doença (Yuan & Lee, 2022; Sergott et al., 2021; Bayhan et al., 2014a; Carazo-Barrios et al., 2020; López-de-Eguileta et al., 2019). Isso é viável devido às semelhanças entre o olho e o sistema nervoso central, que se iniciam desde a fase embrionária. O olho é considerado uma extensão do

cérebro e, dessa forma, a visão pode manifestar inicialmente as doenças neurodegenerativas (London et al., 2013).

Considerando o aumento significativo dos casos de demência no mundo, este trabalho se justifica pelos desafios encontrados no diagnóstico das doenças demenciais na prática clínica e pelas limitações vistas no uso dos biomarcadores disponíveis. Acredita-se que a definição de um biomarcador oftalmológico utilizando a OCT possa ser de grande valia na prática clínica, principalmente por ser um exame já utilizado na rotina oftalmológica, de baixo custo e não invasivo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência de demência no mundo é de 10 milhões de casos ao ano e é uma grande responsável pela perda de autonomia nos idosos. Dentre as principais causas de demência tem-se primeiramente a DA, responsável por cerca de 65% dos casos, e em segundo lugar a demência vascular, representando 20% dos casos (OMS, 2019). Outras importantes causas de demência são a demência com corpos de Lewy (DCL), doença de Parkinson (DP) e a demência frontotemporal (DFT). Apesar de apresentarem diferentes fisiopatologias, elas podem gerar confusões diagnósticas devido à sobreposição de sintomas clínicos, principalmente nas fases precoces (Gale et al., 2018).

2.1 Doença de Parkinson

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo. A prevalência anual global de DP estimada é de 572 por 100.000 habitantes (Marras et al., 2018). Sabe-se que os fatores associados ao risco da doença são multifatoriais, com componentes genéticos e ambientais, sendo a idade avançada o principal fator (Simon et al., 2020).

Os principais sintomas da DP são alterações motoras, como a bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural, alterações cognitivas, alterações comportamentais/neuropsiquiátricas e sintomas relacionados a falhas do sistema nervoso autônomo, como hipotensão e alterações urinárias (Beitz, 2014). É importante salientar que as alterações motoras podem ocorrer secundariamente a outras condições, até transitórias, como no

caso do parkinsonismo induzido por drogas, mimetizando muitas vezes a DP (Wirdefeldt et al., 2011; Barbosa et al., 2006). Os sintomas ditos como não motores, como depressão, anosmia, alucinações visuais e alterações nas funções visuais podem preceder os sintomas motores (Guo et al., 2018).

A DP hoje pode ser dividida em três subtipos com base em sinais e sintomas: DP clínica, com sintomas parkinsonianos característicos; DP prodrômica, que pode ter sintomas não motores e motores, sem se enquadrar nos critérios diagnósticos; e DP pré-clínica, na qual se tem neurodegeneração, mas ainda sem a apresentação de sintomas (Postuma et al., 2016).

A base fisiopatológica da DP consiste em dobramento incorreto e depósitos da proteína alfa-sinucleína, que formam os corpos de Lewy, levando à degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra do sistema nervoso central (SNC), bem como disfunção mitocondrial, neuroinflamação e estresse oxidativo (Poewe et al., 2017; Simon et al., 2020).

O diagnóstico da DP ocorre por meio de critérios bem definidos propostos pela *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS). O diagnóstico pode ser simples e preciso quando há uma história clínica e sintomas motores clássicos; no entanto, cerca de 10% dos pacientes diagnosticados com DP apresentam uma doença distinta (Tolosa et al., 2021). A diferenciação precoce da DP de outros distúrbios do movimento, como os parkinsonismos atípicos, se torna um grande desafio para os especialistas. Ainda não existem biomarcadores capazes de prever o desenvolvimento da doença antes das manifestações clínicas, apesar de já se saber que as alterações patológicas se iniciam bem antes dos sintomas (Tolosa et al., 2022).

Com uma abordagem de terapias modificadoras da doença, há um grande progresso nas últimas décadas na compreensão da base molecular da neurodegeneração na DP (Simon et al., 2020). Assim, a descoberta de biomarcadores para diagnóstico nas fases precoces ou mesmo assintomáticas se torna de extremo interesse clínico (Greenland et al., 2019).

2.2 Demência com corpos de Lewy

A DCL, assim como a DP e a atrofia dos múltiplos sistemas, faz parte do grupo das sinucleinopatias, em que ocorre depósitos de agregados mal dobrados de alfa-sinucleína em células neuronais e não neuronais. A DCL se assemelha muito com a demência da DP. No entanto, a principal diferença é que na DCL a demência é de ocorrência precoce, antes ou até no máximo um ano após o surgimento da síndrome parkinsoniana, enquanto na demência da DP a demência se

instala um ano ou mais após o início da manifestação motora. Nos estágios iniciais, seus principais sintomas incluem disfunção autonômica e olfativa; nas fases intermediárias ocorrem distúrbios de sono e motores e, nas fases mais avançadas da doença, há disfunção emocional e cognitiva. A degeneração cognitiva na DCL ocorre mais rapidamente que na DP, o que auxilia na diferenciação clínica das duas condições (Sanford, 2018).

O diagnóstico é baseado em critérios específicos que foram revisados em 2017. Este consenso diferencia as características clínicas dos biomarcadores, e dá ênfase no diagnóstico precoce da DCL, ainda nas fases prodrômicas. A demência, com perda cognitiva progressiva que interfere nas atividades diárias consiste em um critério essencial para o diagnóstico. Embora alguns exames, como ressonância magnética, cintilografia miocárdica, PET com fluorodeoxiglicose e polissonografia possam auxiliar no diagnóstico, ainda não se tem biomarcadores bem definidos para esta doença (McKeith et al., 2017).

Em relação às alterações visuais encontradas na DCL, já se demonstrou uma redução da espessura do complexo camada de células ganglionares-plexiforme interna da retina através da OCT, havendo uma correlação significativa com a redução de visão de contraste encontradas neste grupo de pacientes (Murrueta-Goyena et al., 2019).

O tratamento da DCL consiste em tratamento farmacológico e terapêutica multidisciplinar a fim de melhorar os sintomas motores, sintomas cognitivos, sintomas neuropsiquiátricos e distúrbios do sono. A diferenciação da DCL de outras doenças demenciais é de grande importância, visto que tratamentos indicados para as outras causas de demência podem piorar o quadro desta doença (Chin et al., 2019).

2.3 Demência frontotemporal

A DFT descrita inicialmente por Pick em 1982 apresenta uma incidência que varia de 2,7 a 4,1/100000 pessoas por ano, atingindo principalmente a faixa etária de 65 a 69 anos (Coyle-Gilchrist et al., 2016; Knopman & Roberts, 2011). Ocorre secundariamente a um processo degenerativo envolvendo lobos frontais e temporais, que acarreta um conjunto de sintomas compreendidos em alterações de comportamento ou de linguagem. Pode ser dividida em três subtipos clínicos: variante comportamental da DFT, afasia progressiva primária variante não fluente/agramática e afasia progressiva primária variante semântica (Olney et al., 2017). À medida

que a doença avança, os sintomas das três variantes podem se somar levando a um comprometimento cognitivo global e, eventualmente, também a comprometimento motor (Bang et al., 2015).

A DFT é causa importante de demência de início precoce (i.e., antes dos 65 anos) e pode ser confundida com a DA devido à sobreposição de alguns sintomas. Assim, a história clínica, testes cognitivos e exames de neuroimagem podem auxiliar no diagnóstico diferencial e o uso de biomarcadores diagnósticos específicos podem auxiliar na distinção das duas condições (Bott et al., 2014).

A base fisiopatológica da doença consiste em acúmulo anormal de proteínas variando de acordo com o subtipo patológico, sendo as principais a proteína tau associada aos microtúbulos (MAPT), a proteína de ligação ao DNA TAR com peso molecular de 43 kDa (TDP-43) e a proteína fundida no sarcoma ou FUS. Isto leva a uma perda neuronal, gliose e alterações microvasculares dos lobos frontais, lobos temporais anteriores, córtex cingulado anterior e córtex insular (Bang et al., 2015; MacKenzie et al., 2010). Por ser expressa também na retina, já foram demonstrada alterações retinianas nas tauopatias, sendo estas anormalidades detectadas através da tomografia de coerência óptica (OCT). Apesar de escassos, um estudo longitudinal mostrou uma redução da retina externa em pacientes com DFT (Bott et al., 2014; Kim et al., 2019).

2.4 Demência vascular

Outra causa frequente de demência em idosos é a doença cerebrovascular. As principais patologias envolvidas no comprometimento cognitivo vascular são o acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, infartos corticais múltiplos, infartos subcorticais múltiplos ou ambos, infartos silenciosos, doença de pequenos vasos com lesões da substância branca e lacunas (Gorelick et al., 2011; O'Brien et al., 2003). Similarmente à DA, onde o quadro de comprometimento cognitivo leve precede o estágio de demência, na doença cerebrovascular pode haver também um estágio de comprometimento cognitivo vascular sem demência, a depender do insulto vascular. A demência vascular não está necessariamente relacionada à isquemia; esta condição pode estar correlacionada a qualquer alteração vascular, como quadros hemorrágicos, angiopatia amiloide e processos inflamatórios (O'Brien et al., 2003).

Atualmente o diagnóstico da demência vascular se baseia em dois pilares: a presença de transtorno cognitivo identificado por testes cognitivos associado à história de acidente vascular cerebral clínico ou à doença vascular cerebral demonstrada na neuroimagem (Gorelick et al., 2011). O diagnóstico de estágios iniciais e leves da demência vascular é uma área relevante a ser pesquisada (O'Brien et al., 2003). Devido à grande importância das alterações vasculares nos quadros de demência tem-se um interesse na descoberta de biomarcadores clínicos para comprometimento cognitivo vascular e demência (Ashimatey et al., 2020).

A retina apresenta uma semelhança com o sistema nervoso central, tornando-se um tecido promissor nos estudos de biomarcadores para demências vasculares, dado que sua análise é possível através de equipamentos ópticos de simples utilização e não invasivos como a OCT (Ashimatey et al., 2020). Os vasos cerebrais e retinianos apresentam semelhança estrutural; assim, outra ferramenta que vem sendo alvo nos estudos das demências vasculares é a angiotomografia de coerência óptica (OCT-A), capaz de demonstrar alterações nos diâmetros e fluxo vascular retiniano *in vivo* (Lin et al., 2022; Nelis et al., 2018).

Há poucos estudos sobre a demência vascular e alterações retinianas. Alguns demonstraram alterações da espessura da coróide subfoveal, camada de fibras nervosas peripapilar e espessura dos vasos da retina medida através da OCT e OCT-A em pacientes com doenças microvasculares cerebrais causadoras de quadros demenciais como a Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) (Chabriat et al., 2009; Fang et al., 2017; Koustenis et al., 2017; Lin et al., 2022; Nelis et al., 2018; Wong et al., 2002).

2.5 Análise morfológica da retina

O estudo da estrutura da retina tem sido explorado para a detecção de demências neurodegenerativas e vasculares (Galvin et al., 2005). Nesse sentido, a OCT vem demonstrando ser uma potencial ferramenta de diagnóstico precoce das doenças neurodegenerativas, por ser capaz de identificar alterações microestruturais da retina (Uchida et al., 2020).

A OCT utiliza uma tecnologia de imagem que realiza cortes ópticos transversais da retina gerando imagens bidimensionais em tempo real e de alta resolução, que podem ser comparadas a um exame de biópsia (Podoleanu, 2012). Através de uma seção transversal, a região foveal pode ser visualizada por um corte através do meridiano horizontal, em que são observadas as principais

camadas neurais com diferentes graus de brilho, tons de contraste e tonalidade dependendo da refletividade das camadas, conforme demonstra a figura 1 (Miller & Kurokawa, 2020). Este exame é capaz de realizar uma avaliação tanto qualitativa quanto quantitativa da estrutura da retina de forma não invasiva.

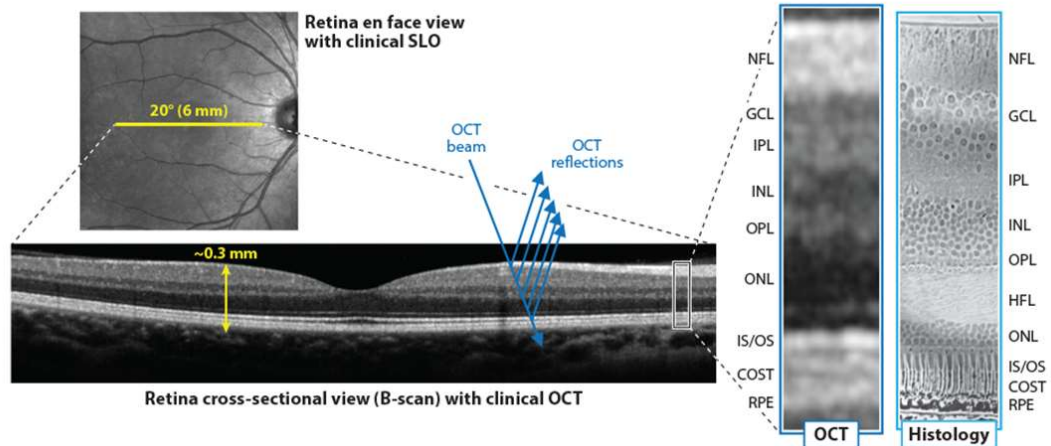
De forma análoga, a OCT parte do mesmo princípio da ultrassonografia. No entanto, utiliza ondas de luz no lugar de ondas sonoras e, como a velocidade da luz é mais rápida que a velocidade sonora (300.000 km/s *versus* 1500 m/s), faz-se necessário o processo de interferometria para cálculo e avaliação do período de retorno da onda (Mehmood et al., 2021). Existem principalmente dois tipos de OCT: o de *time domain* e o *spectral domain*. A tecnologia *spectral domain* é a mais utilizada atualmente por apresentar vantagens quando comparada à de *time domain*. Algumas vantagens são varreduras mais rápidas com maior resolução e detalhamento morfológico, maior amostragem dentro do cubo central e menos artefatos de movimento (Murthy et al., 2016; Patel et al., 2013).

Na literatura há diversas revisões sistemáticas que abordam alterações retinianas utilizando a tomografia de coerência óptica como ferramenta diagnóstica na DA, fato que justificou a não abordagem desta doença no presente trabalho (Carazo-Barrios et al., 2020; Katsimpris et al., 2021; Song et al., 2021; Noah et al., 2020; Mejia-Vergara et al., 2020; Ge et al., 2021). Assim, optou-se pela avaliação da DP, DV, DCL e DFT por serem condições pouco abordadas até o momento em revisões sistemáticas sobre alterações retinianas.

Acredita-se que os resultados dessa pesquisa possam ser de grande valia por se tratar de uma avaliação simples, não invasiva e já utilizada na prática clínica oftalmológica. Estas alterações de antemão ajudariam a estabelecer novos biomarcadores *in vivo* em pacientes com estas causas de demência.

Figura 1

Imagem gerada pelo OCT spectral domain. Observam-se as camadas retinianas com diferenças de refletividade. Imagem retirada de Miller & Kurokawa (2020).



3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Investigar possíveis alterações morfológicas retinianas na DP, DCL, DFT e demência vascular por meio de revisão sistemática da literatura.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma análise bibliográfica da frequência e da distribuição geográfica dos trabalhos científicos que abordam este tema, bem como dos equipamentos reportados, olho selecionado, metodologias e etnias dos participantes dos estudos.
- Comparar as espessuras da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico e espessura macular central descritos na DP, DCL, DFT e demência vascular em relação ao aparelho de tomografia de coerência óptica utilizado.
- Investigar se as alterações retinianas identificadas pela OCT podem servir como instrumento para auxiliar como biomarcador nestas condições.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Estratégia de busca, critérios de inclusão e exclusão

O estudo seguiu as orientações da Cochrane (Higgins et al., 2019). Foram realizadas buscas de artigos em três bases de dados: PubMed, Scopus e Scientific Electronic Library Online (SciELO). A busca dos artigos foi feita de forma sistemática, utilizando o cruzamento das seguintes palavras-chave: "retina" ou "retinal biomarkers" ou "optical coherence tomography" e "frontotemporal dementia" ou "vascular dementia" ou "dementia with Lewy bodies" ou "dementia associated with Parkinson's disease" ou "Parkinson's disease". Uma busca manual das referências dos artigos de revisão também foi realizada para identificar artigos adicionais.

Os idiomas selecionados para busca foram o Inglês, Espanhol e Português, e o tempo de publicação definido foi de janeiro de 2013 a março de 2023. Os estudos incluídos foram os realizados com seres humanos, com desenho longitudinal, transversal ou caso-controle, que investigaram alterações na retina, incluído exames de tomografia de coerência óptica utilizando a tecnologia *spectral domain*. Foram excluídos estudos que avaliaram outras causas de demência isoladas sem incluir pacientes com DP, DCL, DFT ou demência vascular. Também foram excluídos estudos que realizaram angiotomografia de coerência óptica sem avaliação conjunta da arquitetura da retina pela OCT.

Na primeira fase do estudo, dois pesquisadores independentes fizeram a coleta dos dados nas bases indexadas selecionadas, excluindo os títulos duplicados, os pesquisadores avaliaram o título e o resumo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Caso houvesse discrepância entre pesquisadores na análise de elegibilidade do artigo, um terceiro avaliador era consultado. Nesta fase foi utilizado um software (Rayyan) para auxiliar na organização e seleção dos artigos.

