ANA LAURA MACIEL ALMEIDA

Correlação entre o déficit cognitivo e a perda neural retiniana avaliada pela tomografia de coerência óptica em pacientes com comprometimento cognitivo leve

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Provetti Cunha

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, Ana Laura Maciel
Correlação entre o déficit cognitivo e a perda neural retiniana avaliada pela tomografia de coerência óptica em pacientes com comprometimento cognitivo leve / Ana Laura Maciel Almeida. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Leonardo Provetti Cunha.

Descritores: 1.Comprometimento cognitivo leve 2.Demência 3.Doença de Alzheimer 4.Tomografia de coerência óptica 5.Mácula; Retina 6.Nervo óptico

USP/FM/DBD-023/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha filha querida Victória Almeida Pires, que é a luz e a alegria da minha vida.

Ao meu esposo Leopoldo Antônio Pires, que sempre me apoiou em todos os meus projetos e que é o meu norte.

Aos meus pais, Alberto e Tina, que me incentivaram nos estudos e motivaram a ir mais além.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Leonardo Provetti Cunha, pela enorme generosidade para me orientar e passar seus conhecimentos de forma gentil e paciente.

Ao Prof. Mário Luiz Ribeiro Monteiro, por me receber no Programa de Pós-Graduação e estar sempre disponível para esclarecer dúvidas e colaborar para a realização desse projeto.

À secretária Regina Ferreira Almeida que me deu enorme suporte e auxílio durante todo esse trajeto, facilitando imensamente meu percurso.

Aos funcionários do Hospital de Olhos de Juiz de Fora, que sempre me receberam com gentileza e foram muito prestativos.

Ao Serviço de Neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, por propiciar o recrutamento e avaliação neurológica dos pacientes para o projeto.

Aos pacientes e seus familiares que viabilizaram a realização desse projeto e foram muito solícitos durante toda a avaliação.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Resumo
Sumary

1. INTRODUÇÃO 1
2. OBJETIVOS 11
3. REVISÃO DE LITERATURA 12
   3.1 CCL e sua relação com a DA 12
   3.2 Alterações na retina observadas pela TCO na DA e no CCL 15
      3.2.1 Espessura da CFNRp em pacientes com DA e CCL 18
      3.2.2 Espessura macular total em pacientes com DA e CCL 19
      3.2.3 Espessura das camadas internas em pacientes com DA e CCL 221
      3.2.4 Correlação dos parâmetros da TCO (CFNR, mácula e camada interna) com os testes cognitivos 28
   3.3 Avaliação Cognitiva na DA e no CCL 30
4. MÉTODOS 35
4.1 Desenho do Estudo 35
4.2 Participantes 35
4.2.1 Pacientes 35
4.2.2 Controles 37
4.3 Tomografia de Coerência Óptica 40
4.3.1 Avaliação da Espessura da CFNR pela TCO 41
4.3.2 Avaliação da Espessura Macular pela TCO 44
4.3.3 Análise das camadas internas da retina 45
4.4 Análise Estatística 48
5. RESULTADOS 50
6. DISCUSSÃO 63
7. CONCLUSÕES 73
8. ANEXOS 74
9. REFERÊNCIAS 85

Apêndice

Lista de Abreviaturas

AROC	Área sob a curva ROC
A-scan	Corte seccional da retina no sentido vertical
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVDs	Atividades de Vida Diárias
B-scan	Corte seccional da retina no sentido horizontal
CAPPesq	Comitê de ética de projetos de pesquisa da diretoria clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCL-A	Comprometimento Cognitivo Leve amnéstico
CCL-NA	Comprometimento Cognitivo Leve não amnéstico
CFNR	Camada de Fibras Nervosas da Retina
CFNRm	Camada de Fibras Nervosas da Retina Macular
CFNRp	Camada de Fibras Nervosas da Retina Peripapilar
CGR	Células Ganglionares da Retina
CGR+	Células Ganglionares da Retina mais Camada Plexiforme Interna
CGR++	CFNRm mais CGR+ (CGR mais CPI)
CPI	Camada Plexiforme Interna
DA	Doença de Alzheimer
DF	Domínio Fourier
DP	Desvio Padrão
DT	Domínio de Tempo
EEG	Equações Estimativas Generalizadas
ETDRS	Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética – do inglês, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
FDG-PET	Tomografia por emissão de pósitrons com Fluordeoxiglicose – do inglês, *Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography*
FV	Fonte de varredura
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
IC	Intervalos de Confiança
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
Mini-Cog	*Mini Cognitive Assessment Instrument*
mm	milímetros
MoCA	*Montreal Cognitive Assessment*
NIA-AA	*National Institute on Aging and Alzheimer's Association*
nm	nanômetro
ROC	Característica Operacional do Receptor – do inglês, *Receiver Operating Characteristic*
Scans	Cortes Seccionais da Retina
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia Computadorizada com Emissão de Fóton Único – do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*
TC	Tomografia Computadorizada
TCO	Tomografia de Coerência Óptica
TCO-DF	Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Fourier

TCO-DT	Tomografia de Coerência Óptica por Domínio do Tempo
TCO-FV	Tomografia de Coerência Óptica por Fonte de varredura
µm	Micra/Micrômetro

Lista de Figuras

Figura 1- Representação dos testes de rastreio cognitivo utilizados: A) Mini Exame do Estado Mental; B) *Montreal Cognitive Assesement* (MoCA) 39

Figura 2- Representação do Questionário de Atividades Funcionais (Pfeffer).....39

Figura 3- Representação da área demarcada e escaneada de 7 x7 mm na mácula (a esquerda) e a de 6 x 6 mm ao redor do nervo óptico e (a direita) pela TCO. 41

Figura 4- A: Representação da medida da espessura da CFNRp. B. Representação da medida da espessura macular total. C: Protocolo de análise 3D *Optic Disc Report* do TCO-FV de ambos os olhos. D: Protocolo de análise 3D *Macula Report* de ambos os olhos.. 43

Figura 5- Exemplo das medidas da espessura das camadas interna da retina na região macular obtidas pela TCO. Representação do scan horizontal da TCO (B-scan)..…..47

Figura 6- Representação esquemática dos mapas de análise das camadas internas. Superior: mapas com os valores em µm com as espessuras das camadas internas da retina divididos em nove setores de acordo com ETDRS: CFNRm (esquerda), CGR+ (centro) e CGR++ (direita). Inferior: mapas com os valores em µm da espessura das camadas internas da retina divididos em seis setores: CFNRm (esquerda), CGR+ (centro) e CGR++ (direita). 48

Figura 7- Gráfico de dispersão dos escores do MEEM plotados em relação às medidas de espessura do CGR ++ (em µc), dos quatro segmentos maculares internos de acordo com os nove setores de divisão avaliados pelo TCO-FV.....62

Lista de Tabelas

Tabela 1- Características clínicas e dados demográficos dos pacientes com CCL e controles incluídos no estudo. 51

Tabela 2- Valores médios (±DP) em µm das espessuras da CFNRp e espessura macular total (dividida em nove setores ETDRS) e suas respectivas áreas sob a curva ROC (±DP) obtidos pela TCO-FV em pacientes com CCL e controles.....52

Tabela 3- Valores médios (±DP) em µm dos parâmetros maculares internos de espessura macular global (6x6mm) e divididas em nove setores de acordo com o mapa ETDRS e suas respectivas áreas sob a curva ROC (±DP) obtidos pela TCO-FV em pacientes com CCL e controles.....54

Tabela 4- Valores médios (±DP) em µm dos parâmetros maculares internos divididos em seis segmentos e suas respectivas áreas sob a curva ROC (±DP) obtidos pela TCO-FV em pacientes com CCL e controles.....56

Tabela 5- Correlação entre os parâmetros da CFNRp e espessura macular total (em µm) obtidos pela TCO-FV e testes cognitivos em pacientes com CCL.....57

Tabela 6- Correlação entre os parâmetros maculares internos de espessura macular global (6x6mm) e divididas em nove setores de acordo com o mapa ETDRS (em µm) obtidos pela TCO-FV e testes cognitivos em pacientes com CCL.....59

Tabela 7- Correlação entre os parâmetros maculares internos divididos em seis setores (em µm) obtidos pela TCO-FV e testes cognitivos em pacientes com CCL 61

Almeida ALM. *Correlação entre o déficit cognitivo e a perda neural retiniana avaliada pela tomografia de coerência óptica em pacientes com comprometimento cognitivo leve* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

OBJETIVO: Avaliar a capacidade diagnóstica dos parâmetros da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp), espessura macular total e das camadas internas da retina medidos pela tomografia de coerência óptica de alta resolução por fonte de varredura (TCO-FV) em diferenciar pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) de controles normais pareados por sexo e idade. Verificar a correlação entre os parâmetros da espessura da CFNRp, espessura macular total e das camadas internas da retina medidos pelo TCO-FV e o grau de comprometimento cognitivo, avaliados pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e Questionário de Atividades Funcionais de Vida Diárias de Pfeffer em pacientes com CCL. MÉTODOS: Noventa e quatro olhos, sendo 46 olhos de 23 pacientes com CCL e 48 olhos de 24 controles, foram avaliados. Foram capturadas imagens de alta resolução do disco óptico e da mácula pelo TCO-FV. Os valores de espessura das seguintes estruturas foram analisados: CFNRp, retina total, CFNR macular (CFNRm); camada de células ganglionares da retina (CGR) mais a camada plexiforme interna (CPI), sendo referida como CGR+, CFNRm mais CGR+ (CGR mais CPI), sendo denominada CGR++. Para a avaliação das camadas internas (CFRNm, CGR+ e CGR++), três formas de análise foram utilizadas: mácula global (6x6mm), divisão em nove setores do mapa do ETDRS e em seis setores, ambos com 6mm de diâmetro. Os parâmetros do TCO dos olhos com CCL e controles normais foram comparados utilizando Equações Estimativas Generalizadas (EEG). Para a correlação entre as medidas da CFNRp, espessura macular total e das camadas internas da retina medidos pela TCO-FV e o déficit cognitivo, estimados pelo MEEM, MoCA, Pffefer, foi realizada a correlação de Pearson. RESULTADOS: Os valores da espessura da CFNRp dos pacientes com CCL não apresentaram diferenças significativas quando comparadas aos controles. Os valores da espessura macular total foram significativamente menores nos doentes nos segmentos temporal e inferior internos (p=0,03 em ambos). Os valores das medidas da espessura macular global (6x6mm) foram significativamente menores nos doentes quando comparados aos controles, para as camadas CFNRm e CGR++, com P iguais a 0,04 e 0,03, respectivamente. Os valores da CFNRm de nove setores foram menores nos doentes com significância nos setores superior interno(p=0,03) e inferior externo(p=0,01). Os parâmetros da CGR+ estavam significativamente reduzidos nos setores superior interno(p=0,02) e inferior interno(p=0,01) e nasal interno(p=0,03). Todos os valores de espessura da CGR++ estavam significativamente reduzidos (exceto setores externos superior, temporal e nasal). Os testes MEEM e MoCA apresentaram correlações significativas com diversas medidas da TCO tanto para a espessura macular total, quanto para a espessura macular interna, principalmente para as camadas CGR+ e CGR++, tanto para a divisão de seis quanto a de nove setores. CONCLUSÕES: Os resultados do presente estudo sugerem que o exame de TCO-FV pode ser um método útil na avaliação clínica de pacientes com CCL, e a redução da espessura das camadas internas da retina, em especial na região macular mais central pode promover importantes informações sobre o padrão de envolvimento ocular nesta doença e que esta tecnologia sugere ser um promissor biomarcador ocular em pacientes com CCL.

Descritores: Comprometimento Cognitivo Leve; Demência; Doença de Alzheimer; Tomografia de coerência óptica; Mácula; Retina; Nervo óptico.

Almeida ALM. *Correlation between cognitive impairment and neural retinal loss assessed by optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

PURPOSE: To evaluate the diagnostic ability of the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL), total macular thickness and the inner retinal layers thickness measurements by swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) to differentiate patients with mild cognitive impairment (MCI) from normal age-matched controls. To verify the correlation between pRNFL, total macular thickness and the inner retinal layers thicknesses measured by SS-OCT and the degree of cognitive impairment, evaluated by the Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assesement (MoCA) and Pfeffer Daily Functional Life Activities Questionnaire in patients with MCI. METHODS: Forty-six eyes from 23 MCI patients and 48 eyes from 24 controls were included. High resolution images of the optic disc and macula were obtained by SS-TCO. The thickness measurements of the following structures were analyzed: peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL), total retina, macular RNFL (mRNFL), retinal ganglion cell layer (GCL) plus inner plexiform layer (IPL), named as GCL+, mRNFL plus GCL+, named as GLC++. For the inner retinal layers (mRNFL, GCL+ and GCL++), 3 patterns of analysis were employed: global macula (6x6mm), 9 sectors of ETDR map and 6 sectors, both with 6mm of diameter. The SS-TCO parameters of MCI patients and controls were compared using Generalized Estimating Equations (GEE). To evaluate the correlation between the SS-OCT parameters and cognitive impairment estimated by the MMSE, MoCA, Pffefer, the Pearson correlation was performed. RESULTS: The pRNFL thickness values in MCI patients did not reach significant differences when compared to the controls. The total macular thickness measurements were significantly thinner in the temporal and inferior inner sectors (P = 0.03 for both). The global macular (6x6mm) thickness measurements were significantly lower in patients compared to controls, for the mRNFL and GCL++ layers, with P values of 0.04 and 0.03, respectively. The mRNFL measurements, divided in 9 sectors (excluding the fovea) were significant lower in the superior inner (p = 0.03) and inferior outer (p = 0.01) sectors. The GCL+ parameters were significantly lower in the superior inner (p = 0.02) and inferior inner (p = 0.01) and nasal inner (p = 0.03) sectors. All GCL++ thickness measurements were significantly thinner (except for superior, temporal and nasal outer sectors). The MMSE and MoCA tests showed significant correlations with several OCT measurements for both total macular and inner retinal layers thickness, especially for the GCL+ and GCL++ layers, for both 6 and 9 sectors. CONCLUSIONS: The results of the present study suggest that SS-OCT exam may be a useful method in the clinical evaluation of patients with MCI, and the inner retinal layers impairment, especially around the central macular area, may provide important information about the ocular involvement pattern in this disease and that this technology suggests to be a promising ocular biomarker in patients with MCI.

Descriptors: Mild cognitive impairment; Dementia; Alzheimer Disease; Tomography, optical coherence; Macula; Retina; Optic nerv.

1. INTRODUÇÃO

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é um termo usado para designar alterações cognitivas podendo ser da memória ou de outras funções, tais como linguagem, praxias, gnosias, funções executivas; e funcionamento social, porém sem interferência nas atividades de vida diárias (AVDs).(BURNS; ZAUDIG, 2002; PETERSEN, 1997) Petersen em 1997(PETERSEN, 1997) foi o primeiro autor a usar o termo CCL, referindo-se aos casos de declínio cognitivo mais acentuado do que o esperado para a idade, mas não o suficiente para interferir nas atividades de vida diárias.