Na segunda fase, os artigos foram lidos na íntegra pelos dois pesquisadores para análise e definição final da composição da revisão. Caso houvesse discordância entre os dois pesquisadores, um terceiro avaliador era consultado.

4.2 Extração dos dados

Os dados dos artigos foram extraídos de acordo com as etapas propostas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009; 2015). O PRISMA estabelece métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar as propriedades dos estudos relevantes. As figuras foram construídas utilizando o software R (R Core Team, 2022).

Foram contactados 42 autores de artigos incluídos na revisão, via e-mail, a fim de solicitar informações pertinentes que não foram encontradas no texto. Destes, obtivemos resposta de apenas cinco autores com as informações solicitadas. Foi realizada uma nova tentativa de contato via e-mail para os demais, porém sem sucesso. Os dados extraídos dos artigos foram: autor, ano, revista, título, país, objetivo, desenho do estudo, tamanho e características da amostra como, idade e sexo, diagnóstico, tempo de diagnóstico, critérios de inclusão e exclusão, exames oftalmológicos realizados, imagem da retina utilizada, equipamentos e medidas, resultados principais. A medida da espessura da camada de fibras nervosas foi utilizada, já que esta medida é capaz de quantificar a perda axonal das células ganglionares. Também foi utilizada a espessura macular central, uma vez que nessa região da retina existe a maior densidade de células ganglionares, refletindo assim a integridade das vias ópticas. Essa escolha foi baseada no fato de que essas são as medidas mais avaliadas nos trabalhos e, também, as mais usadas na prática clínica.

Os dados extraídos foram incluídos em duas tabelas (Tabela 1 e 2) e avaliados.

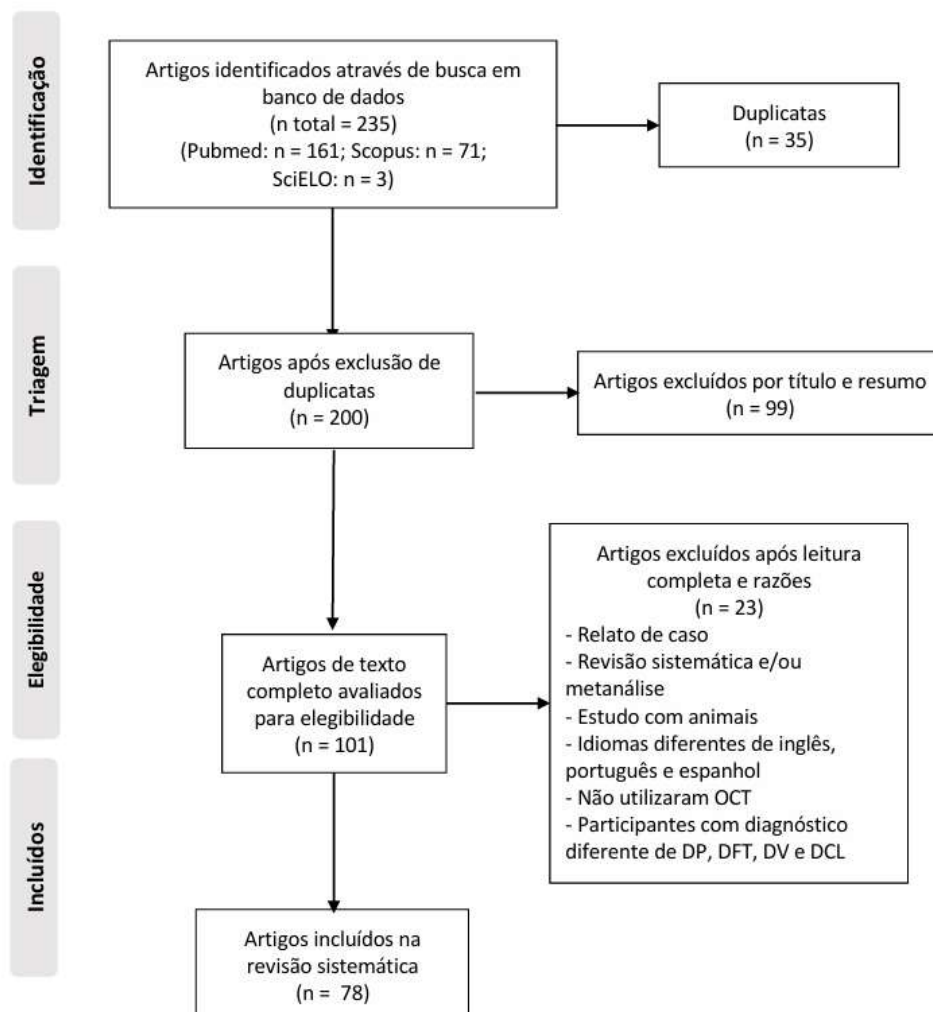
5 RESULTADOS

5.1 Resultados da busca

A pesquisa realizada resultou em 235 artigos científicos. Após a remoção de duplicatas (n = 35), 200 artigos foram examinados por título, resumo e palavras-chave. Destes, 101 foram elegíveis e integralmente lidos, excluindo-se 23 artigos por não atenderem aos critérios de inclusão. No total, 78 artigos foram incluídos na presente revisão sistemática (Figura 2).

Figura 2

Processo de seleção de artigos. Figura adaptada de PRISMA (Moher et al., 2009)

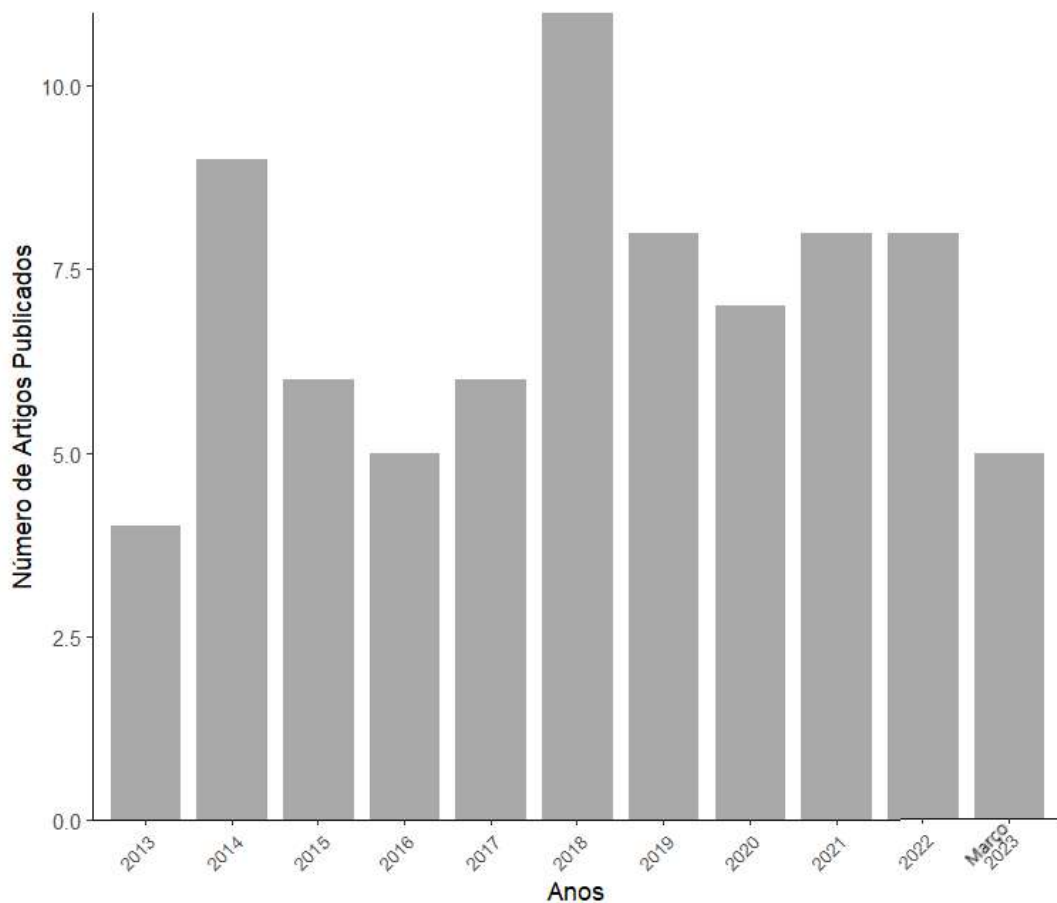


5.2 Análise bibliográfica

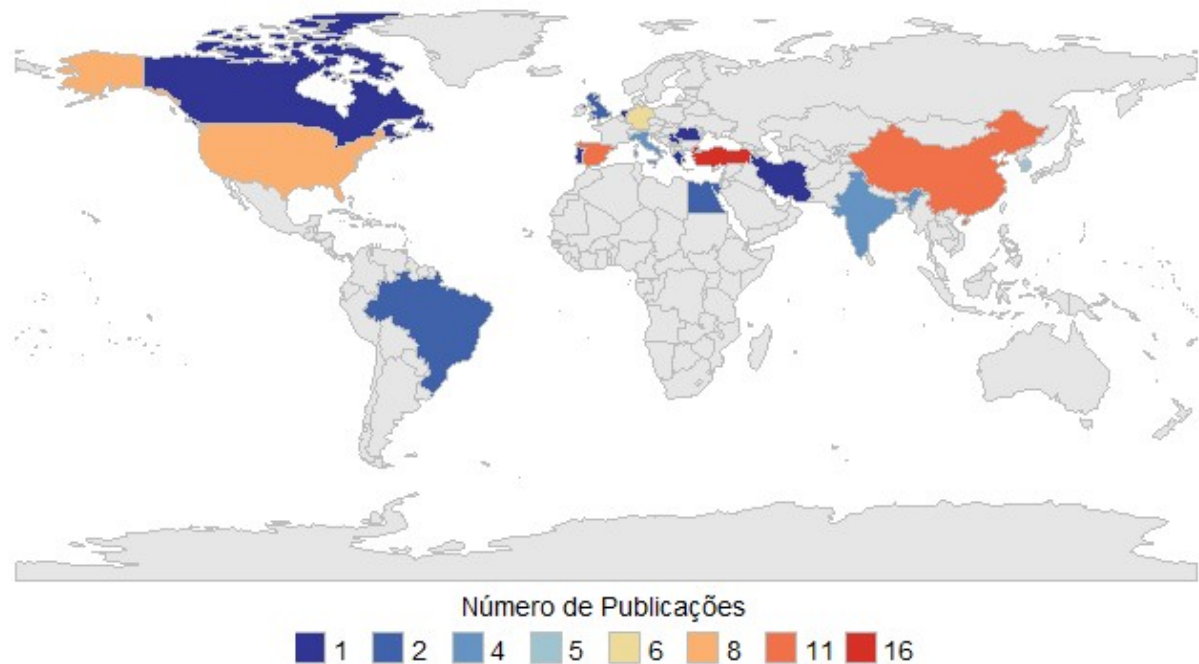
Considerando o período da pesquisa, 2018 se destacou com o maior número de publicações (11 publicações ou 14,1%), seguido de 2014 (nove publicações ou 11,5%) e 2019, 2021 e 2022, com oito publicações cada (10,3%) (Figura 3).

Figura 3

Número de artigos publicados por ano



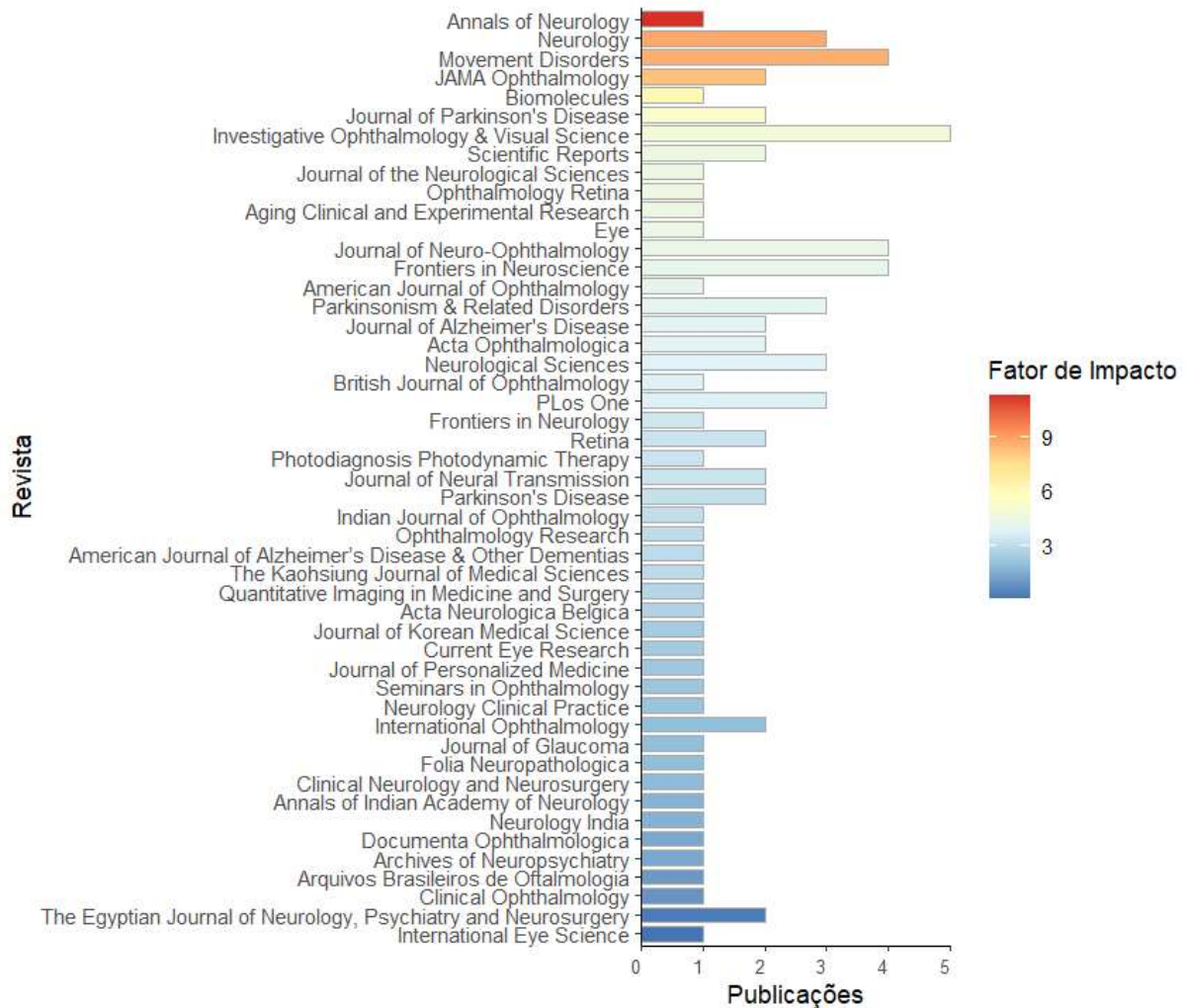
Dentre os países que mais publicaram, a Turquia se destacou com 16 estudos (20,5%) incluídos nesta revisão, sendo seguida pela China e Espanha, com 11 estudos cada (14,1%) e pelos Estados Unidos, com oito estudos (10,3%). É válido ressaltar que na presente revisão, foram encontrados apenas dois artigos publicados no Brasil (Figura 4).

Figura 4*Localização geográfica dos estudos*

De acordo com o escopo dos periódicos, todas as publicações se relacionam com a área da saúde, sobretudo com a Oftalmologia. O periódico *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (Fator de Impacto = 4,9) se destacou com o maior número de publicações ($n = 5$), seguido por *Frontiers in Neuroscience* (fator de impacto = 4,3), *Journal of Neuro-Ophthalmology* (fator de impacto = 3,2) e *Movement Disorders* (fator de impacto = 8,6) com quatro publicações cada (Figura 5). A média de fatores de impacto foi de $3,6 \pm 2,2$, sendo que a revista *Annals of Neurology* foi a de maior fator de impacto (11,3), com uma publicação.

Figura 5

Número de publicações em cada revista e seus respectivos fatores de impacto



A maioria dos estudos não informaram a etnia dos participantes (67 estudos ou 85,9%). Dos estudos que informaram, todos tiveram participantes caucasianos (11 estudos ou 14,1%). É válido ressaltar que, além de participantes caucasianos, os estudos de Moreno-Ramos et al. (2013), Satue et al. (2013a) e Bittersohl et al. (2015), também tiveram participantes afro-americanos. Ainda, Bittersohl et al. (2015) foi a única publicação que contemplou participantes latino-americanos (identificados como “hispanicos”).

5.3 Análise descritiva

Em relação às doenças estudadas, a DP se destacou sendo reportada em 73 estudos correspondendo a 93,6%; a DCL e a DFT foram abordados em três trabalhos (3,8%) e a demência vascular em dois (2,6%). Dentre os tipos de estudos incluídos na revisão 50 (64,1%) foram estudos observacionais transversais, 22 (28,2%) observacionais longitudinais, cinco (6,4%) contemplaram mais de um tipo de desenho e um (1,3%) ensaio clínico randomizado.

Características como número de participantes (caso/controle), olhos selecionados, idade (caso/controle), sexo (masculino-M e feminino-F) (caso/controle), diagnóstico e duração da doença podem ser verificadas na Tabela 1. Informações acerca das camadas avaliadas, aparelhos usados, valores de p e potencial como biomarcador podem ser encontradas na Tabela 2. As tabelas serviram como base para as análises realizadas a seguir.

Tabela 1

Características dos participantes incluídos nos estudos avaliados na presente revisão sistemática

	Artigo	Número de participantes (n) caso/controle	Olho selecionado	Idade Caso/Controle	Sexo (M-F) Caso/Controle	Diagnóstico	Duração da doença em anos
1	Robbins et al. (2021)	69/137	Aleatório	71,7 (7,0)/70,9 (6,9)	39-30/77-60	DP	NE
2	Murueta-Goyena et al. (2021)	62/29	NE	DPi: 60,6 (8,3); DP associada a mutação E46K: 57,6 (5,3); DCL: 73,9 (7,3)/59,8 (7,1)	40-22/12-17	DPi, DP associada a mutação E46K, DCL	Dpi: 6,5 (4,0); DP associada a mutação E46K: 8,8 (5,1); DCL: 8,0 (5,8)
3	Quagliato LB (2014)	43/38	Ambos	63,1 (7,5)/62,4 (7,2)	27-16/18-20	DP	NE
4	Kim BJ (2019)	16 /30	Ambos	65,6 (8,2)/53,1 (11,3)	6-6/9-21	DFT	NE
5	Kim BJ (2017)	27/44	Ambos	65,8 (7,6)/55,9 (11,9)	8-19/14-30	DFT	NE
6	Ferrari L (2017)	83/49	Aleatório	65,6 (6,9)/ 68,3 (6,9)	8-9/23-26	DFT	NE
7	Murueta-Goyena A (2019)	75/34	Ambos	62,9 (9,1)/ 59,8 (6,2)	49-26/16-18	DPi e DCL	NE
8	Moreno-Ramos T (2013)	10 DCL e 10 DP/10	Ambos	DCL: 74,2 ± 5,1; DP: 74,3 ± 5,0/ 70,2 ± 5,5	NE	DCL e DP	NE
9	Uchida A (2018)	88/36	Olho com melhor qualidade da imagem	65,9 ± 8,9/ 65,1 ± 8,3	38-50/14-22	DA, MCI, Demência não relacionada à DA e DP	NE
10	Aydin TS (2017)	25/29	NE	70 (50-82)/68 (59-78)	17-8/19-10	DPi	2, com uma faixa de 2 a 192 meses
11	Pillai JA (2016)	20/34	Ambos	62,6 ± 9,5/ 65,1 ± 8,3	11-9/14-20	DP	2 a 5
12	Lee JY (2014)	61/30	Olho dominante	69,6 ± 7,1/ 64,8 ± 7,4	24-37/14-16	DP	NE

13	Lin CW (2022)	35/35	Ambos	59,6 ± 9,4/ 60,9 ± 12,1	20-15/17-18	DV	NE
14	Nelis P (2018)	11/21	NE	53,5 ± 10,7/ 53,8 ± 11,5	3-8/NE	DV	14,0 ± 6,6
15	Garcia-Martin E (2014a)	46/33	Ambos	70,7 (55-88)/ 69,7 (58-87)	29-17/21-12	DPi	7,7 (2,1)
16	Satue M (2013a)	100/100	NE	64 (54-74)/ 64 (56-72)	NE	DP	5,2 (2,8-7,6)
17	Kirbas SMD (2013)	42/40	Ambos	59,3 ± 4,9/ 57,0 ± 4,9	24-18/24-16	DPi	Recentemente diagnosticados
18	Christopher RA (2014)	DP sem alucinações visuais e sem demência (PC): 25, DP com alucinações visuais e sem demência (PH): 20 e DP com alucinações visuais e com demência (PHD): 16/30	Aleatório	69,6 ± 7,1/ 64,8 ± 7,4	24 (PC: 9, PH: 9, PHD: 6) - 37 (PC: 16, PH: 11, PHD: 9)/14-16	DP (PC, PH, PHD)	NE
19	Bayhan HA (2014)	20/30	Ambos	65,6 ± 7,1/ 63,5 ± 5,5	11-9/17-13	DP	2,2 ± 2,9
20	Sari ES (2015)	54/54	Aleatório	66,6 ± 8,7/ 66,7 ± 7,8	30-24/28-26	DP	5,1
21	Kaur M (2015)	20/20	Ambos	58,6 ± 9,5/ 58,4 ± 9,3	9-11/8-12	DP	5,8 ± 2,8
22	Leyland LA (2020)	112/34	Olho contralateral ao lado mais sintomático	64,3 ± 8/64,8 ± 9	NE	DP	4,1 ± 2,5
23	Moschos MM (2017)	31/25	Aleatório	67,8±3,9/ 68,0±4,1	17-14/14-11	DP	NE
24	Yildiz D (2019)	22/22	NE	67,5 (55/79)/ 64 (57/81)	10-12/13-9	DP	NE
25	Ma LJ (2018)	Transversal: 37; Longitudinal: 22/42	Ambos	60,4 ± 8,4/ 57,3 ± 9,5	21-16/23-19	DP	2,9 ± 2,4
26	Satue M (2017)	30/30	Ambos	NE	NE	DP	NE

27	Zou J (2020)	35/35	Aleatório	61,8 ± 5,4/ 60,2 ± 6,7	16-19/20-15	DP	3,2 ± 2,0
28	Ahn J (2018)	49/54	Ambos	68,9 (9,1)/ 70,6 (8,9)	21-28/25-29	DP	Recentemente diagnosticados
29	Bittersohl D (2015)	108/165	Ambos	64,3 ± 10,2/ 56,9 ± 13,0	NE	DP	6,2 ± 4,5
30	Garcia-Martin E (2014b)	129/129	NE	68,7 (40-88)/ 69 (40-89)	72-57/72-57	DP	8,4 (1-24)
31	Hasanov S (2019)	19/19	Ambos	54,4 ± 5,7/ 55,5 ± 6,5	NE	DP	3,9 ± 3,4
32	Huang J (2018)	53/41	Ambos	61,8 ± 9,9/ 62,3 ± 9,7	35-18/24-17	DP	5,6 ± 3,8
33	Pilat A (2016)	25/25	NE	60,8 ± 9,2/ 60,8 ± 9,2	19-6/19-6	DPi	NE
34	Polo V (2016)	37/37	Aleatório	69 (58-74)/ 68 (60-76)	23-14/24-13	DP	13,2 (5,7)
35	Roth NM (2014)	68/32	Ambos	68,8 ± 8,1/ 64,7 ± 7,5	37-31/ 31-12	DP	86,7 ± 72,2
36	Satue M (2013b)	153/242	NE	68 (59-77)/ 66 (52-80)	NE	DP	5,2 (2,8-7,6)
37	Chorostecki J (2015)	101/46	Ambos	65,8 (10,6)/ 59,8 (8,0)	NE	DP	6,4 (5,1)
38	Živković M (2017)	46/46	Aleatório	66 ± 9,6/ 64,5 ± 11,3	20-26/21-25	DP	2,5
39	Matlach J (2018)	DP: 30, Glaucoma: 60/40	Ambos	DP: 64,1 ± 8,3/ 64,1 ± 8,2	DP: 21-9/18-21	DP e Glaucoma	NE
40	Rohani M (2013)	27/25	Ambos	54,5 ± 10,4/ 55 ± 8	40-14/34-16	DP	NE
41	Yang Z (2016)	63/26	Ambos	61,2 ± 7,4/ 61,2 ± 6,8	33-30/13-13	DP	2,7 ± 2,3
42	Murueta-Goyena A (2021)	55/45	Ambos	64,6 (7,9)/ 62,1 (8,0)	33-16/13-27	DP	7,1 (4,1)
43	Sevim DG (2018)	41/35	Aleatório	59,6 ± 9,9/ 59,4 ± 7,5	21-20/19-16	DP	4 (1-25)
44	Elkhatib TH (2019)	20/20	Ambos	63,2 ± 5,5/ 62,4 ± 6,9	10-10/10-10	DP	6,5 ± 3
45	Shi CMD (2020)	25/25	Ambos	61,9 ± 7,6/ 59,0 ± 5,8	13-12/13-12	DP	3,7 ± 2,4

46	Bargagli A (2020)	Doença de Alzheimer (DA): 6, DP: 6/8	NE	74 (66-79)/NE	NE	DA e DP	NE
47	Cesareo M (2021)	21/22	Ambos	63 ± 10,3/ 57,9 ± 10,7	14-7/12-10	DP	1,8 ± 1
48	Bayram D (2021)	15/15	Ambos	65,0 ± 5,2/ 65,4 ± 6,6	9-6/9-6	DP	3,4 ± 2,8
49	Dagdelen K (2021)	34/37	Aleatório	62,6 ± 10,4/ 59,8 ± 10,4	16-18/18-19	DP	2,8 ± 1,7
50	Zhao Y (2021)	6/32	Ambos	62,6 ± 11,5/ 60,5 ± 5,7	2-4/12-20	DP	NE
51	Suciu VI (2022)	30/23	Ambos	68 ± 8,9/ 57,1 ± 10,9	23-7/NE	DP	NE
52	El-Kattan M (2022)	32/30	NE	61,1 ± 6,2/ 56,9 ± 6,9	23-9/20-10	DP	3,9 ± 2,4
53	Tuncer Z (2023)	42/29	Ambos	65,5 ± 9,9/ 63,5 ± 11,2	27-14/12-17	DP	NE
54	Gunay BO (2023)	40/44	Olho esquerdo	69,2 ± 9,8/ 68,9 ± 7,3	24-16/24-20	DP	6,3 ± 4,6
55	Tugcu B (2019)	DP: 42, DP-TE (Tremor Essencial): 24/43	Ambos	DP: 62,4 ± 9,7; DP-TE: 65 ± 11,4/ 62,4 ± 6,9	DP: 12; DP-TE: 5 - DP: 9; DP-TE: 7/10-12	DP e DP-TE	DP: 5 ± 3,2; DP-TE: 18,2 ± 17,6
56	Suh W (2023)	DP: 97, DPI (Parkinsonismo Induzido por Drogas): 27/NE	Ambos	DP: 66,2 ± 10,1; DPI: 73,3 ± 7,2/ NE	DP: 37; DPI: 10- DP: 60; DPI: 17/NE	DP e DPI	DP: 1,5 ± 1,6; DPI: 1,9 ± 3,1
57	Huang J (2020)	53 (DP estágio HY I = 7; HY II = 36; HY III = 10)/41	Ambos	DP estágio HY I: 61,4 ± 10,2; HY II: 63 ± 8; HY III: 64,6 ± 7,1/62,2 ± 9,7	DP estágio HY I: 1; HY II: 19; HY III: 6) - estágio HY I: 6; HY II: 17; HY III: 4/24-17	DP (estágios HY I, HY II e HY III)	DP estágio HY I: 3,7 ± 2,7; HY II: 4,9 ± 3; HY III: 6,7 ± 4,5
58	Mailankody P (2015)	30/30	Ambos	53,4 ± 10,6/ 53,5 ± 10,6	22-8/NE	DP	5,3 ± 4,1
59	Eraslan M (2016)	25/23	Ambos	58,6 ± 10,3/ 56,6 ± 9,6	16-9/15-8	DP	5,8 ± 4,4
60	Sevim DG (2019)	29/33	Aleatório	57,3 ± 9,9/ 58,9 ± 7,8	16-13/19-14	DP	5,3 ± 5,1

61	Verghese S (2022)	15/11	Ambos	68,4 ± 10,6/ 66,3 ± 5,2	11-4/7-4	DP	6,7 ± 2,8
62	Robbins CB (2022)	81/266	Ambos	70 ± 8,4/ 70,1 ± 7,2	51-30/75-191	DP	NE
63	Unlu M (2018)	DP unilateral: 28, DP bilateral: 30/30	Ambos	DP unilateral: 60,5 ± 9,9; DP bilateral: 59 ± 9,4/60,2 ± 13,4	DP unilateral: 16; DP bilateral: 15 - DP unilateral: 14; DP bilateral: 13/15-15	DP unilateral e bilateral	DP unilateral: 3,2 ± 2,2; DP bilateral: 0,8 ± 6,1
64	Ma X (2023)	48/28	Ambos	65 ± 10/ 67 ± 8	34-14/14-14	DP	4,4 ± 2,8
65	Alkabie S (2020)	12/12	NE	59,6 ± 7,2/ 63,5 ± 10,7	9-3/2-10	DP	3,3 ± 1,1
66	Zhao Y (2022)	DP leve a moderado: 15; DP grave: 15/20	Ambos	DP leve a moderado: 60,5 ± 8,5; DP grave: 64,5 ± 2,5/62,5 ± 6,5	DP leve a moderado: 7; DP grave: 6 - DP leve a moderado: 8; DP grave: 9/8-12	DP leve a moderado e DP grave	DP leve a moderado: 3,2 ± 1,4; DP grave: 4,2 ± 1,4
67	Mello LG (2022)	21/16	Ambos	58,5 ± 11,1/52,5 ± 8,3	14-7/8-12	DP	9,1 ± 6,6
68	Batum M (2022)	50/50	Aleatório	65,1 ± 9,8/ 61,8 ± 5,7	35-15/24-26	DP	6,4 ± 4,6
69	Garcia-Martin E (2014c)	60/100	Ambos	65,4 (53-77)/ 65,3 (52-78)	38-22/63-37	DP	7,6 (2,2)
70	Mailankody P (2022)	12/NE	Ambos	55,6 ± 7,8/NE	NE	DP	4,5 ± 4,4
71	Brown GL (2021)	10/12	Ambos	70,6 ± 9,0/75,2 ± 7,9	4-6/9-3	DP	13,7 ± 5,3
72	Rascunà C (2020)	21/17	Ambos	61,5 ± 6,5/65,1 ± 10,7	12-9/9-8	DP	2,3 ± 1,2
73	Kwapong WR (2018)	38/28	Ambos	62,9 ± 7,9/ 61,1 ± 5,7	NE	DP	3,8 ± 2,8
74	Visser F (2018)	20/20	Ambos	65 (54-70)/ 63 (52-75)	15-5/9-11	DP	8,0 (4-15)
75	Sung MS (2019)	74/53	Aleatório	65,3 ± 8,3/ 64,6 ± 6,6	25-49/18-35	DP	NE

76	Stemplewitz B (2015)	108/165	Ambos	64,3 ± 10,2/ 56,9 ± 13,0	69-38/70-95	DP	6,2 ± 4,5
77	Schneider M (2014)	65/41	NE	66,2 ± 12/ 65,1 ± 9,4	39-26/22-19	DP	8,9
78	Nunes A (2019)	28/27	Ambos	63,4 (6,6)/ 64,1 (7,1)	13-15/13-14	DP	NE

Legenda: DP: Doença de Parkinson; DCL: Demência de Corpos de Lewy; DFT: Demência Frontotemporal; DPi: Doença de Parkinson Idiopática; DA: Doença de Alzheimer; MCI: Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico; NE: Não Especificado.