Segundo Fischer (FISCHER; JUNGWIRTH; ZEHETMAYER; WEISSGRAM *et al.*, 2007) o CCL seria um estágio intermediário entre indivíduos normais e a demência. O conceito de que o CCL seria um *continuum* entre a normalidade e a demência vem mudando nos últimos anos, pois nem todo paciente com CCL converte para a doença de Alzheimer (DA), ou outro tipo de demência, principalmente quando há fatores de risco modificáveis como depressão ou alterações metabólicas como deficiência de vitamina B_{12} ou alterações da tireóide. Várias doenças podem cursar com CCL como a doença de Parkinson, acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo cranioencefálico, doença de Huntington e infecção por retrovírus (HIV). (SANFORD, 2017)

O CCL comumente é caracterizado por declínio no aprendizado e na memória, podendo estar associado a declínio em outras áreas cognitivas, porém sem interferência significativa nas atividades de vida diárias. Alguns autores dividem o CCL em amnéstico (CCL-A) e não amnéstico (CCL-NA), considerando que no amnéstico há comprometimento unicamente da memória, enquanto no CCL-NA há comprometimento

de um ou mais domínios, exceto memória.(SANFORD, 2017) Por outro lado Winblad et al.(WINBLAD; PALMER; KIVIPELTO; JELIC *et al.*, 2004), subdividem o CCL-A de único domínio (sendo este a memória) ou de múltiplos domínios e o CCL-NA de único ou de múltiplos domínios (exceto memória). O CCL-A é o tipo mais frequente, sendo que o CCL-NA pode ser mais difícil reconhecer e diagnosticar.

A comprovação do diagnóstico de CCL é clínica, feita através da anamnese com o paciente e um informante que conviva com o paciente e que confirme a queixa cognitiva; presença de comprometimento cognitivo, geralmente a memória, evidenciado em testes cognitivos e a preservação da funcionalidade nas atividades de vida diárias. Podem ser feitos testes de rastreio cognitivo para avaliar objetivamente o comprometimento cognitivo e é importante a confirmação dos sintomas por um parente ou amigo, para isso podemos usar questionários específicos, como o Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer. (PFEFFER; KUROSAKI; HARRAH; CHANCE *et al.*, 1982) A investigação inclui ainda exames laboratoriais e de neuroimagem para descartar outras causas de déficit cognitivo.

Como foi dito, nem todos os casos de CCL convertem para demência e nem todos são progressivos, podendo inclusive regredir para a normalidade. A taxa de conversão do CCL para cognição normal pode variar de 30% a 50% nos diferentes estudos. (GEDA; ROBERTS; KNOPMAN; CHRISTIANSON *et al.*, 2010; HAN; KIM; LEE; PARK *et al.*, 2012) Entretanto, o CCL-A tem uma taxa de conversão para DA em 50% dos casos num período de 30 meses, enquanto que no CCL-NA a taxa reduz para 30%. (FISCHER; JUNGWIRTH; ZEHETMAYER; WEISSGRAM *et al.*, 2007)

A prevalência de CCL está relacionada com o envelhecimento, variando de 3% a 22%, em especial após os 65 anos de idade. A idade avançada não é critério para o

diagnóstico de CCL, apesar de ser mais frequente na população idosa. Considerar o CCL como uma fase precursora ou assintomática da DA pode ser uma afirmativa verdadeira em muitos casos, mas a fisiopatogenia envolvida no CCL é complexa e outros fatores e comorbidades podem estar relacionados, tais como: sexo masculino, presença do alelo E_4 da apolipoproteína, história familiar de declínio cognitivo, presença de doenças vasculares como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença coronariana e AVC. (SANFORD, 2017) O sedentarismo também é apontado como forte fator de risco para CCL.

A despeito dos casos que revertem para a normalidade, há uma taxa de conversão de 5% a 10% por ano para demência nos pacientes com CCL, em comparação com a população geral, que é de 1% a 2% por ano. (MITCHELL; SHIRI-FESHKI, 2009); (ROBERTS; KNOPMAN; MIELKE; CHA *et al.*, 2014) Portanto, a avaliação de pacientes com CCL, em especial do tipo amnéstico, torna-se importante pelo risco em potencial que estes pacientes apresentam de progressão para DA.

A doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa mais frequente no envelhecimento e as alterações fisiopatogênicas iniciam-se décadas antes da instalação da demência.(ASSOCIATION, 2016) Apesar de, até o momento, ser considerada uma doença sem cura, o tratamento é importante, pois permite melhorar a saúde, retardar o declínio cognitivo, tratar os sintomas, controlar as alterações de comportamento e proporcionar conforto e qualidade de vida ao idoso e sua família.

As alterações histopatológicas classicamente observadas na DA incluem agregação e propagação do peptídeo amilóide da proteína ß e hiperfosforilação da proteína Tau, com presença de emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas, levando à redução do número de neurônios e das sinapses em regiões específicas do sistema nervoso central (SNC), com consequente redução volumétrica do

encéfalo.(GELDMACHER; WHITEHOUSE, 1997) De acordo com estudos prévios, as alterações na proteína tau no LCR podem estar presentes por até quinze anos antes do diagnóstico da DA e o declínio da proteína β amilóide no LCR é estimada que ocorra até vinte anos antes do início dos primeiros sintomas.(DUBOIS; HAMPEL; FELDMAN; SCHELTENS *et al.*, 2016) As áreas predominantemente afetadas incluem regiões do lobo temporal, no giro parahipocampal, na amígdala, no hipocampo e no córtex entorrinal. Estas alterações podem ser detectadas por exames de neuroimagem, especialmente no exame de imagem por ressonância magnética (IRM) do encéfalo. A atrofia da formação hipocampal nas fases moderadas da doença e atrofia global difusa nas fases mais tardias, são achados frequentes.(FOX; COUSENS; SCAHILL; HARVEY *et al.*, 2000; JENKINS; FOX; ROSSOR; HARVEY *et al.*, 2000) Os estudos de imagem para detectar alterações no SNC relacionadas com a DA e outros tipos de demência incluem além da tomografia computadorizada (TC) e a IRM, exames mais sensíveis, porém de difícil acesso e com maior custo como a tomografia por emissão de pósitrons com fluordeoxiglicose (*Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography* – da sigla em inglês FDG-PET) e tomografia computadorizada com emissão de fóton único (*Single Photon Emission Computed Tomography* – da sigla em inglês SPECT) que usa um traçador radioativo para mensurar o fluxo sanguíneo cerebral nas várias regiões do cérebro.(KAROW; MCEVOY; FENNEMA-NOTESTINE; HAGLER *et al.*, 2010; WICKLUND; PETERSEN, 2013; YUAN; GU; WEI, 2009) As alterações anatômicas do encéfalo encontradas na DA também podem ser observadas, porém em menor intensidade, nos pacientes com CCL, principalmente o do tipo amnéstico.

A prevalência da DA nos Estados Unidos no ano 2000 foi de 4,5 milhões.(EVANS; BENNETT; WILSON; BIENIAS *et al.*, 2003; HEBERT; SCHERR; BIENIAS; BENNETT *et al.*, 2003) Em 2012, 5,4 milhões de americanos tinham DA,

considerando todas as faixas etárias, sendo que 5,2 milhões com 65 ou mais anos. No Brasil, estudos demonstraram que a prevalência desta afecção seja ao redor de 7% na população de idosos (acima de 65 anos), algo em torno 1,1 milhão de pessoas.(HERRERA; CARAMELLI; SILVEIRA; NITRINI, 2002; NITRINI; CARAMELLI; HERRERA; BAHIA *et al.*, 2004)

Esforços para realização de um diagnóstico nas fases mais iniciais da doença são importantes, pois permitem ao paciente o acesso ao tratamento de forma mais precoce, com impacto favorável na sua qualidade de vida e sobrevida. Neste contexto, o diagnóstico do CCL se faz crucial, em especial pelo risco desta afecção progredir para DA.