Tabela 2*Métodos utilizados e resultados dos estudos incluídos na presente revisão sistemática*

	Artigo	Camadas avaliadas	Aparelho usado	Média EMC (µm)	Diferenças caso x controle (p-value)	Média ECFNDO (µm)	Diferenças caso x controle (p-value)	Potencial como biomarcador
1	Robbins et al. (2021)	CFN e limitante interna até EPR, coroide: EPR até junção corneo escleral	Cirrus	Caso: 267,5 (24,3) Controle: 270,4 (26,5)	0,4	Caso: 88,7 (9,7) Controle: 88,3 (8,9)	0,8	Não
2	Murueta-Goyena et al. (2021)	CFNDO, MC, CCG-CPI	Spectralis	NE	NE	NE	NE	NE
3	Quagliato LB (2014)	Retina interna, Retina externa, espessura da retina completa e peridiscal	RTVue e Optovue	NE	NE	Caso: 102,6 (11,5) Controle: 104,1 (12,3)	0,1	Não
4	Kim BJ (2019)	MC, rCFN até a IZ), retina externa: CNE até a ZI	Spectralis	Caso: 301 (3,1) Controle: 304 (2,3)	0,5	NE	NE	Não
5	Kim BJ (2017)	MC: CFN até IZ, Retina externa: CNE até a IZ	Spectralis	Caso: 299 (2,5) Controle: 304 (2,6)	0,1	NE	NE	Não
6	Ferrari L (2017)	CFNDO Macular: GCL-IPL	Spectralis	NE	NE	Caso: 87,4 ± 7,3 Controle: 97,5 ± 8,5	0,0	Apenas para ECFNDO
7	Murueta-Goyena A (2019)	Camadas retinianas	Spectralis	NE	NE	NE	NE	NE
8	Moreno-Ramos T (2013)	CFNDO	Topcon	Caso: DP: 93,3 ± 1,5, DCL 94,8 ± 2 Controle: 108 ± 2,2	0,0 para DCL e DP comparados com controle	NE	NE	Apenas para EMC
9	Uchida A (2018)	Macular: ILM, EPR, CNE, EZ - EZ ao EPR	Cirrus	Caso: 198,1 ± 4,4 Controle: 207,3 ± 4,2	NS	NE	NE	Não
10	Aydin TS (2017)	MC, CFNDO	Spectralis	Caso: 219 ± 17,8 Controle: 219,9 ± 22,6	0,9	Caso: 97,1 ± 12,8 Controle: 104 ± 7,1	0,0	Apenas para ECFNDO
11	Pillai JA	CFN e GCL	Cirrus	NE	NE	Caso: 88,5 (2,1)	0,3	Não

	(2016)					Controle: 85,3 (1,6)		
12	Lee JY (2014)	CFN, PI-CCG, CNI, CNE, CPE, CNE-IS, ES e EPR	Opko OTI	Caso: 214,0 ± 30,2 Controle: 205 ± 29,5	0,1	Caso: 95 ± 7,5 Controle: 101,1 ± 6,4	0,0	Apenas para ECFNDO
13	Linn CW (2022)	CFNDO e CCG	RTVue	NE	NE	Caso: 101,7 ± 7,8 Controle: 97,5 ± 9,7	0,1	Não
14	Nelis P (2018)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
15	Garcia-Martin E (2014a)	CFNDO e MC	Cirrus e Spectralis	Caso: Cirrus 257,4 (25,9), Spectralis 270,8 (24,2) Controle: Cirrus 259,1 (29,1); Spectralis 276,6 (24,5)	Cirrus: 0,0; Spectralis: 0,0	Caso: Cirrus 94,6 (8,5); Spectralis 97,8 (8,4) Controle: Cirrus 94,6 (8,5); Spectralis 99,4 (10,1)	Cirrus: 0,0; Spectralis: 0,0	Sim
16	Satue M (2013a)	CFNDO e espessura média da retina	Cirrus e Spectralis	Caso: Spectralis 256,4 (27,6); Cirrus 256,4 (27,6) Controle: Spectralis 263,9 (20,9); Cirrus 271,3 (31,2)	Spectralis: 0,0; Cirrus: 0,0	Caso: Spectralis 98,7 (12,0); Cirrus 91,2 (9,8) Controle: Spectralis 101,9 (8,7); Cirrus: 97,9 (8,5)	Spectralis 0,1; Cirrus 0,1	Apenas para EMC
17	Kirbas SMD (2013)	CFNDO	Cirrus	NE	NE	Caso: 77 ± 11,5 Controle: 89 ± 8,7	0,0	Apenas para ECFNDO
18	Christopher RA (2014)	CCG	RTVue	NE	NE	NE	NE	NE
19	Bayhan HA (2014)	Complexo de células ganglionares (CFN-CCG-CPI) CFNDO	RTVue	NE	NE	NE	NE	NE
20	Sari ES (2015)	CCG-CPI e CFNDO	Cirrus	NE	NE	Caso: 89,6 ± 12 Controle: 92,9 ± 9,3	0,2	Não
21	Kaur M (2015)	CFN, CCG-CPI e MC	Cirrus	Caso: 241,7 ± 31,8 Controle: 247,1 ± 17,7	0,2	Caso: 85,4 ± 12,4 Controle: 91,1 ± 8,0	0,0	Apenas para ECFNDO

22	Leyland LA (2020)	MC e camadas estratificadas	Spectralis	NE	NE	NE	NE	NE
23	Moschos MM (2017)	MC, CCG, CFNDO e coroide subfoveal	Spectralis	NE	NE	Caso: 95,1 ± 11,9 Controle: 103,9 ± 3,9	0,0	Apenas para ECFNDO
24	Yildiz D (2019)	MC	RTVue	NE	NE	NE	NE	NE
25	Ma LJ (2018)	MC e CFNDO	Cirrus	Caso: 248,3 ± 23,5 Controle: 252,2 ± 16,1	0,4	Caso: 94,7 ± 7,3 Controle: 102,7 ± 5,1	0,0	Apenas para ECFNDO
26	Satue M (2017)	MC, CFNDO e CFN setores nasal, temporal, superotemporal, inferotemporal, superonasal e inferonasal	Spectralis	Caso: 277,5 ± 25,8 Controle: 278,3 ± 24,5	0,8	Caso: 96,4 ± 9,5 Controle: 98,2 ± 9,1	0,3	Não
27	Zou J (2020)	MC, CCG, CCG-CPI, CFNDO e CFN nos quadrantes temporal, nasal, superior e inferior	Cirrus	Caso: 246,2 ± 21,2 Controle: 252,7 ± 16,8	0,1	Caso: 103 Controle: 102	0,3	Não
28	Ahn J (2018)	CFN, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE e camada fotorreceptora	Spectralis	Caso: 260,9 ± 24,6 Controle: 261,8 ± 20,3	0,4	NE	NE	Não
29	Bittersohl D (2015)	CFNDO e MC	Spectralis	Caso: 279,9 ± 2,2 Controle: 283,5 ± 1,8	0,2	Caso: 95,7 ± 0,9 Controle: 96,1 ± 0,8	0,8	Não
30	Garcia-Martin E (2014b)	Camadas da retina macular e CFNDO	Spectralis	NE	NE	Caso: 98,4 ± 9,6 Controle: 110,8 ± 10,2	0,0	Apenas para ECFNDO
31	Hasanov S (2019)	CFN e MC	Topcon	Caso: 219,6 ± 55,5 Controle: 225,2 ± 29,2	NS	Caso: 96,9 ± 15,1 Controle: 98,6 ± 8,3	NS	Não
32	Huang J (2018)	MC e CFNDO e CFN setores temporal, nasal, superior e inferior	Cirrus	Caso: 231,2 ± 49,2 Controle: 239,7 ± 40,2	0,1	Caso: 88,9 ± 18,8 Controle: 92,7 ± 11,5	0,0	Apenas para ECFNDO
33	Pilat A (2016)	CFNDO e CFN temporal	Copernicus	NE	NE	Caso: 96,9 ± 11,9 Controle: 109,3 ± 18	0,0	Apenas para ECFNDO
34	Polo V (2016)	CCG e CFNDO	Cirrus	Caso: 248,9 ± 17,7	0,0	Caso: 94,8 ± 11,5	0,1	Apenas para EMC

				Controle: 254,7 ± 17,9		Controle: 96,1 ± 6,7		
35	Roth NM (2014)	CFNDO, CCG, CPI, CNI e CNE incluindo ES E IS	Cirrus	NE	NE	Caso: 92,6 ± 8,8 Controle: 91,5 ± 10,7	0,7	Não
36	Satue M (2013b)	CFNDO e CFN setores nasal, temporal, superotemporal, inferotemporal, superonasal e inferonasal MC	Cirrus e Spectralis	Caso: Spectralis 275,7 (25,6); Cirrus 258,9 (25,7) Controle: Spectralis 277,8 (23,4); Cirrus 265,6 (25,5)	Spectralis: 0,4; Cirrus: 0,0	Caso: Spectralis 97,6 (11); Cirrus 92,9 (9,7) Controle: Spectralis 103,2 (11,3); Cirrus 96,4 (9,4)	Spectralis 0,0; Cirrus 0,0	Apenas para Cirrus EMC e para ECFNDO
37	Chorostecki J (2015)	CFNDO	Spectralis	NE	NE	Caso: 96,9 ± 1,3 Controle: 94,4 ± 1,1	0,0	Não
38	Živković M (2017)	CCG-CPI	Cirrus	NE	NE	NE	NE	NE
39	Matlach J (2018)	CCG e CFN a CPI	Cirrus	NE	NE	NE	NE	NE
40	Rohani M (2013)	CFNDO	3D-OCT 1000 Mark II	NE	NE	Caso: 91,2 ± 10,5 Controle: 102,5 ± 13,4	0,0	Apenas para ECFNDO
41	Yang Z (2016)	CFNDO	Cirrus	NE	NE	NE	NE	NE
42	Murueta-Goyena A (2021)	Espessura total da retina, CFN macular, complexo de células ganglionares-CPI, CNI, CPE-fibra de Henle -CNE e o complexo incluindo MLE e IS/OS	HRA2 Acquisition	NE	NE	NE	NE	NE
43	Sevim DG (2018)	CFN	Spectralis	NE	NE	Caso: 89,6 ± 8,7 Controle: 98,7 ± 11,3	0,0	Apenas para ECFNDO
44	Elkhatib TH (2019)	CFN	NIDEK RS-3000 Advance	NE	NE	Caso: com comprometimento cognitivo = 77,2 ± 4,5; sem comprometimento cognitivo = 73,6 ± 1,8 Controle: 84,1 ± 6,9	0,0	Apenas para ECFNDO

45	Shi CMD (2020)	CFN, CCG-CPI e espessura da retina total	Optovue	Caso: 283,3 ± 12,3 Controle: 293,8 ± 12,8	0,0	NE	NE	NE
46	Bargagli A (2020)	MC, CFN e CCG	Cirrus	Caso: 279,5 ± 20,1 Controle: 289,3 ± 12,4	0,1	Caso: 89,6 ± 8,7 Controle: 95,6 ± 8,6	NS	Não
47	Cesareo M (2021)	CFNDO e CFN setores temporal, supero-temporal, supero-nasal, nasal, ínfero-nasal, ínfero-temporal, MC	Spectralis	Caso: 293 ± 36,1 Controle: 292 ± 59,5	0,4	Caso: 97,1 ± 6,9 Controle: 94,2 ± 7,6	0,0	Não
48	Bayram D (2021)	CFNDO e CFN superior, inferior, temporal e nasal, MC	RTVue	Caso: 250,6 ± 25,9 Controle: 246,6 ± 26,1	0,4	Caso: 114,4 ± 31,4 Controle: 108 ± 10,3	0,2	Não
49	Dagdelen K (2021)	CFNDO e CFN superior, inferior, temporal, nasal . MC	Spectralis	Caso: 239,3 ± 11,4 Controle: 249,8 ± 17	0,0	Caso: 89,1 ± 11,5 Controle: 95,8 ± 10,2	0,0	Sim
50	Zhao Y (2021)	Retina externa macular (CPE, camada de fibras de henle- CNE, zona mióide, EZ, ES, IZ e complexo EPR/Bruch	RTVue	NE	NE	NE	NE	NE
51	Suciu VI (2022)	CFNDO	Spectralis	NE	NE	NE	NE	NE
52	El-Kattan M (2022)	MC, CCG e CFN (quadrantes)	RTVue	Caso: 232,5 ± 20,8 Controle: 248,4 ± 19,4	0,0	NE	NE	Apenas para EMC
53	Tuncer Z (2023)	CFN, MC e CCG	Optovue	NE	NE	NE	NE	NE
54	Gunay BO (2023)	MC e camadas, EPR, coróide e CFNDO	Spectralis	Caso: 261,1 ± 25,2 Controle: 263,9 ± 30,2	0,6	Caso: 92,2 ± 11,1 Controle: 94,0 ± 8,9	0,4	Não
55	Tugcu B (2019)	MC e CFNDO	Spectralis	Caso: 265,1 ± 25,7 Controle: 271,7 ± 20	0,0	Caso: 97,7 ± 9,4 Controle: 101,8 ± 7,8	NS	Apenas para EMC
56	Suh W (2023)	MC, CFNDO e CFN quadrantes	Spectralis	NE	NE	NE	NE	NE
57	Huang J	CFNDO e MC	Cirrus	NE	NE	NE	NE	NE

	(2020)							
58	Mailankody P (2015)	MC e CFN	Spectralis	NE	NE	NE	NE	NE
59	Eraslan M (2016)	CFN, CCG e MC	RTVue	NE	NE	Caso: 105,4 ± 13,4 Controle: 113,7 ± 8,5	0,0	Apenas para ECFNDO
60	Sevim DG (2019)	CFNDO, CFN macular, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE, IS/OS e EPR.	Spectralis	NE	NE	Caso: 97,9 ± 8 Controle: 97,9 ± 11,6	0,7	Não
61	Vergheze S (2022)	MC, CCG, CFN macular e CFNDO	Spectralis	Caso: 221,6 ± 6,9 Controle: 255,8 ± 25,3	0,0	Caso: 95,5 ± 7 Controle: 106,6 ± 6,3	0,0	Sim
62	Robbins CB (2022)	CFNDO	Cirrus	NE	NE	Caso: 89,7 ± 10,4 Controle: 88,2 ± 10,3	0,1	Não
63	Unlu M (2018)	CFN macular, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE a, camada fotorreceptora e EPR	Spectralis	NE	DNE	NE	NE	NE
64	Ma X (2023)	CFNDO e, MC	Spectralis	Caso: 267,2 ± 31,8 Controle: 280,4 ± 44,0	0,0	Caso: 101,0 ± 12,3 Controle: 100,1 ± 10,6	0,2	Apenas para EMC
65	Alkabie S (2020)	CFN	Spectralis	NE	NE	Caso: 96,2 ± 9,4 Controle: 94,4 ± 6,4	NS	Não
66	Zhao Y (2022)	CFN e CCG	RTVue	NE	NE	NE	NE	NE
67	Mello LG (2022)	Camadas maculares, CFNDO e coróide	Spectralis	Caso: 271,5 ± 27,5 Controle: 267,2 ± 21,9	0,7	Caso: 100,6 ± 8,5 Controle: 103,1 ± 13,3	0,5	Não
68	Batum M (2022)	CFNDO, MC e CCG	Stratus	Caso: 232,6 ± 42,6 Controle: 254,6 ± 23,6	0,0	Caso: 85,8 ± 18,3 Controle: 90,8 ± 8,9	0,7	Apenas pra EMC
69	Garcia-Martin E (2014c)	CFNDO e MC	Spectralis	Caso: 277,3 ± 26,4 Controle: 279,6 ± 15,9	0,3	Caso: 97,5 ± 14,5 Controle: 101,1 ± 9,1	0,0	Apenas para ECFNDO

70	Mailankody P (2022)	CFNDO e MC	Spectralis	NE	NE	NE	NE	NE
71	Brown GL (2021)	CFN, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE, EPR e coroide	Spectralis	NE	NE	NE	NE	NE
72	Rascunà C (2020)	MC, CFNDO e CFN temporal, nasal, inferior e superior	Cirrus	Caso: 254,3 ± 19,2 Controle: 259,9 ± 16,8	0,2	Caso: 92,8 ± 9,4 Controle: 101,1 ± 7,9	0,0	Apenas para ECFNDO
73	Kwapong WR (2018)	CFN, CNI, CPE, camada de fibras de henle e CNE, zona mioide e EZ. ES, IZ e EPR	RTVue	NE	NE	NE	NE	NE
74	Visser F (2018)	CFNDO	Spectralis	NE	NE	Caso: 91,0 (10) Controle: 92 (18)	0,9	Não
75	Sung MS (2019)	CFNDO, CFN temporal, nasal, inferior e superior; MC e do complexo de células ganglionares	Cirrus	Caso 240 ± 24,5 Controle: 255,3 ± 45,9	0,0	Caso: 90,7 ± 9,8 Controle: 95,7 ± 7	0,0	Sim
76	Stemplewitz B (2015)	CFNDO e MC	Cirrus	Caso: 262,5 ± 2,1 Controle: 268,6 ± 1,6	0,0	Caso: 91,2 ± 0,6 Controle: 91,6 ± 0,8	0,7	Apenas para EMC
77	Schneider M (2014)	CFN, CCG + CPI, CNI, CPE E CNE	Cirrus	Caso: 271,2 ± 15,9 Controle: 277,5 ± 15,3	0,2	NE	NE	Não
78	Nunes A (2019)	MC	Cirrus	Caso: 255,3 ± 23,3 Controle: 58,2 ± 19,6	0,6	NE	NE	Não

Legenda: MC: Mácula central; CFN: Camada de fibras nervosas; CFNDO: Camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico; CCG: Camada de células ganglionares; MLI: Membrana limitante interna; EPR: Epitélio pigmentar da retina; CNE: Camada nuclear externa; CNI: Camada nuclear interna; EZ: Zona elipsoide; IZ: Zona de interdigitação; CPE: Camada plexiforme externa; CPI: Camada plexiforme interna; IS: Segmentos internos do fotorreceptor; ES: Segmento externo dos fotorreceptores; MLE-IS/OS: Complexo membrana limitante externa e segmentos interno e externo de fotorreceptores; NE: Não especificado; NS = Não significativo.

5.3.1 Seleção de olhos que foram estudados em relação ao diagnóstico

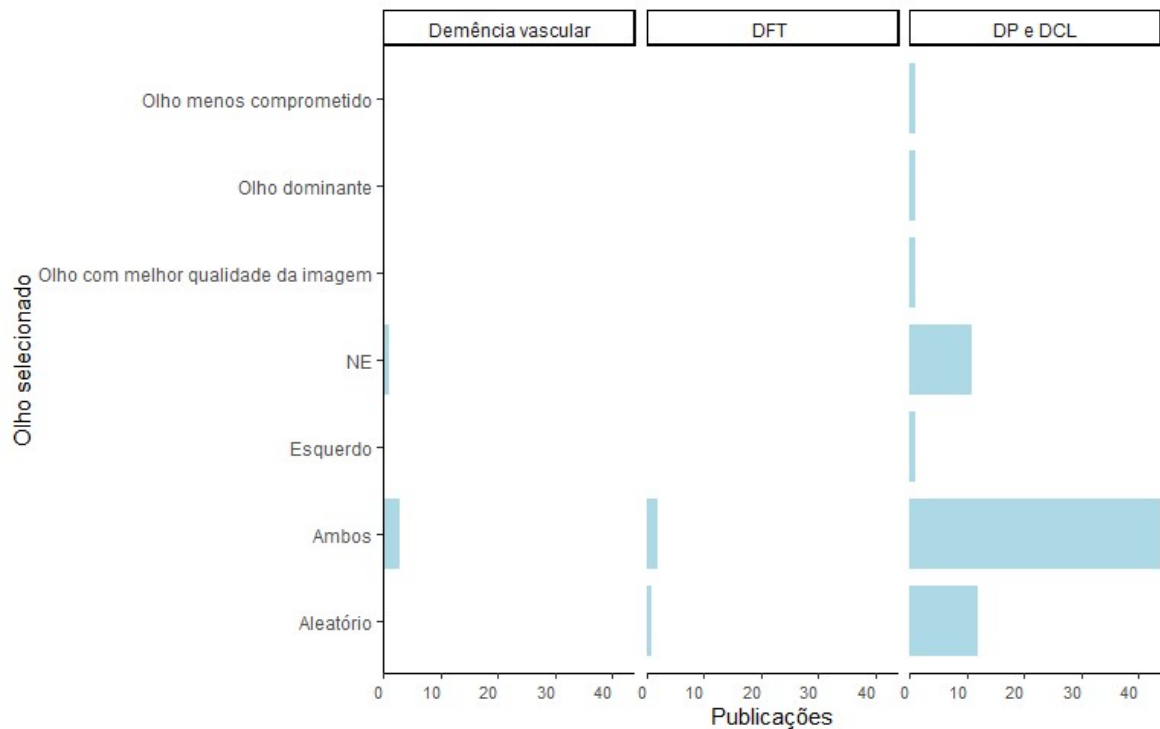
De forma geral, a maioria dos artigos selecionaram ambos os olhos (49 publicações), seguidos por seleção aleatória (13 estudos), enquanto 12 estudos não especificaram se houve seleção de olhos.

Para facilitar as interpretações, realizamos as análises agrupando por diagnóstico. Dessa forma, temos três grupos de interesse: (i) demência vascular; (ii) DFT e (iii) DP e DCL; estes dois últimos foram agrupados por apresentarem fisiopatologia semelhante. É válido ressaltar que, nesse terceiro grupo, também consideramos um estudo que avaliou DA, comprometimento cognitivo leve e DP em conjunto (Uchida et al., 2018) e um que avaliou DA e DP (Bargagli et al., 2020).

Agrupando os resultados por diagnóstico, verifica-se que, dos dois estudos que avaliaram demência vascular, um selecionou ambos os olhos e o outro não especificou se houve a seleção. Para DFT, dos três estudos, dois selecionaram ambos os olhos e um não especificou a ocorrência de seleção. Por fim, dos 73 estudos com participantes que tiveram diagnóstico de DP e DCL, 46 publicações selecionaram ambos os olhos, 12 escolheram aleatoriamente e 11 não especificaram se houve a seleção. Ainda foram reportados neste grupo quatro estudos em que foi escolhido o olho esquerdo, olho dominante, olho menos comprometido e olho com melhor qualidade da imagem (Figura 6).

Figura 6

Seleção de olhos nas publicações incluídas na presente revisão



5.3.2 Aparelhos utilizados na avaliação da espessura das camadas retinianas

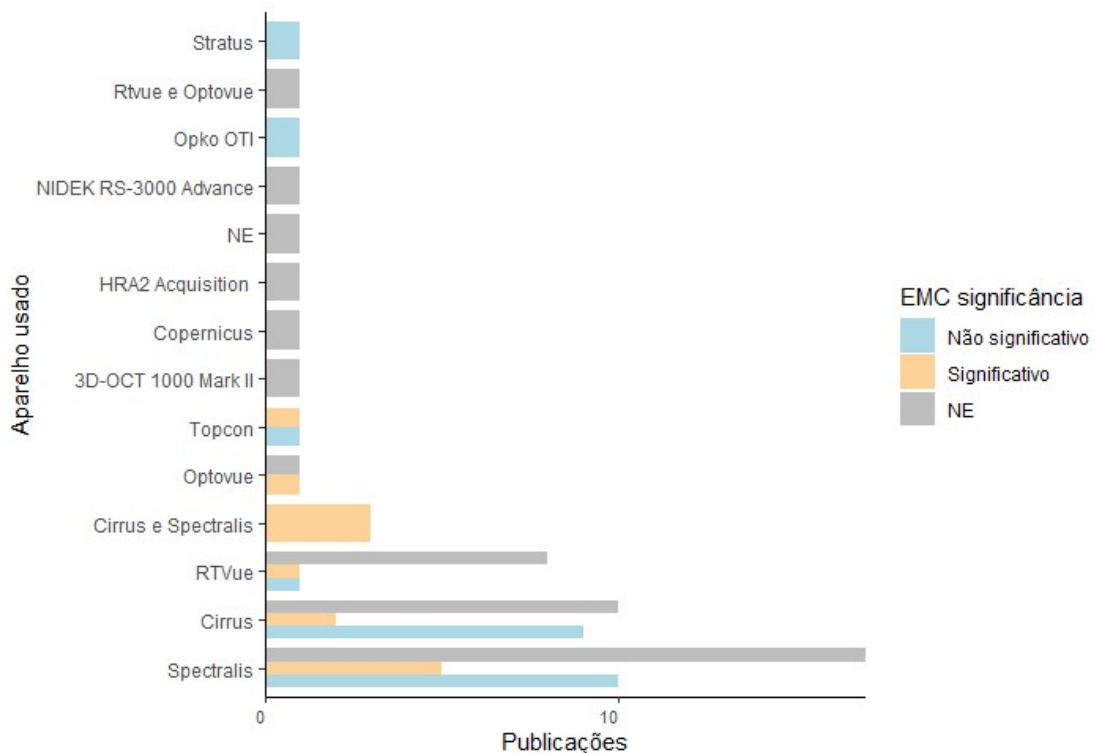
Os aparelhos mais utilizados foram o Spectralis (Heidelberg Engineering Inc, Heidelberg, Germany) (35 publicações), seguido de Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) (24 publicações) e RTVue (Optovue Inc., Fremont, CA) (11 publicações).

Considerando os valores médios de espessura macular central (EMC) de caso e controle, os dados revelam que, para o Spectralis, apenas sete estudos reportaram diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias de EMC avaliadas. Nove publicações que também fizeram testes de médias entre casos x controles, reportaram que não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$). As outras 19 publicações não avaliaram essa camada ou não trouxeram valores de p associados. Para Cirrus, cinco estudos reportaram diferenças significativas nas médias de dados da EMC. Nove estudos não apontaram diferenças e em 10 estudos, não houve avaliação da EMC ou não reportaram os valores de p . Nos estudos que utilizaram RTVue, um estudo reportou a existência de diferença significativa entre as médias, um revelou a ausência de diferença significativa e os

outros nove estudos ou não avaliaram EMC ou não trouxeram valores de p que permitissem chegar a conclusões (Figura 7).

Figura 7

Aparelhos utilizados nas publicações que avaliaram a Espessura média da camada Macular Central (EMC). As cores simbolizam a significância encontrada na comparação de médias realizadas em cada estudo ($p < 0,05$ = significativo; $p > 0,05$ = não significativo; NE = não especificado)

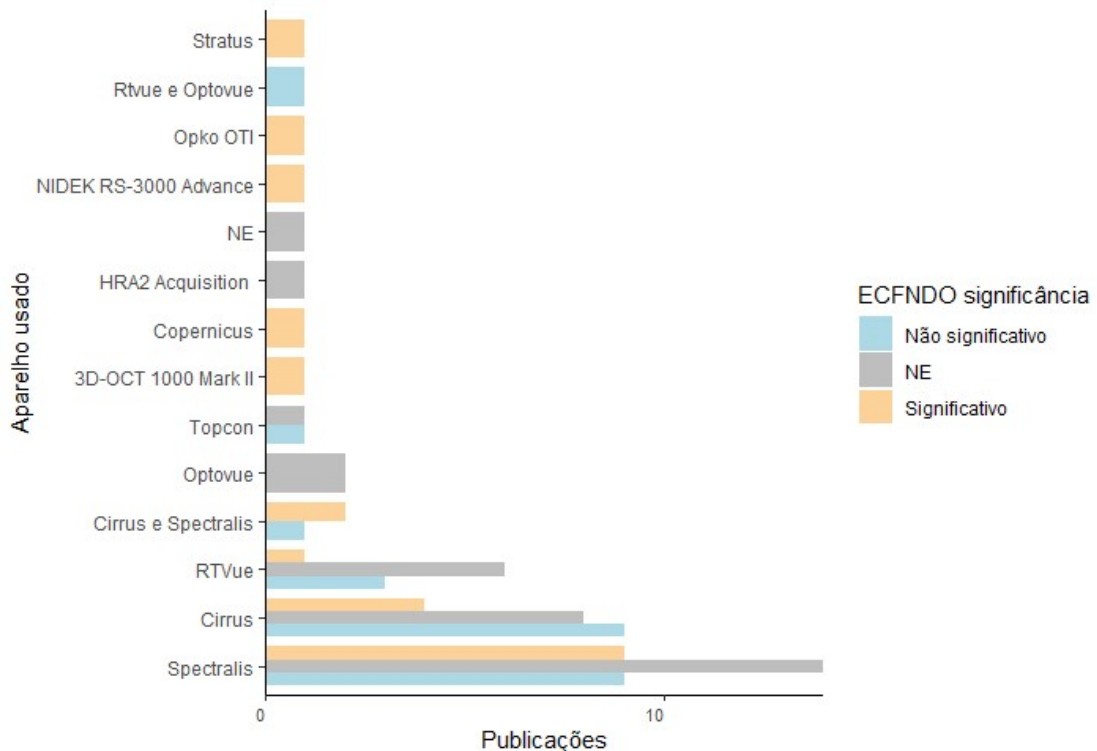


Considerando a espessura média da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico (ECFNDO), quando utilizado o aparelho Spectralis, 11 estudos reportaram diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as médias avaliadas. Nove publicações que também fizeram testes de médias entre casos x controles reportaram que não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$). As outras 15 publicações não avaliaram essa camada ou não trouxeram valores de p associados, sendo reportadas como NE no gráfico. Para o Cirrus, seis estudos reportaram diferenças significativas nas médias de dados da ECFNDO. Dez estudos não apontaram diferenças e em oito estudos, não houve avaliação da ECFNDO ou não reportaram os valores de p. Nos estudos que utilizaram RTVue, apenas um estudo reportou a existência de diferença significativa entre as

médias, quatro revelaram a ausência de diferença significativa e os outros seis ou não avaliaram ECFNDO ou não trouxeram valores de p que permitissem chegar a conclusões (Figura 8).

Figura 8

Aparelhos utilizados nas publicações que avaliaram a espessura média da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico (ECFNDO). As cores simbolizam a significância encontradas na comparação de médias realizadas em cada estudo ($p < 0,05$ = Significativo; $p > 0,05$ = não significativo; NE = não especificado)

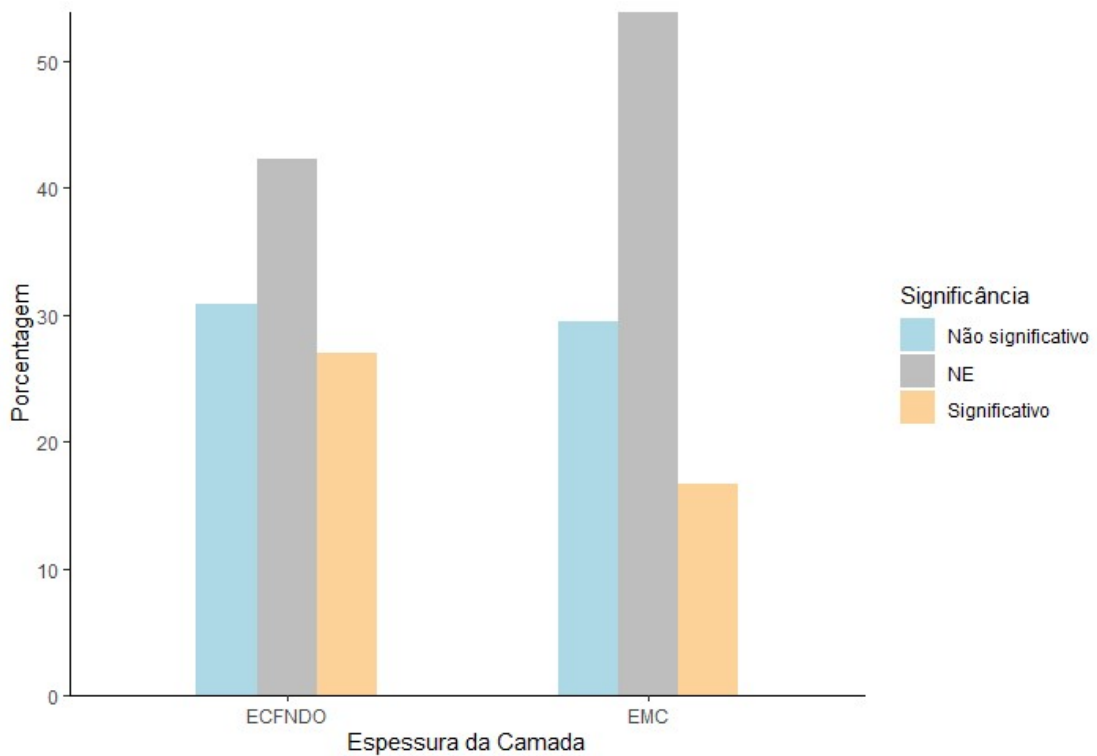


5.3.3 Porcentagem dos estudos que tiveram uma diferença estatística significativa da espessura macular central e da espessura média da camada de fibras nervosas

Para ECFNDO, 26,9% dos estudos reportaram diferenças significativas entre as médias das ECFNDO encontradas em casos e controles, 30,7% reportaram diferenças não significativas e 42,3% dos estudos não reportaram valores de p ou não avaliaram a ECFNDO. Na avaliação da EMC, 16,7% dos estudos revelaram diferenças significativas entre as médias de caso e controle, 29,5% reportaram valores de p não significativos e 53,8% não reportaram valores de p ou não avaliaram a EMC (Figura 9).

Figura 9

Porcentagem de estudos que avaliaram a Espessura da Camada de Fibras Nervosas ao redor do Disco Óptico (ECFNDO) e a Espessura da camada Macular Central (EMC). As cores simbolizam a significância encontradas na comparação de médias realizadas em cada estudo ($p < 0,05$ = significativo; $p > 0,05$ = não significativo; NE = não especificado)



5.3.4 Porcentagem dos estudos que tiveram uma diferença estatística significativa da EMC e ECFNDO estratificado por diagnóstico

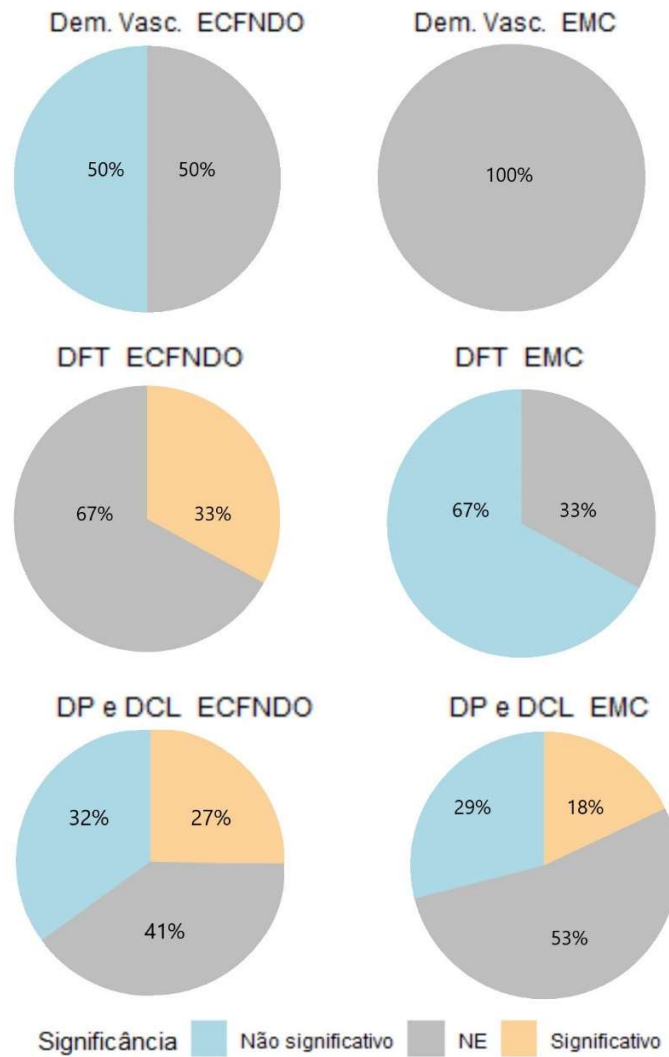
Dos dois estudos que avaliaram demência vascular ambos não avaliaram a espessura macular central. Para a ECFNDO, um estudo (50,0%) não reportou diferença significativa e o outro (50,0%) não avaliou a espessura desta camada.

Considerando a DFT para a EMC, dos três estudos, dois (67,0%) reportaram a ausência de diferenças significativas entre as médias e um estudo (33,0%) não apresentou valor de p. Para ECFNDO, um estudo (33,0%) apontou diferença significativa e dois (67,0%) não avaliaram esta camada ou não reportaram valores de p.

Por fim, considerando DP e DCL, que se destacaram com o maior número de publicações (73), para EMC, foi possível verificar que 13 publicações (18,0%) reportaram diferenças significativas entre as médias de casos x controles; 21 (29,0%) não tiveram diferenças significativas e 39 publicações (53,0%) não avaliaram esta camada ou trouxeram valores de p associados. Para ECFNDO, 20 estudos (27,0%) reportaram diferenças significativas; 23 (32,0%) reportaram a ausência de diferenças e 30 estudos (41%) não avaliaram esta camada ou não reportaram valores de p (Figura 10).