Apesar da DA ser uma doença que acomete primariamente o cérebro, queixas visuais são achados frequentes em pacientes com DA. Os distúrbios visuais observados são diminuição da sensibilidade ao contraste, comprometimento da percepção de movimento, redução da visão de cores e perda visual. Estas queixas podem ser decorrentes ao acometimento primário de áreas específicas do cérebro, principalmente o córtex visual primário.(ARMSTRONG, 1996; CRONIN-GOLOMB, 1995; CRONIN-GOLOMB; CORKIN; RIZZO; COHEN *et al.*, 1991; MORRISON; HOF; BOURAS, 1991). Entretanto, diversos estudos prévios demonstraram sinais de acometimento específico do nervo óptico e da retina em pacientes com DA.(CURCIO; DRUCKER, 1993; DAVIES; MCCOUBRIE; MCDONALD; JOBST, 1995; HINTON; SADUN; BLANKS; MILLER, 1986; PARISI; RESTUCCIA; FATTAPPOSTA; MINA *et al.*, 2001; SADUN; BASSI, 1990). Em um estudo *post-mortem*, Hinton et al. (HINTON; SADUN; BLANKS; MILLER, 1986) encontraram uma redução generalizada dos axônios dos nervos ópticos em 8 de 10 pacientes com DA. Além disto, estes autores demonstraram que três de quatro retinas examinadas histologicamente, apresentaram

uma redução do número de células ganglionares e da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), sugerindo que possa haver nestes pacientes um acometimento primário da retina e do nervo óptico.

A tomografia de coerência óptica (TCO) é um exame introduzido na oftalmologia há mais de duas décadas e que se consolidou por ser não invasivo, de fácil realização, pela qualidade e resolução de imagens geradas, além de sua capacidade em produzir medidas quantitativas e reprodutivas das estruturas oculares como do disco óptico e da retina, mudando consideravelmente a estratégia diagnóstica em diversas afecções.(HUANG; SWANSON; LIN; SCHUMAN *et al.*, 1991) Ao longo dos últimos anos, a TCO vem sofrendo constantes aprimoramentos, com aumento de sua resolução e da velocidade de aquisição, permitindo a realização do exame de forma mais rápida. Estes recentes avanços possibilitaram a análise não apenas da espessura total da retina, mas também análises qualitativas e quantitativas das camadas que formam a retina de forma segmentada. Este tipo de análise pode ser extremamente útil, pois diferentes doenças podem acometer de forma mais ou menos específica, diferentes camadas da retina. Por exemplo, as doenças da via óptica anterior, como doenças inflamatórias, desmielinizantes, compressivas e o glaucoma, apresentam em comum o acometimento preferencial das camadas internas da retina, em especial a CFNR e a camada de células ganglionares da retina (CGR) e diversos estudos prévios foram capazes em demonstrar a diminuição da espessura destas camadas assim como a sua correlação com os defeitos de campo visual.(AFONSO; RAZA; KREUZ; HOKAZONO *et al.*, 2015; FERNANDES; RAZA; NOGUEIRA; WANG *et al.*, 2013; HOOD; SLOBODNICK; RAZA; DE MORAES *et al.*, 2014; MONTEIRO; AFONSO, 2014)

Diversos estudos prévios utilizando a TCO demonstraram a presença de diminuição da espessura da CFNR peripapilar (CFNRp) e da mácula em pacientes com

DA.(BERISHA; FEKE; TREMPE; MCMEEL *et al.*, 2007; ISERI; ALTINAŞ; TOKAY; YÜKSEL, 2006; PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007; PARISI; RESTUCCIA; FATTAPPOSTA; MINA *et al.*, 2001) Nosso grupo, em um estudo publicado em 2016, avaliando olhos de pacientes com DA através da TCO de domínio Fourier (TCO-DF) demonstramos uma redução significativa da espessura da CFNRp e da espessura macular total nos pacientes com DA quando comparados aos controles pareados por sexo e idade. Além disto, demonstramos também que nestes pacientes havia uma redução das camadas internas da retina, mais especificamente do complexo formado pelas camadas de CGR e plexiforme interna. Estes achados são de extrema importância, pois estão de acordo com as evidências de que a retina possui origem embriológica e histológica semelhante ao cérebro, e que o processo neurodegenerativo que ocorre no cérebro na DA possa também afetar a retina e, consequentemente, o nervo óptico. Koronyo et al. (KORONYO; BIGGS; BARRON; BOYER *et al.*, 2017) demonstraram através de análise histológica *post-mortem*, a presença de depósitos β-amilóides na retina dos pacientes com DA, e que estes depósitos se acumulavam preferencialmente nas camadas internas da retina, mais especificamente na CGR. Portanto, estes achados sugerem que o exame de TCO, possa ser útil na detecção da perda axonal e neuronal em pacientes com DA.

Na mesma linha, é possível que a perda neuronal descrita para os pacientes com DA através da TCO, também estejam presentes em pacientes com CCL. De fato, estudos prévios demonstraram que pacientes com CCL apresentam uma redução da espessura da CFNRp e macular, porém em uma proporção menor que a encontrada para pacientes com DA.(ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014; CHOI; PARK; KIM, 2016; LIU; ZHANG; LI; ZHANG *et al.*, 2015; OKTEM; DERLE;

KIBAROGLU; OKTEM *et al.*, 2015; PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007)

Isto é esperado, pelo menos em parte, pois, conforme mencionado anteriormente é possível que muitos pacientes com CCL possam evoluir para DA, e que em casos específicos, o CCL possa representar uma fase inicial da DA e, que de alguma forma, a avaliação da perda neural nestes pacientes através da TCO possa ser útil no diagnóstico e seguimento destes pacientes.

A maioria dos estudos prévios em pacientes com CCL avaliou a espessura total da retina através da TCO.(ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014; GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015; KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011; KWON; YANG; HAN; KIM, 2017; LIU; ZHANG; LI; ZHANG *et al.*, 2015; OKTEM; DERLE; KIBAROGLU; OKTEM *et al.*, 2015; PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007) De forma semelhante ao que foi mencionado para as outras neuropatias ópticas, a importância de se avaliar a espessura das camadas internas da retina, conforme já demonstrado para a DA, é pela possibilidade de que nos pacientes com CCL também ocorra um acometimento mais específico destas camadas, corroborando para hipótese de que o dano neuronal primário da retina também esteja presente nos pacientes com CCL e que esta doença compartilhe mecanismos fisiopatogênicos semelhantes a DA.

Além da capacidade da TCO em detectar o dano neural, é de fundamental importância determinarmos qual o valor destas medidas na avaliação clínica destes pacientes e se estas medidas obtidas pela TCO se correlacionam com déficit cognitivo. Algumas das abordagens cruciais para o diagnóstico da DA e do CCL baseiam-se em testes neuropsicológicos, sendo o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) o mais amplamente utilizado para avaliar pacientes com queixas cognitivas. (BRUCKI;

NITRINI; CARAMELLI; BERTOLUCCI *et al.*, 2003; MCKHANN; DRACHMAN; FOLSTEIN; KATZMAN *et al.*, 1984) Assim, como a medida do grau de comprometimento cognitivo pode ser dada pelos valores do MEEM, parece razoável que a correlação entre esse teste psicológico e os parâmetros da TCO possa ser uma informação útil para avaliação clínica e monitoramento desses pacientes. Alguns estudos prévios correlacionaram as medidas obtidas pela TCO em pacientes com DA e demonstraram uma correlação significativa entre a TCO e os valores do MEEM.(BAYHAN; ASLAN BAYHAN; CELIKBILEK; TANIK *et al.*, 2015; ISERI; ALTINAŞ; TOKAY; YÜKSEL, 2006; MORENO-RAMOS; BENITO-LEÓN; VILLAREJO; BERMEJO-PAREJA, 2013) Entretanto poucos estudos avaliaram a correlação entre o déficit cognitivo determinado pelo MEEM e as medidas da espessura da CFNRp e macular obtidas pela TCO em pacientes com CCL. Alguns autores sugerem que não há correlação entre as medidas obtidas pela TCO e os valores do MEEM.(GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015; KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011; KIRBAS; TURKYILMAZ; ANLAR; TUFEKCI *et al.*, 2013), enquanto outros sugerem a presença de correlação entre os valores dos testes cognitivos e as medidas de espessura obtidas pela TCO em pacientes com CCL.(LAD; MUKHERJEE; STINNETT; COUSINS *et al.*, 2018; SANTOS; JOHNSON; SINOFF; FESTA *et al.*, 2018)

As discrepâncias entre estes estudos podem ser decorrentes, pelo menos em parte, ao tipo de teste cognitivo utilizado. A maioria dos estudos prévios utilizou o MEEM, que apesar de ser o mais utilizado em pacientes com DA, pode não ser o teste mais indicado em pacientes com doença mais leve, como nos pacientes como CCL. Outros testes para estimar o grau do comprometimento cognitivo, como o como o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)(SMITH; GILDEH; HOLMES, 2007) e

questionários de funcionalidade como o de Pffefer também podem ser utilizados.(LAD; MUKHERJEE; STINNETT; COUSINS *et al.*, 2018; SANFORD, 2017) O MEEM é o teste de rastreio cognitivo mais conhecido e utilizado no mundo.(FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) Avalia orientação espacial e temporal, atenção e cálculo, memória imediata e de evocação, linguagem e habilidades visuoconstrutivas. Apesar de ser muito usado, este teste parece ser menos sensível em detectar alterações cognitivas em pacientes com CCL, pois podem apresentar valores dentro da faixa da normalidade mesmo na presença de declínio cognitivo leve, principalmente se o paciente apresentar alta escolaridade. O MoCA é um teste de rastreio cognitivo que avalia, além das áreas cognitivas avaliadas pelo MEEM, funções executivas, sendo mais sensível na avaliação de pacientes com CCL.(FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975; SMITH; GILDEH; HOLMES, 2007) A desvantagem relativa é que os resultados deste teste sofrem influência da escolaridade, apesar de sua boa capacidade de discriminar os pacientes dos controles. O Pfeffer é um questionário de avaliação de atividades de vida diárias, ou seja, avalia a funcionalidade do paciente, sendo que deve ser aplicado a um acompanhante que conviva com o paciente.(PFEFFER; KUROSAKI; HARRAH; CHANCE *et al.*, 1982) Não é um teste cognitivo, mas avalia indiretamente a cognição visto que para determinadas funções do dia a dia o paciente necessita de atenção, memória, planejamento e funções executivas (por exemplo: fazer transações bancárias, fazer compras, tomar as medicações nos horários etc). Portanto, a avaliação da correlação entre os diferentes testes cognitivos e as medidas obtidas pela TCO são importantes, assim como determinar quais destes testes apresentam melhor ou pior correlação com a perda axonal em pacientes com CCL.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a capacidade dos parâmetros da espessura da CFNRp, espessura macular total e das camadas internas da retina medidos pela TCO-FV em diferenciar pacientes com CCL-A de controles normais pareados por sexo e idade.

2. Verificar a correlação entre os parâmetros da espessura da CFNRp, espessura macular total e das camadas internas da retina medidos pelo TCO-FV e o grau de comprometimento cognitivo, avaliados pelo MEEM, MoCA e Questionário de Atividades Funcionais de Vida Diárias de Pfeffer em pacientes com CCL-A.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CCL e sua relação com a DA

Desde os primeiros estudos sobre a DA (BERCHTOLD; COTMAN, 1998; OHM, 1997; SCHORER, 1985; WERTHEIMER, 1993) sabia-se que o quadro era insidioso e que os primeiros sintomas poderiam iniciar muitos anos antes do início da demência propriamente dita. Quando Petersen (PETERSEN, 1997) usou o termo CCL para definir quadros de comprometimento cognitivo sem alteração significativa de funcionalidade, surgiu a hipótese do CCL como um *continuum* para a DA, principalmente o CCL-A.(FISCHER; JUNGWIRTH; ZEHETMAYER; WEISSGRAM *et al.*, 2007) Essa afirmação não é verdadeira em muitos casos, pois sabe-se que existe CCL para outros tipos de demência e inclusive relacionados com outras alterações clínicas.(SANFORD, 2017) Além disso, há um percentual de reversão do quadro. No Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Cingapura (GAO; GWEE; FENG; NYUNT *et al.*, 2018) entre 473 adultos com CCL residentes na comunidade com idade ≥ 55 anos, com uma média de seis anos de acompanhamento, os autores determinaram a reversão e a progressão do CCL. Um total de 208 participantes reverteu para a cognição normal (44,0%) e 19 progrediram para demência (4,0%).

O termo comprometimento cognitivo sem demência surgiu da observação clínica de uma proporção grande da população idosa que apresenta deficiência cognitiva, mas que não preenche critérios para demência. Esse conceito é mais abrangente que o CCL, porque além de englobá-lo, também inclui indivíduos com desempenho cognitivo abaixo do esperado para a idade e escolaridade, mesmo que não

haja relatos de declínio. (CESAR; YASSUDA; PORTO; BRUCKI *et al.*, 2019; GRAHAM; ROCKWOOD; BEATTIE; EASTWOOD *et al.*, 1997)

Atualmente existe outra situação clínica para descrever quadros ainda mais sutis de comprometimento cognitivo, que seria uma fase ainda mais precoce da DA. O declínio cognitivo subjetivo (DCS) seria um quadro de queixas cognitivas expressadas pelo paciente, mas sem nenhuma evidência clínica, de imagem ou nos testes cognitivos. (STUDART; NITRINI, 2016; TAYLOR; BOULDIN; MCGUIRE, 2018) Uma revisão sistemática publicada recentemente (ALI; SMART; GAWRYLUK, 2018) analisou 36 artigos sobre a relação entre a presença nos testes genéticos de pelo menos um alelo de APOEε4 em indivíduos com DCS e o risco para desenvolver DA, e ainda, a prevalência de APOEε4 em relação a amostras saudáveis e objetivamente debilitadas (ou seja, com CCL ou DA) e os autores não observaram diferenças significativas. Embora houvesse pouca evidência para sugerir que a APOEε4 predispõe os indivíduos ao desenvolvimento de DCS, tanto a APOEε4 quanto o DCS conferiram risco individual e multiplicativo de conversão para comprometimento cognitivo objetivo. Essa situação reforça a hipótese do CCL como um estágio muito inicial da DA.(MITCHELL; SHIRI-FESHKI, 2009; ROBERTS; KNOPMAN; MIELKE; CHA *et al.*, 2014)

Estudo feito nos Estados Unidos com entrevista telefônica em pessoas com ≥45 anos, identificou que 11,2% dos adultos com ≥45 anos referiram DCS, sendo que desses, 50,6% relataram interferência nas AVDs.(TAYLOR; BOULDIN; MCGUIRE, 2018) Nesse mesmo estudo, observaram que 13,8% das pessoas que vivem sozinhas apresentam DCS e 15,2% das pessoas com doenças crônicas também apresentam queixas de DCS.

Em recente revisão sistemática (GILLIS; MIRZAEI; POTASHMAN; IKRAM *et al.*, 2019) feita para determinar a incidência de CCL, observou-se ampla variação,

devido principalmente a diferenças de idade e dos critérios de inclusão. A fim de minimizar esses vieses e definir com mais precisão, os autores agruparam por idade a cada cinco anos e examinaram as causas de heterogeneidade. A revisão englobou estudos feitos nas Américas, Europa e Austrália e subdividiram em CCL-A e CCL-NA sempre que esse dado estivesse presente. A incidência estimada para 1000 pessoas/ano foi de 22,5% na faixa etária de 75 a 79 anos; 40,9% na faixa etária de 80 a 84 anos e 60,1% na faixa etária acima de 85 anos.

A importância de estudarmos esses quadros precoces com alto percentual de evolução para quadros demenciais está na possibilidade de mudar a evolução natural da doença. Chen et al. (CHEN; CHENG; LIN; LEE *et al.*, 2018) em um estudo retrospectivo com 279 pacientes com CCL, 163 (58,4%) foram diagnosticados com DA, 68 (24,4%) com comprometimento cognitivo vascular e 48 (17,2%) com doença por corpos de Lewy. Durante o período de observação, 37,2% dos pacientes com CCL evoluíram para demência.