Figura 10

Gráfico de setores com as porcentagens de estudos que avaliaram a espessura média da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico (ECFNDO) e a espessura da camada macular central (EMC) considerando cada diagnóstico. As cores simbolizam a significância encontradas na comparação de médias realizadas em cada estudo ($p < 0,05$ = significativo; $p > 0,05$ = não significativo; NE = não especificado)



6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nesta pesquisa trazem informações importantes sobre o panorama atual das investigações relacionadas às alterações morfológicas retinianas em pacientes com DP, DCL, DFT e demência vascular. Embora vários estudos analisados na revisão tenham mostrado diferenças significativas nas espessuras da camada de fibras nervosas e/ ou macular central, a maioria falha em encontrar esta diferença entre os grupos. Sugere-se que isso ocorra devido à falta de padronização na avaliação das camadas da retina, na seleção de olhos, nos equipamentos de OCT utilizados; além da falta de detalhamento nos critérios de inclusão e exclusão dos participantes. Além disso, há um número limitado de publicações abordando alterações na DV, DCL e DFT. Alber et al. (2024) discutiram essas limitações para DA, sugerindo uma cooperação entre os diferentes grupos de pesquisa, a fim de se chegar a um consenso sobre a metodologia aplicada e procedimentos operacionais padrões a serem utilizados para uniformizar os resultados (Alber et al., 2024). Embora inicialmente fosse objetivo conduzir uma metanálise, não foi possível realizá-la, dadas as limitações metodológicas da maioria dos trabalhos e a heterogeneidade dos resultados encontrados.

6.1 Cienciometria

Embora diversos trabalhos avaliando alterações retinianas, em DA já tenham sido publicados, este é o primeiro estudo de revisão que avalia DP, DV, DCL e DFT concomitantemente. A análise bibliográfica evidenciou um aumento significativo no número de publicações a partir de 2018, sugerindo que há um crescente interesse em investigar as alterações retinianas como potencial biomarcador. Contudo, é importante notar que a maioria dos estudos se concentrou em países europeus, China e Estados Unidos, com uma representação muito limitada do Brasil e de outros países de baixa ou média renda no cenário científico, corroborando com uma revisão sistemática realizada com pacientes com DA (Ge et al., 2021). Isto reflete possíveis disparidades na alocação de recursos e investimentos em pesquisa, haverá despeito da maior prevalência de demência nesses locais (Fiest et al., 2016; Garre-Olmo, 2018). É válido salientar que apesar da Turquia ter sido o país com maior número de publicações, o fator de impacto das

revistas em que esses artigos foram publicados são, na grande maioria, abaixo de três, o que sugere uma relativa baixa qualidade das produções científicas deste país nesta área do conhecimento.

Grande parte das publicações foram feitas em revistas da área de Neurologia, o que pode demonstrar o grande interesse na pesquisa de biomarcadores oftalmológicos para os profissionais desta especialidade e a importância da multidisciplinaridade para auxiliar nos diagnósticos destas doenças. Destaca-se também a variação nos fatores de impacto das revistas, sendo o periódico *Annals of Neurology* o de maior impacto. A maior parte dos estudos foi publicada em periódicos com baixo fator de impacto, que pode refletir a qualidade dos estudos publicados neste tema.

Em relação às etnias dos participantes incluídos nos estudos, a maioria foi a caucasiana; isso é explicado pelo fato dos estudos terem se concentrado sobretudo em países europeus e nos Estados Unidos, onde há predomínio desta população. É importante pontuar que as limitações nesta variabilidade de etnias estudadas impedem que os resultados possam ser expandidos para um cenário global, visto que algumas etnias podem ser fator de risco para algumas doenças retinianas e neuropatias ópticas.

6.2 Seleção dos olhos

A maioria dos trabalhos se concentrou em estudar DP. Isto ocorre devido à maior prevalência desta doença em relações às outras estudadas neste trabalho (Erkkinen et al., 2018). Quanto à seleção de olhos nos estudos, o fato de que a maioria optou por incluir ambos os olhos, seguido por seleção aleatória e grande parte dos estudos não informando o olho selecionado, demonstra uma heterogeneidade metodológica nesse aspecto. Essa variabilidade pode influenciar na interpretação e generalização dos resultados, ressaltando a importância de critérios de seleção bem definidos para garantir a robustez dos achados. Acredita-se que o ideal seria a seleção de ambos os olhos, pois além de reduzir a chance de viés de seleção, pode-se avaliar assimetrias no acometimento interocular, conforme já demonstrado em um estudo de Baek et al. (2020).

6.3 Aparelhos utilizados na avaliação da espessura das camadas retinianas

O Spectralis (Heidelberg Engineering Inc, Heidelberg, Germany), Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) e o RTVue (Optovue Inc., Fremont, CA) foram os aparelhos de domínio

espectral mais usados. Nos estudos que informaram o valor de significância das diferenças das medidas da ECFN, somente os que realizaram as medidas com Spectralis obtiveram uma diferença significativa entre os doentes e o grupo controle. Com RTvue, houve uma equivalência entre os estudos com diferença significativa e sem esta diferença na medida da EMC.

Neste trabalho não se objetivou a comparação entre os diversos aparelhos utilizados, mas é válido pontuar que estudos já demonstraram uma diferença significativa quando comparam as medidas da ECFN e EMC em aparelhos distintos (Garcia-Martin et al., 2012; Savini et al., 2010; Sun et al., 2021; Wolf-Schnurrbusch et al., 2009). Isto se deve, provavelmente, a uma diferença dos algoritmos utilizados pelos aparelhos para definir a segmentação da retina (Alber et al., 2023). Por exemplo, Cirrus e Spectralis incluem o epitélio pigmentar da retina no limite externo macular, o que não ocorre nos demais. Uma metanálise que avaliou alterações retinianas na DP mostrou que uma possível causa de heterogeneidade dos resultados pode se atribuir aos diferentes modelos de aparelhos utilizados (Huang et al., 2021). Assim, as medidas de um mesmo indivíduo não podem ser intercambiáveis entre diferentes equipamentos de OCT (Lee et al., 2013; Wolf-Schnurrbusch et al., 2009).

6.4 Diferença de ECFNDO e EMC entre casos e controles

Observamos que a maior parte dos estudos não reportaram a significância estatística. Isso ocorreu devido à diversos fatores: comparação entre diferentes subgrupos de doentes (Muruet-Goyena et al., 2021), medidas da espessura macular estratificada por camadas e/ou por setores (Bayhan et al., 2014b; Zhao et al., 2021; Živković et al., 2017; Yildiz et al., 2019), resultados não apresentados em forma medida de espessura (Leyland et al., 2020), resultados estratificados por olho ou idade (Matlach et al., 2018; Suciú et al., 2022; Yildiz et al., 2019), e ainda valores apresentados de forma não numérica (Yang et al., 2016), demonstrando a heterogeneidade da apresentação dos resultados.

Optamos por analisar somente a camada de fibras nervosas e espessura macular central da retina com o objetivo de homogeneizar os resultados dos estudos, visto serem as medidas mais avaliadas. No entanto, alguns trabalhos utilizaram outras camadas; como espessura da camada de células ganglionares (Adam et al., 2013), do complexo camada de células ganglionares-camada

plexiforme interna (Sari et al., 2015), densidade do plexo vascular superficial e profundo através da OCT-A, e diâmetro dos vasos peripapilares através da OCT (Nelis et al., 2018).

Nosso trabalho mostrou que tanto para ECFNDO quanto para EMC a maior parte dos estudos não demonstrou haver redução estatisticamente significativa no grupo dos doentes em relação ao grupo controle. Estes resultados diferem dos dados de uma metanálise que mostrou redução significativa em pacientes com DP (Zhou et al., 2021). Outra metanálise avaliando a retina como biomarcador para a DA não conseguiu demonstrar uma diferença de espessura das camadas retinianas nas fases pré-clínicas da doença, somente nas formas clinicamente já estabelecidas, sugerindo que possa haver um mecanismo diverso de acometimento retiniano no início das doenças neurodegenerativas (Ge et al., 2021). Acreditamos que a metodologia escolhida para este trabalho, a fim de se homogeneizar os resultados, possa ser um dos limitantes para os resultados não tão favoráveis na definição da retina como biomarcador. Talvez a análise das camadas estratificadas e setoriais da retina possam aumentar a sensibilidade para encontrar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

A análise estratificada por diagnóstico revelou padrões distintos na significância estatística das medidas de espessura retiniana entre as diferentes condições estudadas. Essa variabilidade pode ser atribuída às limitações metodológicas dos trabalhos e o pequeno número de estudos incluídos para DFT e DV. Isso reforça a importância da realização de mais pesquisas direcionadas aos diferentes subgrupos de pacientes.

A despeito dos resultados deste trabalho a OCT já foi demonstrada como um potencial biomarcador em diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, como na esclerose múltipla (Kucharczuk et al., 2018) e esquizofrenia (Duraković et al., 2020; Kurtulmus et al., 2023). Uma justificativa de forma geral é que lesões de células corticais visuais e do trajeto do nervo óptico podem levar a morte de forma retrógrada das células ganglionares da retina, culminando com uma redução tanto na EMC como na ECFNDO (Ascaso et al., 2014).

Outro importante ponto a ser discutido é que a maioria dos estudos é de natureza transversal. Estudos prospectivos/longitudinais são essenciais para avaliação de alterações dinâmicas da retina, incluindo as fases pré-clínicas, e correspondência com alterações funcionais e alterações cognitivas a fim de evitar fatores de confusão (Alber et al., 2024).

Mesmo diante das limitações discutidas, existem evidências de que a espessura das camadas da retina seja um potencial biomarcador nestas doenças (Ferrari et al., 2017; Kirbas et al., 2013;

Lin et al., 2022; Moreno-Ramos et al., 2013). Com esforços para a padronização metodológica nas pesquisas e a realização de estudos prospectivos, será viável definir o uso da OCT na prática clínica. As vantagens da utilização da OCT na prática clínica seriam diversas: é um exame com boa sensibilidade, que realiza medidas objetivas, com custo relativamente baixo, não invasivo e de rápida realização, podendo ser realizado diversas vezes ao longo do curso da doença (Wong et al., 2019).

Em síntese, os resultados desta pesquisa fornecem uma visão abrangente das investigações atuais sobre as alterações morfológicas da retina em pacientes com diferentes doenças causadoras de demência, destacando tanto os avanços alcançados quanto as lacunas e desafios a serem enfrentados. Essas informações são cruciais para orientar futuras pesquisas e estratégias de diagnóstico e tratamento mais eficazes nessas condições clínicas complexas.

6.5 Recomendações

Com base nos resultados deste trabalho, recomendamos a adoção de um protocolo de estudo padronizado. Primeiramente, é essencial definir critérios rigorosos de inclusão e exclusão dos participantes, excluindo, por exemplo, aqueles com doenças oculares prévias, como retinopatia e maculopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade, glaucoma e outras neuropatias ópticas. Os protocolos de pesquisa devem incluir, além do exame neurológico, um exame oftalmológico minucioso para excluir essas condições. É importante estratificar os participantes por faixa etária, etnia e estágio da doença. Também é necessário definir o aparelho de OCT a ser utilizado, uma vez que diferentes aparelhos podem resultar em algoritmos distintos de segmentação da retina, levando a diferentes padrões nas análises (Alber et al., 2023). Quanto às camadas da retina avaliadas, recomenda-se padronizar a espessura macular central, por ser a área da retina com maior concentração de células ganglionares, além da espessura da camada de células ganglionares macular e da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico. Essas camadas refletem a integridade do nervo óptico e podem ser úteis na avaliação de lesões retrógradas da via óptica posterior (Donaldson & Margolin, 2021; Xie et al., 2022). Em relação ao olho de análise, sugerimos a avaliação de ambos os olhos para reduzir o risco de viés de seleção e permitir a avaliação de assimetria interocular (Baek et al., 2020).

Em resumo, o protocolo de pesquisa recomendado deve se atentar para: (i) Escolha de uma tecnologia de OCT padrão; (ii) Definição de critérios rigorosos de inclusão e exclusão; (iii)

Definição e estratificação da população estudada; (iv) Avaliação neurológica e oftalmológica; (v) Definição das camadas que serão avaliadas e (vi) Definição do olho avaliado.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo proporcionou uma análise abrangente das possíveis alterações morfológicas da retina utilizando OCT em pacientes diagnosticados com DP, DCL, DFT e demência vascular, por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao responder aos objetivos delineados, foi possível avaliar a frequência e a distribuição geográfica dos trabalhos científicos sobre este tema. Constatou-se o baixo fator de impacto da maioria dos periódicos onde as publicações ocorreram, a concentração dos participantes dos estudos em uma única etnia e a identificação de lacunas significativas na padronização metodológica, como na seleção de participantes, na escolha do olho de estudo e nos equipamentos utilizados nos estudos analisados.

Foi possível evidenciar que há uma variabilidade nos resultados ao comparar as medidas de espessura em diferentes equipamentos, devido às diferenças nos algoritmos usados pelos aparelhos para a segmentação da retina. A maioria dos estudos avaliados não conseguiu demonstrar alterações na espessura das camadas de fibras nervosas ao redor do disco óptico e na região macular central como potenciais biomarcadores para o diagnóstico precoce dessas doenças.

As limitações evidenciadas na revisão, como a escassez de estudos prospectivos, a falta de uniformidade na avaliação das camadas retinianas, na seleção dos olhos estudados e nos dispositivos de tomografia de coerência óptica (OCT), podem justificar esse fato. Isso reforça a necessidade urgente de cooperação entre os diferentes grupos de pesquisa para estabelecer consensos sobre metodologias e procedimentos operacionais padrão, visando assegurar a confiabilidade e comparabilidade dos resultados, além de promover avanços significativos no campo da avaliação retiniana como biomarcador. As evidências sugerem que mais estudos são necessários para determinar se as alterações retinianas podem servir como potencial biomarcador nessas doenças neurodegenerativas, sendo imperativa a realização de estudos prospectivos e com padronização metodológica.

Em uma perspectiva futura, é crucial investir em pesquisas longitudinais capazes de elucidar a evolução das alterações retinianas ao longo do tempo e sua relação com o curso clínico das doenças em questão. Ademais, a inclusão de diferentes etnias e a ampliação do escopo geográfico dos estudos são aspectos essenciais para uma compreensão mais abrangente dessas

condições. Portanto, diante dos desafios e oportunidades identificados, a consolidação da OCT como ferramenta diagnóstica e prognóstica nessas doenças requer não apenas avanços científicos, mas também um esforço colaborativo e interdisciplinar entre pesquisadores, clínicos e instituições de saúde de diversos países.