Segundo a *Alzheimer's Association* (ASSOCIATION, 2016) com estimativa de envelhecimento populacional nas próximas duas décadas, é esperado um aumento de 62% de pessoas com mais de 65 anos e de 84% de pessoas com mais de 85 anos. Segue-se ao aumento da faixa etária da população um crescente aumento nos casos de DA e outras formas de demência, com uma projeção de triplicar os casos de demência até 2050.(GALVIN, 2018)

A DA é a sexta principal causa de morte e a quinta entre pessoas acima de 65 anos.(GROUP, 2017) A idade é um importante fator de risco para todas as causas de demência, sendo que a "demência mista", normalmente associada à doença cerebrovascular, é encontrada em 46% das pessoas clinicamente diagnosticadas com DA. A demência é uma síndrome com múltiplas manifestações e diferenciar a DA de

outras formas de demência é bem mais fácil nos estágios iniciais visto que, com a progressão da doença, todas as demências apresentam manifestações clínicas e nos testes cognitivos semelhantes.(ARVANITAKIS; SHAH; BENNETT, 2019)

3.2 Alterações na retina observadas pela TCO na DA e no CCL

Os estudos pioneiros de Hinton e coautores (HINTON; SADUN; BLANKS; MILLER, 1986) evidenciaram uma depleção nas células ganglionares do nervo óptico e seus axônios em pacientes com DA. Foram os primeiros estudos a lançar luz no comprometimento da retina em pacientes com DA. Sadun e Bassi (SADUN; BASSI, 1990) através de análises morfológicas feitas *pos-mortem*, evidenciaram comprometimento predominantemente de células ganglionares da retina que são as que contribuem com o maior calibre de fibras do nervo óptico.

Em 1991, Huang e colaboradores (HUANG; SWANSON; LIN; SCHUMAN *et al.*, 1991) foram os primeiros a usar um método objetivo de avaliação quantitativa dos axônios do nervo óptico e espessura da retina *in vivo* através da TCO, com a vantagem de ser um exame não invasivo que captura imagens transversais da retina. A TCO consiste de uma fibra óptica acoplada ao biomicroscópio de fenda, no qual uma vídeocâmera acoplada a um feixe por fonte de varredura que captura imagem em tempo real em um monitor de computador. Durante o exame o paciente mantém cada olho constantemente fixado em um alvo interno fornecido pelo equipamento. O exame é rápido e em alguns poucos segundos as imagens são capturadas. O software do aparelho

fornece um algoritmo automatizado que identifica as bordas anterior e posterior da retina.

O exame de TCO tem passado nos últimos anos por constantes avanços e aprimoramentos, desde a tecnologia por domínio do tempo (TCO-DT) passando pela tecnologia espectral de domínio de Fourier (TCO -DF). No presente estudo foi utilizado a tecnologia por fonte de varredura (TCO -FV) ofereceu melhorias significativas em relação à TCO convencional. Devido à luz otimizada de varredura com comprimento de onda de 1.050 nanômetros, esta promove uma melhor penetração do feixe de luz nas camadas mais profundas do olho, o que possibilita a aquisição de imagens com maior resolução da retina externa, coroide e esclera. Além disso, esta luz de varredura também penetra melhor através situações onde temos opacidade de meios como a presença de cataratas, opacidades e hemorragias vítreas. A velocidade de aquisição é muito mais rápida do que a tecnologia antecessora (ao redor de 18.000 a 25.000 A-scans/segundo para o TCO-DF) com a geração de 100.000 A-scans/segundo. Isto promove a geração de imagens com maior resolução e com um menor tempo de aquisição, com resolução axial de até 2µm. Essa tecnologia forneceu também varreduras em B-scan da TCO em alta resolução (até 4096 pixels de resolução) e imagens volumétricas tridimensionais que cobriram até 12x9 mm (512 X 256 scans) de área da retina. O aumento da resolução axial permitiu melhor visibilização das camadas intra-retinianas como fotorreceptores, células ganglionares, plexiforme e nuclear. Como pequenas variações de espessura das camadas retinianas podem ser detectadas com altíssima resolução, a TCO-FV tem o potencial de fornecer informação adicional em relação a TCO-DF na avaliação ultra-estrutural da retina e do disco óptico.

Além disto, este maior comprimento de onda do TCO-FV permite uma maior penetração da luz nos tecidos oculares, gerando imagens de maior definição e maior

resolução do vítreo, da retina, coróide e esclera. O comprimento de onda invisível de 1.050 nm não é detectado pelo olho humano e por isto não chama atenção ou causa desconforto aos pacientes, resultando em uma aquisição mais rápida, com menos artefatos e maior reprodutibilidade. O TCO-FV apresenta também um detector de movimentos oculares (SMARTTrack^{TM}), muito útil para compensar os movimentos oculares involuntários.

Diversos estudos prévios demonstraram que o exame de TCO foi capaz em produzir medidas quantitativas e reprodutíveis da espessura da CFNRp em doenças como glaucoma (BOWD; WEINREB; WILLIAMS; ZANGWILL, 2000; CHEN; ZHANG; BOJIKIAN; WEN *et al.*, 2016; HOOD; SLOBODNICK; RAZA; DE MORAES *et al.*, 2014; LIMA; PRATA; CASTRO; CASTRO *et al.*, 2011; MOURA; RAZA; LAZOW; DE MORAES *et al.*, 2012; RAZA; CHO; DE MORAES; WANG *et al.*, 2011; YANG; TATHAM; WEINREB; MEDEIROS *et al.*, 2015), doenças compressivas do quiasma óptico (MONTEIRO; CUNHA; COSTA-CUNHA; MAIA *et al.*, 2009; MONTEIRO; HOKAZONO; FERNANDES; COSTA-CUNHA *et al.*, 2014), doenças desmielinizantes (FERNANDES; RAZA; NOGUEIRA; WANG *et al.*, 2013; MONTEIRO; FERNANDES; APÓSTOLOS-PEREIRA; CALLEGARO, 2012) e neuropatia óptica isquêmica anterior, sendo portanto uma ferramenta extremamente útil no diagnóstico e seguimento das afecções da via óptica anterior (YANG; ZHANG; YAN; GUI *et al.*, 2013). Portanto, é possível que este exame seja útil também na detecção da perda axonal em pacientes com DA e outras doenças neurodegenerativas.

3.2.1 Espessura da CFNRp em pacientes com DA e CCL

Em estudo de Parisi (PARISI; RESTUCCIA; FATTAPPOSTA; MINA *et al.*, 2001) um grupo de 17 pacientes com DA foi avaliado comparando as análises morfológica do nervo óptico através da TCO e eletrofisiológica pelo eletrorretinograma de padrão reverso (PERG) avaliando a espessura da CFNR *in vivo*; a função das camadas internas da retina e a correlação entre os parâmetros morfológicos e funcionais. Os autores encontraram redução significativa na espessura da CFNR avaliada pela TCO em cada quadrante e na espessura total comparados com os controles. A PERG mostrou um atraso significativo na latência das ondas N35, P50 e N95 e redução nas amplitudes em N35-P50 e em P50-N95. Os valores da espessura total da CFNR se correlacionaram significativamente com as amplitudes de P50 e N95 e com as amplitudes em P50-N95 avaliados pela PERG.

Outros estudos também demonstraram que a maioria dos parâmetros da CFNR estavam reduzidos nos pacientes com DA.(CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016; GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015; ISERI; ALTINAŞ; TOKAY; YÜKSEL, 2006; KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011; KIRBAS; TURKYILMAZ; ANLAR; TUFEKCI *et al.*, 2013; KROMER; SERBECIC; HAUSNER; FROELICH *et al.*, 2014; LU; LI; ZHANG; MING *et al.*, 2010; MARZIANI; POMATI; RAMOLFO; CIGADA *et al.*, 2013; MORENO-RAMOS; BENITO-LEÓN; VILLAREJO; BERMEJO-PAREJA, 2013; MOSCHOS; MARKOPOULOS; CHATZIRALLI; ROUVAS *et al.*, 2012; PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007) Estes estudos evidenciaram uma redução da espessura da CFNR em cada um dos quatro quadrantes da retina, sugerindo uma perda difusa da CFNRp. Lu et al. (LU; LI; ZHANG; MING *et al.*, 2010) usando a

TCO-DT em 44 olhos de pacientes com DA, observaram uma redução global das medidas da espessura da CFNRp, com predomínio nos quadrantes superior e inferior. Kromer el al.(KROMER; SERBECIC; HAUSNER; FROELICH *et al.*, 2014) já com a TCO-DF avaliaram 42 olhos de 22 pacientes com DA e observaram redução significativa no setor nasal superior.