REFERÊNCIAS

- Adam, C. R., Shrier, E., Ding, Y., Glazman, S., & Bodis-Wollner, I. (2013). Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, *33*(2), 137–142. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e31828c4e1a>
- Ahn, J., Lee, J. Y., Kim, T. W., Yoon, E. J., Oh, S., Kim, Y. K., & Jeon, B. (2018). Retinal thinning associates with nigral dopaminergic loss in de novo Parkinson disease. *Neurology*, *91*(11), e1003-e1012. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006157>
- Alber, J., Bouwman, F., den Haan, J., Rissman, R. A., De Groef, L., Koronyo-Hamaoui, M., Lengyel, I., & Thal, D. R. (2024). Retina pathology as a target for biomarkers for Alzheimer's disease: Current status, ophthalmopathological background, challenges, and future directions. *Alzheimer's and Dementia*, *20*(1), 728–740. <https://doi.org/10.1002/alz.13529>
- Alkabie, S., Lange, A., Manogaran, P., Stoessl, A. J., Costello, F., & Barton, J. J. (2020). Optical coherence tomography of patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *189*, 105635. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105635>
- Arvanitakis, Z., Shah R. C., & Bennett D.A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: A Review. *JAMA*, *322* (16),1589–1599.
- Ascaso, F. J., Cruz, N., Modrego, P. J., Lopez-Anton, R., Santabárbara, J., Pascual, L. F., Lobo, A., & Cristóbal, J. A. (2014). Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An optical coherence tomography study. *Journal of Neurology*, *261*(8), 1522–1530. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7374-z>
- Ashimatey, B. S., D'Orazio, L. M., Ma, S. J., Jann, K., Jiang, X., Lu, H., Wang, D. J. J., Ringman, J. M., & Kashani, A. H. (2020). Lower retinal capillary density in minimal cognitive impairment among older Latinx adults. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *12*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/dad2.12071>
- Avila, J. F., Rentería, M. A., Jones, R. N., Vonk, J. M. J., Turney, I., Sol, K., Seblova, D., Arias, F., Hill-jarrett, T., Levy, S., Meyer, O., Racine, A. M., Tom, S. E., Melrose, R. J., Deters, K., Medina, L. D., Carrión, C. I., Díaz-santos, M., Byrd, D. R., Manly, J. J. (2022). *racia/ethnic groups*. *17*(1), 70–80. <https://doi.org/10.1002/alz.12176>.Education
- Aydin, T. S., Umit, D., Nur, O. M., Fatih, U., Asena, K., Nefise, O. Y., & Serpil, Y. (2018). Optical coherence tomography findings in Parkinson's disease. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, *34*(3), 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.11.006>
- Baek, S. U., Kang, S. Y., Kwon, S., Park, I. W., & Suh, W. (2021). Motor asymmetry and interocular retinal thickness in Parkinson's disease. *Journal of Korean medical science*, *36*(6). <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e50>

- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, *386*(10004), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)
- Barbosa, M. T., Caramelli, P., Maia, D. P., Cunningham, M. C. Q., Guerra, H. L., Lima-Costa, M. F., & Cardoso, F. (2006). Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). *Movement Disorders*, *21*(6), 800–808. <https://doi.org/10.1002/mds.20806>
- Bargagli, A., Fontanelli, E., Zanca, D., Castelli, I., Rosini, F., Maddii, S., & Rufa, A. (2020). Neuroophthalmologic and orthoptic ambulatory assessments reveal ocular and visual changes in patients with early Alzheimer and Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *11*, 577362. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.577362>
- Batum, M., Ak, A. K., Arı, M. S., Mayali, H., Kurt, E., & Selçuki, D. (2022). Evaluation of the visual system with visual evoked potential and optical coherence tomography in patients with idiopathic Parkinson's disease and with multiple system atrophy. *Documenta Ophthalmologica*, *145*(2), 99–112. <https://doi.org/10.1007/s10633-022-09887-7>
- Bayhan, H. A., Aslan Bayhan, S., Celikbilek, A., Tanık, N., & Gürdal, C. (2014a). Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, *43*(2), 145–151. <https://doi.org/10.1111/ceo.12386>
- Bayhan, H. A., Aslan Bayhan, S., Tanık, N., & Gürdal, C. (2014b). The association of spectral-domain optical coherence tomography determined ganglion cell complex parameters and disease severity in Parkinson's disease. *Current Eye Research*, *39*(11), 1117–1122. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.894080>
- Bayram, D., Yüksel, G., Bayram, T., & Tireli, H. (2021). Optical Coherence Tomography Findings in Parkinson's and Alzheimer's Disease—Retinal Changes in Neurodegenerative Disease. *Archives of Neuropsychiatry*, *58*(2), 103. <https://doi.org/10.29399/2Fnpa.23640>
- Beitz J. M. (2014). Parkinson's disease: a review. *Frontiers in Bioscience*, *6*, 65–74.
- Bittersohl, D., Stemplewitz, B., Keserü, M., Buhmann, C., Richard, G., & Hassenstein, A. (2015). Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and heidelberg retina tomography. *Acta Ophthalmologica*, *93*(7), e578–e584. <https://doi.org/10.1111/aos.12757>
- Bott, N. T., Radke, A., Stephens, M. L., & Kramer, J. H. (2014). Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegenerative Disease Management*, *4*(6), 439–454. <https://doi.org/10.2217/nmt.14.34>
- Brown, G. L., Camacci, M. L., Kim, S. D., Grillo, S., Nguyen, J. V., Brown, D. A., & Bowie, E. M. (2021). Choroidal thickness correlates with clinical and imaging metrics of Parkinson's disease: A pilot study. *Journal of Parkinson's disease*, *11*(4), 1857–1868. <https://doi.org/10.3233/JPD-212676>

- C. (2014). School of Nursing-Camden, Rutgers University, 311 N. 5. *Frontiers in Bioscience*, 6(3), 65–74.
- Carazo-Barrios, L., Archidona-Arranz, A., Claros-Ruiz, A., García-Basterra, I., Garzón-Maldonado, F. J., Serrano-Castro, V., & García-Casares, N. (2021). Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and white matter lesions in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 36(6), 935-942. <https://doi.org/10.1002/gps.5496>
- Cesareo, M., Di Marco, E., Giannini, C., Di Marino, M., Aiello, F., Pisani, A., & Mancino, R. (2021). The retinal posterior pole in early Parkinson's disease: a fundus perimetry and sd-oct study. *Clinical Ophthalmology*, 4005-4014.
- Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., Tournier-Lasserre, E., & Bousser, M. G. (2009). Cadasil. *The Lancet Neurology*, 8(7), 643–653. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9)
- Chin, K. S., Teodorczuk, A., & Watson, R. (2019). Dementia with Lewy bodies: Challenges in the diagnosis and management. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(4), 291–303. <https://doi.org/10.1177/0004867419835029>
- Chorostecki, J., Seraji-Bozorgzad, N., Shah, A., Bao, F., Bao, G., George, E., & Khan, O. (2015). Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 355(1-2), 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.007>
- Christopher R. A., Shrier, E., Ding, Y., Glazman, S., & Bodis-Wollner, I. (2013). Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 33(2), 137-142. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e31828c4e1a>
- Coyle-Gilchrist, I. T. S., Dick, K. M., Patterson, K., Rodríguez, P. V., Wehmann, E., Wilcox, A., Lansdall, C. J., Dawson, K. E., Wiggins, J., Mead, S., Brayne, C., & Rowe, J. B. (2016). Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86(18), 1736–1743. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002638>
- Donaldson, L., & Margolin, E. (2021). Visual fields and optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology: structure-function correlation. *Journal of the Neurological Sciences*, 429, 118064. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118064>
- Doustar, J., Torbati, T., Black, K. L., Koronyo, Y., & Koronyo-Hamaoui, M. (2017). Optical coherence tomography in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology*, 8(DEC), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00701>
- Duraković, D., Silić, A., Peitl, V., Tadić, R., Lončarić, K., Glavina, T., Šago, D., Turk, L. P., & Karlović, D. (2020). The use of electroretinography and optical coherence tomography in patients with schizophrenia. *Acta Clinica Croatica*, 59(4), 729–739. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.04.20>
- El-Kattan, M. M., Esmat, S. M., Esmail, E. H., Deraz, H. A., & Ismail, R. S. (2022). Optical coherence tomography in patients with Parkinson's disease. *The Egyptian Journal of*

- Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 58(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00421-1>
- Elkhatib, T. H., Hashim, N. A., Emad, E. M., Zein, H., & El-aidy, L. (2019). Optical coherence tomography and cognitive dysfunction in Parkinson disease. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 55, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0097-4>
- Eraslan, M., Balci, S. Y., Cerman, E., Temel, A., Suer, D., & Elmaci, N. T. (2016). Comparison of optical coherence tomography findings in patients with primary open-angle glaucoma and Parkinson disease. *Journal of Glaucoma*, 25(7), e639-e646. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000239>
- Erkkinen, M. G., Kim, M., & Geschwind, M. D. (2018). *Major Neurodegenerative Diseases*. 1–44.
- Fang, X. J., Yu, M., Wu, Y., Zhang, Z. H., Wang, W. W., Wang, Z. X., & Yuan, Y. (2017). Study of enhanced depth imaging optical coherence tomography in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Chinese Medical Journal*, 130(9), 1042–1048. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.204935>
- Ferrari, L., Huang, S. C., Magnani, G., Ambrosi, A., Comi, G., & Leocani, L. (2017). Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(3), 1101–1107. <https://doi.org/10.3233/JAD-160886>
- Fiest, K. M., Jetté, N., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Smith, E. E., Black, S. E., Blaikie, L., Cohen, A., Day, L., Holroyd-Leduc, J., Kirk, A., Pearson, D., Pringsheim, T., Venegas-Torres, A., & Hogan, D. B. (2016). The prevalence and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43(S1), S3–S50. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.18>
- Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *American Journal of Medicine*, 131(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>
- Galvin, J. E., Powlishta, K. K., Wilkins, K., McKeel, D. W., Xiong, C., Grant, E., Storandt, M., & Morris, J. C. (2005). Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: A clinicopathologic study. *Archives of Neurology*, 62(5), 758–765. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.5.758>
- Garcia-Martin, E., Larrosa, J. M., Polo, V., Satue, M., Marques, M. L., Alarcia, R., & Pablo, L. E. (2014a). Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *American Journal of Ophthalmology*, 157(2), 470-478. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.09.028>
- Garcia-Martin, E., Rodriguez-Mena, D., Satue, M., Almarcegui, C., Dolz, I., Alarcia, R., Seral, M., Polo, V., Larrosa, J. M., & Pablo, L. E. (2014b). Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate parkinson disease severity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(2), 696–705. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13062>

- Garcia-Martin, E., Satue, M., Fuertes, I., Otin, S., Alarcia, R., Herrero, R., Bambo, M. P., Fernandez, J., & Pablo, L. E. (2012). Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology*, *119*(10), 2161–2167. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.003>
- Garcia-Martin, E., Satue, M., Otin, S., Fuertes, I., Alarcia, R., Larrosa, J. M., & Pablo, L. E. (2014c). Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease. *Retina*, *34*(5), 971-980. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000028>
- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiologia demencias. *Revista de Neurologia*, *66*(11), 377–386.
- Ge, Y. J., Xu, W., Ou, Y. N., Qu, Y., Ma, Y. H., Huang, Y. Y., Shen, X. N., Chen, S. D., Tan, L., Zhao, Q. H., & Yu, J. T. (2021). Retinal biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, *69*(February). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101361>
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., DeCarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., & Seshadri, S. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*, *42*(9), 2672–2713. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e3182299496>
- Greenland, J. C., Williams-Gray, C. H., & Barker, R. A. (2019). The clinical heterogeneity of Parkinson's disease and its therapeutic implications. *European Journal of Neuroscience*, *49*(3), 328–338. <https://doi.org/10.1111/ejn.14094>
- Gunay, B. O., & Usta, N. C. (2023). Retinal pigment epithelial changes in Parkinson's disease: A spectral domain optical coherence tomography study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, *41*, 103213. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.103213>
- Guo, L., Normando, E. M., Shah, P. A., De Groef, L., & Cordeiro, M. F. (2018). Oculo-visual abnormalities in Parkinson's disease: Possible value as biomarkers. *Movement Disorders*, *33*(9), 1390–1406. <https://doi.org/10.1002/mds.27454>
- Hasanov, S., Demirkilinc Biler, E., Acarer, A., Akkin, C., Colakoglu, Z., & Uretmen, O. (2019). Functional and morphological assessment of ocular structures and follow-up of patients with early-stage Parkinson's disease. *International ophthalmology*, *39*, 1255-1262. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0934-y>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, October, 1–694. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Huang, J., Li, Y., Xiao, J., Zhang, Q., Xu, G., Wu, G., & Luo, W. (2018). Combination of multifocal electroretinogram and spectral-domain OCT can increase diagnostic efficacy of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.1155/2018/4163239>

- Huang, J., Wang, Q., Li, K., Zhang, Q., Xu, G., Liu, J., & Luo, W. (2020). Spectral domain OCT can differentiate the retinal morphological changes of patients with Parkinson's disease in clinical middle stages. *Neurological Sciences, 41*, 1909-1912. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04266-z>
- Huang, L., Wang, C., Wang, W., Wang, Y., & Zhang, R. (2021). The specific pattern of retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, 268*(11), 4023–4032. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10094-0>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology, 9*(1), 119-128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Katsimpris, A., Karamaounas, A., Sideri, A. M., Katsimpris, J., Georgalas, I., & Petrou, P. (2022). Optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Eye, 36*(7), 1419-1426. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01648-1>
- Kaur, M., Saxena, R., Singh, D., Behari, M., Sharma, P., & Menon, V. (2015). Correlation between structural and functional retinal changes in Parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology, 35*(3), 254-258. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000240>
- Kim, B. J., Grossman, M., Song, D., Saludades, S., Pan, W., Dominguez-Perez, S., Dunaief, J. L., Aleman, T. S., Ying, G. S., & Irwin, D. J. (2019). Persistent and progressive outer retina thinning in frontotemporal degeneration. *Frontiers in Neuroscience, 13*(APR), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00298>
- Kim, B. J., Irwin, D. J., Song, D., Daniel, E., Leveque, J. D., Raquib, A. R., & Grossman, M. (2017). Optical coherence tomography identifies outer retina thinning in frontotemporal degeneration. *Neurology, 89*(15), 1604-1611. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000004500>
- Kirbas, S., Turkyilmaz, K., Tufekci, A., & Durmus, M. (2013). Retinal nerve fiber layer thickness in parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology, 33*(1), 62–65. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182701745>
- Knopman, D. S., & Roberts, R. O. (2011). Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *Journal of Molecular Neuroscience, 45*(3), 330–335. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9538-y>
- Koronyo, Y., Rentsendorj, A., Mirzaei, N., Regis, G. C., Sheyn, J., Shi, H., Barron, E., Cook-Wiens, G., Rodriguez, A. R., Medeiros, R., Paulo, J. A., Gupta, V. B., Kramerov, A. A., Ljubimov, A. V., Van Eyk, J. E., Graham, S. L., Gupta, V. K., Ringman, J. M., Hinton, D. R., & Koronyo-Hamaoui, M. (2023). Retinal pathological features and proteome signatures of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica, 145*(4), 409–438. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02548-2>

- Koustenis, A., Harris, A., Gross, J., Januleviciene, I., Shah, A., & Siesky, B. (2017). Optical coherence tomography angiography: An overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *British Journal of Ophthalmology*, *101*(1), 16–20. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309389>
- Kucharczuk, J., Maciejek, Z., & Sikorski, B. L. (2018). Optical coherence tomography in diagnosis and monitoring multiple sclerosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, *52*(2), 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.10.009>
- Kurtulmus, A., Sahbaz, C., Elbay, A., Guler, E. M., Sonmez Avaroglu, G., Kocyigit, A., Ozdemir, M. H., & Kirpinar, I. (2023). Clinical and biological correlates of optical coherence tomography findings in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *273*(8), 1837–1850. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01587-w>
- Kwapong, W. R., Ye, H., Peng, C., Zhuang, X., Wang, J., Shen, M., & Lu, F. (2018). Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *59*(10), 4115–4122. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23230>
- Lee, J. Y., Chiu, S. J., Srinivasan, P. P., Izatt, J. A., Toth, C. A., Farsiu, S., & Jaffe, G. J. (2013). Fully automatic software for retinal thickness in eyes with diabetic macular edema from images acquired by cirrus and spectralis systems. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *54*(12), 7595–7602. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11762>
- Lee, J. Y., Kim, J. M., Ahn, J., Kim, H. J., Jeon, B. S., & Kim, T. W. (2014). Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(1), 61–67. <https://doi.org/10.1002/mds.25543>
- Leyland, L. A., Bremner, F. D., Mahmood, R., Hewitt, S., Durteste, M., Carlidge, M. R. E., Lai, M. M. M., Miller, L. E., Saygin, A. P., Keane, P. A., Schrag, A. E., & Weil, R. S. (2020). Visual tests predict dementia risk in Parkinson disease. *Neurology: Clinical Practice*, *10*(1), 29–39. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000719>
- Lin, C. W., Yang, Z. W., Chen, C. H., Cheng, Y. W., Tang, S. C., & Jeng, J. S. (2022). Reduced macular vessel density and inner retinal thickness correlate with the severity of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *PLoS ONE*, *17*(5 May), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268572>
- London, A., Benhar, I., & Schwartz, M. (2013). The retina as a window to the brain - From eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, *9*(1), 44–53. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.227>
- López-de-Eguileta, A., Lage, C., López-García, S., Pozueta, A., García-Martínez, M., Kazimierczak, M., & Casado, A. (2019). Ganglion cell layer thinning in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *5*, 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.08.008>
- Ma, L. J., Xu, L. L., Mao, C. J., Fu, Y. T., Ji, X. Y., Shen, Y., & Liu, C. F. (2018). Progressive changes in the retinal structure of patients with Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *8*(1), 85–92. <https://doi.org/10.3233/JPD-171184>

- Ma, X., Li, S., Zheng, B., Hu, L., Liu, H., Wang, Z., & Su, W. (2023). Retinal Structure Abnormalities in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Biomolecules*, *13*(2), 218. <https://doi.org/10.3390/biom13020218>
- MacKenzie, I. R. A., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., Kril, J., Kovacs, G. G., Ghetti, B., Halliday, G., Holm, I. E., Ince, P. G., Kamphorst, W., Revesz, T., Rozemuller, A. J. M., Kumar-Singh, S., Akiyama, H., Baborie, A., Spina, S., Dickson, D. W., & Mann, D. M. A. (2010). Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: An update. *Acta Neuropathologica*, *119*(1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0612-2>
- Mailankody, P., Battu, R., Khanna, A., Lenka, A., Yadav, R., & Pal, P. K. (2015). Optical coherence tomography as a tool to evaluate retinal changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *21*(10), 1164–1169. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.002>
- Mailankody, P., Battu, R., Lenka, A., Shereef, P. M., Thennarasu, K., Yadav, R., & Pal, P. K. (2022). Retinal Changes in Parkinson's Disease: A Longitudinal Follow-up Study. *Neurology India*, *70*(3), 1149–1153. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.349658>
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*, *4*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
- Matlach, J., Wagner, M., Malzahn, U., Schmidtman, I., Steigerwald, F., Musacchio, T., Volkman, J., Grehn, F., Göbel, W., & Klebe, S. (2018). Retinal changes in Parkinson's disease and glaucoma. *Parkinsonism and Related Disorders*, *56*(May), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.016>
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., & Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *89*(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *7*(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mehmood, A., Ali, W., Song, S., Din, Z. U., Guo, R. Y., Shah, W., & Li, B. (2021). Optical coherence tomography monitoring and diagnosing retinal changes in multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, *11*(10), e2302. <https://doi.org/10.1002/brb3.2302>