Em revisão sistemática e meta-análise feita em 2015 (THOMSON; YEO; WADDELL; CAMERON *et al.*, 2015), pesquisando estudos que avaliavam a utilidade da TCO nas demências, mas com enfoque na DA e no CCL e incluindo estudos até setembro de 2014, identificou 17 estudos incluindo 702 olhos de pacientes com declínio cognitivo e 790 olhos de controles normais. Todos os estudos evidenciaram redução da média global, quadrantes inferior e temporal da CFNR nos pacientes com DA, independente do aparelho de TCO utilizado. Os autores identificaram cinco estudos incluindo pacientes com CCL, 214 olhos de pacientes com CCL e 421 olhos de controles normais, com redução da média global da espessura da CFNRp nos pacientes com CCL. Desses estudos, quatro estudos (168 olhos de pacientes com CCL e 391 olhos de controles normais) analisaram a CFNRp por quadrante e encontraram redução da espessura em todos os quatro quadrantes ao redor do disco óptico.

3.2.2 Espessura macular total em pacientes com DA e CCL

A camada de CGR e seus axônios contribuem com aproximadamente um terço da espessura total da retina na região macular, por isso, medidas da espessura macular avaliadas pela TCO podem ser usadas para investigar perda neuronal em pacientes com DA e CCL, em especial por haver um comprometimento preferencial desta camada

nestes pacientes. (BLANKS; TORIGOE; HINTON; BLANKS, 1996; ISERI; ALTINAŞ; TOKAY; YÜKSEL, 2006)

O primeiro trabalho a avaliar a espessura e o volume macular de pacientes com DA pela TCO-DT, incluiu 28 olhos de 14 pacientes com DA comparados com 30 olhos de 15 controles pareados por idade e observou afinamento da CFNRp e CFNRm em todos os quadrantes e redução da média global do volume macular. (ISERI; ALTINAŞ; TOKAY; YÜKSEL, 2006) Outro grupo (MOSCHOS; MARKOPOULOS; CHATZIRALLI; ROUVAS *et al.*, 2012) utilizando também a TCO-DT, observou envolvimento preferencial da área macular central. Polo et al.(POLO; GARCIA-MARTIN; BAMBO; PINILLA *et al.*, 2014) utilizando a TCO-DF avaliaram 75 pacientes com DA (75 olhos) e 75 controles normais (75 olhos) e observaram redução de todas as áreas da retina exceto a fóvea. Gao et al.(GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015) também utilizando a TCO-DF, avaliaram um total de 72 indivíduos, 25 com DA, 26 com CCL e 21 controles normais e também observaram redução no volume macular dos pacientes com DA e CCL. O grupo de Salobrar-Garcia (SALOBRAR-GARCIA; HOYAS; LEAL; DE HOZ *et al.*, 2015) avaliou 23 pacientes com DA leve e comparou com 28 controles normais e observou que o volume macular total foi significativamente reduzido nos pacientes com DA leve.

Nosso grupo (CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016) avaliou 45 olhos de 24 pacientes com DA utilizando a TCO-DF e observou redução da espessura macular total em todos os segmentos, exceto inferior externo. Os segmentos internos ao redor da fóvea foram os mais afetados.

3.2.3 Espessura das camadas internas em pacientes com DA e CCL

Com as melhorias ocorridas nos aparelhos de TCO mais recentes, evoluindo de DT para DF, foi possível conseguir imagens tridimensionais de alta qualidade com maior resolução, permitindo detectar e segmentar as estruturas da retina e usar esses dados para construir um mapa macular mais detalhado, com análise segmentada das diferentes camadas da retina.(CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016)

A TCO-DF tem vantagens como maior resolução, menor tempo de execução e melhor desempenho da avaliação ultraestrutural da mácula, não só da espessura macular como das camadas internas da retina. Esta forma de análise pode ser mais adequada, pois determinadas doenças podem acometer preferencialmente diferentes camadas da retina. Por exemplo, as neuropatias ópticas em geral podem promover uma redução da espessura total da retina por acometimento das camadas internas, mais especificamente da camada de células ganglionares e isto já foi demonstrado em diversos estudos prévios envolvendo pacientes com glaucoma (HOOD; SLOBODNICK; RAZA; DE MORAES *et al.*, 2014), papiledema (AFONSO; RAZA; KREUZ; HOKAZONO *et al.*, 2015), neuropatia óptica compressiva (MONTEIRO; HOKAZONO; FERNANDES; COSTA-CUNHA *et al.*, 2014), esclerose múltipla e neuromielite óptica (FERNANDES; RAZA; NOGUEIRA; WANG *et al.*, 2013).

Conforme mencionado anteriormente, o envolvimento preferencial das camadas internas da retina nas doenças neurodegenerativas pode então ser demonstrado através da TCO. Marziani et al.(MARZIANI; POMATI; RAMOLFO; CIGADA *et al.*, 2013) observaram diminuição da espessura da CFNR somada à CGR nos nove setores do mapa ETDRS em pacientes com DA. Outro grupo, utilizando também a TCO-

DF(BAYHAN; ASLAN BAYHAN; CELIKBILEK; TANIK *et al.*, 2015), encontrou espessuras significativamente mais finas na espessura macular média total e na CGR (nos segmentos superior e inferior) nos pacientes com DA em comparação com controles normais. Cheung et al.(CHEUNG; ONG; HILAL; IKRAM *et al.*, 2015) avaliaram 100 pacientes com DA, 41 pacientes com CCL e compararam com 123 controles normais. Houve redução do complexo formado pelas espessuras da CGR somada à CPI em todos os setores da mácula nos pacientes com DA e CCL.

Nós (CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016) também observamos que as espessuras da CGR/CPI e do complexo de CGR (CGR/CPI somada à CFNRm) eram significativamente mais finas nos pacientes com DA. Outros estudos incluindo pacientes com CCL, DA e DA pré-clínica, também observaram redução das camadas internas. Snyder et al.(SNYDER; JOHNSON; LIM; SANTOS *et al.*, 2016) avaliaram pacientes com DA pré-clínica e evidenciaram redução da CPI; Pillai et al.(PILLAI; BERMEL; BONNER-JACKSON; RAE-GRANT *et al.*, 2016) avaliaram pacientes com CCL e DA e observaram redução da CFNRp, macular e CGR somada à CPI; Garcia-Martin et al.(GARCIA-MARTIN; BAMBO; MARQUES; SATUE *et al.*, 2016) observaram que pacientes com DA apresentaram espessura reduzida da CFNR, CGR, CPI e camadas nucleares externas, sendo que, as camadas internas da retina foram mais afetadas em pacientes com longa duração da doença. Ferrari et al.(FERRARI; HUANG; MAGNANI; AMBROSI *et al.*, 2017) avaliaram pacientes com CCL e DA pré-clínica e observaram redução da CFNRp e da CGR somada à CPI; enquanto que Lad et al.(LAD; MUKHERJEE; STINNETT; COUSINS *et al.*, 2018) avaliaram pacientes com CCL e DA e observaram redução da CFNR e CPI na região macular. Como podemos observar, os estudos apontam para um comprometimento preferencialmente das camadas internas da retina.