- Mejia-Vergara, A. J., Restrepo-Jimenez, P., & Pelak, V. S. (2020). Optical coherence tomography in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology, 11*, 578698. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.578698>
- Mello, L. G. M., Paraguay, I. B. B., de Souza Andrade, T., do Nascimento Rocha, A. A., Barbosa, E. R., Oyamada, M. K., & Monteiro, M. L. R. (2022). Electroretinography reveals retinal dysfunction in Parkinson's disease despite normal high-resolution optical coherence tomography findings. *Parkinsonism & Related Disorders, 101*, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.06.018>
- Miller, D. T., & Kurokawa, K. (2020). Cellular-scale imaging of transparent retinal structures and processes using adaptive optics optical coherence tomography. *Annual review of vision science, 6*(1), 115-148. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-030320-041255>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., & PRISMA Group. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine, 6*(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M. (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews, 4*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Moreno-Ramos, T., Benito-León, J., Villarejo, A., & Bermejo-Pareja, F. (2013). Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with parkinson's disease, dementia with lewy bodies, and alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease, 34*(3), 659–664. <https://doi.org/10.3233/JAD-121975>
- Moschos, M. M., & Chatziralli, I. P. (2018). Evaluation of choroidal and retinal thickness changes in Parkinson's disease using spectral domain optical coherence tomography. *Seminars in Ophthalmology, 33*(4), 494-497. <https://doi.org/10.1080/08820538.2017.1307423>
- Murthy, R. K., Haji, S., Sambhav, K., Grover, S., & Chalam, K. V. (2016). Clinical applications of spectral domain optical coherence tomography in retinal diseases. *Biomedical Journal, 39*(2), 107-120. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2016.04.003>
- Murueta-Goyena, A., Barrenechea, M., Erramuzpe, A., Teijeira-Portas, S., Pengo, M., Ayala, U., Romero-Bascones, D., Acera, M., Del Pino, R., Gómez-Esteban, J. C., & Gabilondo, I. (2021). Foveal Remodeling of Retinal Microvasculature in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience, 15*(July), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.708700>
- Murueta-Goyena, A., del Pino, R., Reyero, P., Galdós, M., Arana, B., Lucas-Jiménez, O., Acera, M., Tijero, B., Ibarretxe-Bilbao, N., Ojeda, N., Peña, J., Cortés, J., Gómez-Esteban, J. C., & Gabilondo, I. (2019). Parafoveal thinning of inner retina is associated with visual dysfunction in Lewy body diseases. *Movement Disorders, 34*(9), 1315–1324. <https://doi.org/10.1002/mds.27728>
- Nelis, P., Kleffner, I., Burg, M. C., Clemens, C. R., Alnawaiseh, M., Motte, J., Marziniak, M., Eter, N., & Alten, F. (2018). OCT-Angiography reveals reduced vessel density in the deep

- retinal plexus of CADASIL patients. *Scientific Reports*, 8(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26475-5>
- Nichols, E., Steinmetz, J. D., Vollset, S. E., Fukutaki, K., Chalek, J., Abd-Allah, F., Abdoli, A., Abualhasan, A., Abu-Gharbieh, E., Akram, T. T., Al Hamad, H., Alahdab, F., Alanezi, F. M., Alipour, V., Almustanyir, S., Amu, H., Ansari, I., Arabloo, J., Ashraf, T. & Vos, T. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, 7(2), e105–e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Noah, A. M., Almghairbi, D., & Moppett, I. K. (2020). Optical coherence tomography in mild cognitive impairment—systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 196, 106036. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106036>
- Nunes, A., Silva, G., Duque, C., Januario, C., Santana, I., Ambrosio, A. F., & Bernardes, R. (2019). Retinal texture biomarkers may help to discriminate between Alzheimer's, Parkinson's, and healthy controls. *PLoS one*, 14(6), e0218826.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218826>
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., Bowler, J. V., Ballard, C., DeCarli, C., Gorelick, P. B., Rockwood, K., Burns, A., Gauthier, S., & DeKosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, 2(2), 89–98.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00305-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00305-3)
- Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics*, 35(2), 339–374. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>
- OMS. (2019). Organização Mundial da Saúde. Recuperado de [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dem%C3%Aancia>]
- Patel, N., Chowdhury, H., Leung, R., & Sivaprasad, S. (2013). Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Indian Journal of Ophthalmology*, 61(5), 208–212. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.99848>
- Pilat, A., McLean, R. J., Proudlock, F. A., Maconachie, G. D., Sheth, V., Rajabally, Y. A., & Gottlob, I. (2016). In vivo morphology of the optic nerve and retina in patients with Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(10), 4420–4427.
<https://doi.org/10.1167/iovs.16-20020>
- Pillai, J. A., Bermel, R., Bonner-Jackson, A., Rae-Grant, A., Fernandez, H., Bena, J., & Leverenz, J. B. (2016). Retinal nerve fiber layer thinning in Alzheimer's disease: a case-control study in comparison to normal aging, Parkinson's disease, and non-Alzheimer's dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 31(5), 430–436.
<https://doi.org/10.1177/1533317515628053>
- Podoleanu, A. G. (2005). Optical coherence tomography. *The British Journal of Radiology*, 78(935), 976–988. <https://doi.org/10.1259/bjr/55735832>

- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Polo, V., Satue, M., Rodrigo, M. J., Otin, S., Alarcia, R., Bambo, M. P., & Garcia-Martin, E. (2016). Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ open*, 6(5), e009658. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009658>
- Postuma, R. B., Berg, D., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Deuschl, G., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., & Stern, M. (2016). The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 15(6), 546–548. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00116-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00116-2)
- Quagliato, L. B., Domingues, C., Quagliato, E. M. A. B., Abreu, E. B. D., & Kara-Junior, N. (2014). Applications of visual evoked potentials and Fourier-domain optical coherence tomography in Parkinson's disease: a controlled study. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 77, 238-242. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20140061>
- Rascunà, C., Russo, A., Terravecchia, C., Castellino, N., Avitabile, T., Bonfiglio, V., & Nicoletti, A. (2020). Retinal thickness and microvascular pattern in early Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 11, 533375. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.533375>
- Robbins, C. B., Grewal, D. S., Thompson, A. C., Soundararajan, S., Yoon, S. P., Polascik, B. W., & Fekrat, S. (2022). Identifying peripapillary radial capillary plexus alterations in Parkinson's disease using OCT angiography. *Ophthalmology Retina*, 6(1), 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2021.03.006>
- Robbins, C. B., Thompson, A. C., Bhullar, P. K., Koo, H. Y., Agrawal, R., Soundararajan, S., & Fekrat, S. (2021). Characterization of retinal microvascular and choroidal structural changes in Parkinson disease. *JAMA ophthalmology*, 139(2), 182-188. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5730>
- Rohani, M., Langroodi, A. S., Ghourchian, S., Falavarjani, K. G., Soudi, R., & Shahidi, G. (2013). Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 34, 689-693. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1125-7>
- Roth, N. M., Saidha, S., Zimmermann, H., Brandt, A. U., Isensee, J., Benkhellouf-Rutkowska, A., & Paul, F. (2014). Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(9), 1163-1170. <https://doi.org/10.1002/mds.25896>
- Sanford, A. M. (2018). Lewy Body Dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(4), 603–615. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.007>
- Sari, E. S., Koc, R., Yazici, A., Sahin, G., & Ermis, S. S. (2015). Ganglion cell-inner plexiform layer thickness in patients with Parkinson disease and association with disease severity and

- duration. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 35(2), 117–121.
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000203>
- Satue, M., Garcia-Martin, E., Fuertes, I., Otin, S., Alarcia, R., Herrero, R., & Fernandez, F. J. (2013a). Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye*, 27(4), 507-514. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.4>
- Satue, M., Rodrigo, M. J., Obis, J., Vilades, E., Gracia, H., Otin, S., & Garcia-Martin, E. (2017). Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(2), 1151-1157. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20460>
- Satue, M., Seral, M., Otin, S., Alarcia, R., Herrero, R., Bambo, M. P., & Garcia-Martin, E. J. B. J. O. O. (2013b). Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *British Journal of Ophthalmology*, 98(3), 350-355. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304152>
- Savini, G., Carbonelli, M., & Barboni, P. (2010). Retinal nerve fiber layer thickness measurement by fourier-domain optical coherence tomography: A comparison between cirrus-hd oct and rtvue in healthy eyes. *Journal of Glaucoma*, 19(6), 369–372. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181b55d>
- Schneider, M., Müller, H. P., Lauda, F., Tumani, H., Ludolph, A. C., Kassubek, J., & Pinkhardt, E. H. (2014). Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *Journal of Neural Transmission*, 121, 41-47. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1072-3>
- Sergott, R. C., Raji, A., Kost, J., Sur, C., Jackson, S., Locco, A., & Egan, M. F. (2021). Retinal optical coherence tomography metrics are unchanged in verubecestat Alzheimer's disease clinical trial but correlate with baseline regional brain atrophy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 79(1), 275-287. <https://doi.org/10.3233/JAD-200735>
- Sevim, D. G., Unlu, M., Gultekin, M., Karaca, C., Mirza, M., & Mirza, G. E. (2018). Evaluation of retinal changes in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 38(2), 151-155. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000591>
- Sevim, G. D., Unlu, M., Sonmez, S., Gultekin, M., Karaca, C., & Ozturk Oner, A. (2019). Retinal vessel diameter obtained by optical coherence tomography is spared in Parkinson's disease. *International Ophthalmology*, 39, 813-819. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0873-7>
- Shi, C., Chen, Y., Kwapong, W. R., Tong, Q., Wu, S., Zhou, Y., & Ye, H. (2020). Characterization by fractal dimension analysis of the retinal capillary network in Parkinson disease. *Retina*, 40(8), 1483-1491. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002641>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>

- Song, A., Johnson, N., Ayala, A., & Thompson, A. C. (2021). Optical coherence tomography in patients with Alzheimer's disease: what can it tell us?. *Eye and Brain*, 1-20. <http://doi.org/10.2147/EB.S235238>
- Stemplewitz, B., Keserü, M., Bittersohl, D., Buhmann, C., Skevas, C., Richard, G., & Hassenstein, A. (2015). Scanning laser polarimetry and spectral domain optical coherence tomography for the detection of retinal changes in Parkinson's disease. *Acta Ophthalmologica*, 93(8), e672-e677. <https://doi.org/10.1111/aos.12764>
- Suciu, V. I., Suciu, C. I., Nicoară, S. D., & Perju-Dumbravă, L. (2022). Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer OCT Imaging in a Parkinson's Disease Cohort—A Multidisciplinary Approach in a Clinical Research Hospital. *Journal of Personalized Medicine*, 12(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/jpm12010080>
- Suh, W., Baek, S. U., Oh, J. S., Seo, S. Y., Kim, J. S., Han, Y. M., & Kang, S. Y. (2023). Retinal Thickness and Its Interocular Asymmetry Between Parkinson's Disease and Drug-Induced Parkinsonism. *Journal of Korean Medical Science*, 38(11). <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e86>
- Sun, J. K., Josic, K., Melia, M., Glassman, A. R., Bailey, C., Chalam, K. V., Chew, E. Y., Cukras, C., Grover, S., Jaffe, G. J., Lee, R., Nielsen, J. S., Thompson, D. J. S., Wiley, H. E., & Ferris, F. L. (2021). Conversion of Central Subfield Thickness Measurements of Diabetic Macular Edema Across Cirrus and Spectralis Optical Coherence Tomography Instruments. *Translational Vision Science and Technology*, 10(14). <https://doi.org/10.1167/TVST.10.14.34>
- Sung, M. S., Choi, S. M., Kim, J., Ha, J. Y., Kim, B. C., Heo, H., & Park, S. W. (2019). Inner retinal thinning as a biomarker for cognitive impairment in de novo Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 9(1), 11832. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48388-7>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 20(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., Poewe, W., Unit, M. D., Service, N., & Barcelona, U. De. (2022). *Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease*. 20(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Tugcu, B., Melikov, A., Yildiz, G. B., Gökcal, E., Ercan, R., Uysal, O., & Ozdemir, H. (2020). Evaluation of retinal alterations in Parkinson disease and tremor diseases. *Acta Neurologica Belgica*, 120, 107-113. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01228-x>
- Tuncer, Z., Can, G. D., Keklikoğlu, H. D., Eren, F. A., Yülek, F., & Deniz, O. (2023). The Relationship between visual-evoked potential and optic coherence tomography and clinical findings in Parkinson patients. *Parkinson's Disease*, 2023. <https://doi.org/10.1155%2F2023%2F7739944>
- Uchida, A., Pillai, J. A., Bermel, R., Bonner-Jackson, A., Rae-Grant, A., Fernandez, H., & Ehlers, J. P. (2018). Outer retinal assessment using spectral-domain optical coherence

- tomography in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(7), 2768-2777. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23240>
- Uchida, A., Pillai, J. A., Bermel, R., Jones, S. E., Fernandez, H., Leverenz, J. B., Srivastava, S. K., & Ehlers, J. P. (2020). Correlation between brain volume and retinal photoreceptor outer segment volume in normal aging and neurodegenerative diseases. *PLoS ONE*, 15(9 September), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237078>
- Unlu, M., Gulmez Sevim, D., Gultekin, M., & Karaca, C. (2018). Correlations among multifocal electroretinography and optical coherence tomography findings in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 39, 533-541. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3244-2>
- Verghese, S., Berkowitz, S. T., Shah, V. M., Shah, P., Priya, S., Saravanan, V. R., & Selvan, V. A. (2022). Assessment of retinal manifestations of Parkinson's disease using spectral domain optical coherence tomography: A study in Indian eyes. *Indian Journal of Ophthalmology*, 70(2), 448-452. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1409_21
- Visser, F., Vermeer, K. A., Ghafaryasl, B., Vlaar, A. M., Apostolov, V., van Hellenberg Hubar, J., & Berendse, H. W. (2018). In vivo exploration of retinal nerve fiber layer morphology in Parkinson's disease patients. *Journal of Neural Transmission*, 125, 931-936. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1872-6>
- Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: A review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, 26(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9581-6>
- Wolf-Schnurrbusch, U. E. K., Ceklic, L., Brinkmann, C. K., Iliev, M. E., Frey, M., Rothenbuehler, S. P., Enzmann, V., & Wolf, S. (2009). Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 50(7), 3432–3437. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2970>
- Wong, B. M., Cheng, R. W., Mandelcorn, E. D., Margolin, E., El-Defrawy, S., Yan, P., Santiago, A. T., Leontieva, E., Lou, W., Hatch, W., & Hudson, C. (2019). Validation of optical coherence tomography retinal segmentation in neurodegenerative disease. *Translational Vision Science and Technology*, 8(5). <https://doi.org/10.1167/tvst.8.5.6>
- Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Nieto, F. J., Boland, L. L., Couper, D. J., Mosley, T. H., Klein, B. E. K., Hubbard, L. D., & Szklo, M. (2002). Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 33(6), 1487–1492. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000016789.56668.43>
- Yang, Z. jiao, Wei, J., Mao, C. jie, Zhang, J. ru, Chen, J., Ji, X. yan, Liu, J. yi, Shen, Y., Xiong, K. ping, Huang, J. ying, Yang, Y. ping, & Liu, C. F. (2016). Retinal nerve fiber layer thinning: a window into rapid eye movement sleep behavior disorders in Parkinson's disease. *Sleep and Breathing*, 20(4), 1285–1292. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1366-4>
- Yıldız, D., Pekel, N. B., Yener, N. P., Seferoğlu, M., Günes, A., & Sığırlı, D. (2019). Assessment of Neurodegeneration by Optical Coherence Tomography and Mini-Mental Test in

- Parkinson's Disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(2), 212-216.
<https://journals.lww.com/annalsofian/pages/articleviewer.aspx?year=2019&issue=22020&article=00016&type=Fulltext>
- Yuan, A., & Lee, C. S. (2022). Retinal Biomarkers for Alzheimer Disease: The Facts and the Future. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 11(2), 140–148.
<https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000505>
- Xie, J. S., Donaldson, L., & Margolin, E. (2022). The use of optical coherence tomography in neurology: a review. *Brain*, 145(12), 4160-4177. <https://doi.org/10.1093/brain/awac317>
- Zhao, Y., Dai, W., & Liu, D. (2022). Quantitative analysis of related parameters of retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with different degrees of Parkinson's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(10), 2355-2361.
<https://doi.org/10.1007/s40520-022-02211-y>
- Zhao, Y., Zhao, J., Gu, Y., Chen, B., Guo, J., Xie, J., Yan, Q., Ma, Y., Wu, Y., Zhang, J., Lu, Q., & Liu, J. (2021). Outer Retinal Layer Thickness Changes in White Matter Hyperintensity and Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15(September), 1–9.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.741651>
- Zhou, W. C., Tao, J. X., & Li, J. (2021). Optical coherence tomography measurements as potential imaging biomarkers for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 28(3), 763–774. <https://doi.org/10.1111/ene.14613>
- Živković, M., Dayanir, V., Stamenović, J., Ljubisavljević, S., Pražić, A., Zlatanović, M., Zlatanović, G., Jakšić, V., Radenković, M., & Jovanović, S. (2017). Retinal ganglion cell/inner plexiform layer thickness in patients with Parkinson's disease. *Folia Neuropathologica*, 55(2), 168–173. <https://doi.org/10.5114/fn.2017.68584>
- Zou, J., Liu, K., Li, F., Xu, Y., Shen, L., & Xu, H. (2020). Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 10(10), 1930.
<http://dx.doi.org/10.21037/qims-20-460>