Em trabalho recente den Haan e colaboradores (DEN HAAN; CSINSCIK; PARKER; PATERSON *et al.*, 2019) não encontraram relação entre a espessura das camadas retinianas em discriminar pacientes com DA e controles normais. Os autores avaliaram a espessura da retina de 57 pacientes com DA confirmada por exame da proteína β amilóide e 85 controles normais, através da TCO de domínio espectral. Os autores alegam que alguns vieses confundidores nos estudos feitos até o momento, como os critérios de seleção, presença de doenças oculares como glaucoma, retinopatia diabética e degeneração macular, que assim como a DA, são mais prevalentes com o aumento da idade. Sugerindo que poderia ocorrer uma superestimação dos resultados encontrados.

Entretanto, estas conclusões devem ser vistas com cautela. Diversos autores, assim como nós, (ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014; BAMBO; GARCIA-MARTIN; OTIN; PINILLA *et al.*, 2015; BAYHAN; ASLAN BAYHAN; CELIKBILEK; TANIK *et al.*, 2015; BERISHA; FEKE; TREMPE; MCMEEL *et al.*, 2007; BULUT; YAMAN; EROL; KURTULUŞ *et al.*, 2016; CHEUNG; ONG; HILAL; IKRAM *et al.*, 2015; CHOI; PARK; KIM, 2016; CUNHA; PROENÇA; DIAS-SANTOS; ALMEIDA *et al.*, 2017; CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016; ERASLAN; ÇERMAN; ÇEKIÇ; BALCI *et al.*, 2015; FERRARI; HUANG; MAGNANI; AMBROSI *et al.*, 2017; GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015; GARCIA-MARTIN; BAMBO; MARQUES; SATUE *et al.*, 2016; GHARBIYA; TREBBASTONI; PARISI; MANGANIELLO *et al.*, 2014; GOLZAN; GOOZEE; GEORGEVSKY; AVOLIO *et al.*, 2017; GÜNEŞ; DEMIRCI; TÖK; TÖK, 2015; ISERI; ALTINAŞ; TOKAY; YÜKSEL, 2006; KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011; KIRBAS; TURKYILMAZ; ANLAR; TUFEKCI *et al.*, 2013; KNOLL; SIMONETT; VOLPE; FARSIU *et al.*, 2016; KROMER; SERBECIC;

HAUSNER; FROELICH *et al.*, 2014; KWON; YANG; HAN; KIM, 2017; LARROSA; GARCIA-MARTIN; BAMBO; PINILLA *et al.*, 2014; LIU; ZHANG; LI; ZHANG *et al.*, 2015; LIU; ONG; HILAL; LOKE *et al.*, 2016; LU; LI; ZHANG; MING *et al.*, 2010; MARZIANI; POMATI; RAMOLFO; CIGADA *et al.*, 2013; MORENO-RAMOS; BENITO-LEÓN; VILLAREJO; BERMEJO-PAREJA, 2013; MOSCHOS; MARKOPOULOS; CHATZIRALLI; ROUVAS *et al.*, 2012; OKTEM; DERLE; KIBAROGLU; OKTEM *et al.*, 2015; PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007; PARISI; RESTUCCIA; FATTAPPOSTA; MINA *et al.*, 2001; PILLAI; BERMEL; BONNER-JACKSON; RAE-GRANT *et al.*, 2016; POLO; GARCIA-MARTIN; BAMBO; PINILLA *et al.*, 2014; POLO; RODRIGO; GARCIA-MARTIN; OTIN *et al.*, 2017; SALOBRAR-GARCIA; HOYAS; LEAL; DE HOZ *et al.*, 2015; SANTOS; JOHNSON; SINOFF; FESTA *et al.*, 2018; TREBBASTONI; MARCELLI; MALLONE; D'ANTONIO *et al.*, 2017) demonstraram inúmeras evidências que a espessura da CFNRp assim como as medidas da espessura da mácula e da CGR são acometidas em pacientes com DA, quando comparados aos controles pareados por sexo e idade, e por isso mesmo, não podendo ser atribuídos apenas pela idade. No nosso estudo de 2016 (CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016) fomos extremamente criteriosos em incluir pacientes que não tivessem sinais de glaucoma, degeneração macular, ou outras doenças, oculares ou sistêmicas, que pudessem levar a uma redução dos valores de espessura da retina e do disco óptico nos pacientes com DA. Da mesma forma, estudos histopatológicos (KORONYO; BIGGS; BARRON; BOYER *et al.*, 2017; SADUN; BASSI, 1990) demonstrarem a redução do número de axônios e das células ganglionares da retina, revelaram a presença de proteína β amiloide na retina, reforçando que além da possibilidade de degeneração retrógrada por comprometimento do sistema nervoso central que poderia levar a um acometimento

secundário das CGR e seus axônios, haja a possibilidade de lesão direta relacionada a presença de proteína β amiloide na retina de pacientes com DA.

O estudo de López-de-Eguileta (LÓPEZ-DE-EGUILETA; LAGE; LÓPEZ-GARCÍA; POZUETA *et al.*, 2019) esclarece algumas dúvidas com relação aos critérios de seleção, pois todos os pacientes com CCL incluídos no estudo apresentavam PET amilóide positivo. Foi feita uma comparação de 12 olhos de pacientes com DA e 51 olhos de pacientes com CCL, pareados por sexo e idade com 63 olhos de controles normais usando a TCO e neste estudo observou-se um afinamento da média da espessura da CFNRp e dos quadrantes temporal e temporal inferior (P=0,005; P=0,050; P=0,018 respectivamente) no grupo com CCL em comparação ao grupo controle. A análise em conjunto dos pacientes com CCL e DA comparada aos controles, aumentou a significância dos testes em diferenciar os grupos (média da espessura da CFNRp P=0,004; temporal P=0,028; temporal inferior P=0,004). A CGR apresentou afinamento no grupo com CCL no setor temporal (P=0,015) e no grupo com DA no setor superior (P=0,050) em comparação com o grupo controle. A comparação entre os doentes (CCL e DA) e os controles, observou-se afinamento da CGR em todos os setores (P<0,014). O comprometimento da CGR foi maior no grupo com DA que no grupo com CCL. Os autores sugerem que o afinamento macular e o comprometimento do nervo óptico tenham relação com a duração da doença e que o dano ocular possa começar na CGR, devido à deposição de proteína β amiloide na retina.

Na revisão sistemática e meta-análise feita em 2019(CHAN; SUN; TANG; CHEN *et al.*, 2019), avaliando as medidas da TCO-DF na DA, foram incluídos estudos publicados antes de 31/12/2017, associando DA e CCL e as medidas da TCO-DF (CGR, CPI, CFNRp, volume e espessura macular e espessura coroidal). Trinta estudos foram elegíveis, incluindo o do nosso grupo(CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA;

COSTA *et al.*, 2016), envolvendo 1257 pacientes com DA, 305 pacientes com CCL e 1460 controles. Os autores concluíram que houve associação entre as medidas da retina avaliadas pela TCO-DF e DA, destacando o potencial da TCO-DF como biomarcador para DA.

Apesar das controvérsias existentes sobre as alterações estruturais na retina de pacientes com CCL, muitos estudos vêm confirmando alterações significativas nesses pacientes. Tao e colaboradores (TAO; LU; DING; FU *et al.*, 2019) avaliaram 73 pacientes com DA, 51 pacientes com CCL e 67 controles normais usando a TCO de domínio espectral, além de realizar avaliação cognitiva e avaliação de imagem por IRM. Eles observaram que a espessura das camadas CFNRp e CGR estavam significativamente diminuídas tanto nos pacientes com DA quanto nos pacientes com CCL em comparação aos controles. As camadas internas e externas da retina na mácula eram diferentemente afetadas na DA e no CCL. As camadas internas da retina na região macular nos pacientes com CCL exibiam diminuição significativa da espessura comparada aos controles normais. Associação forte foi encontrada entre a espessura da camada CFNRp, espessura perifoveal total e as medidas do volume cerebral pela IRM. Os autores encontraram melhor correlação entre a espessura da retina perifoveal interna com o volume do córtex hipocampal e entorrinal. E propuseram que as medidas da espessura retiniana fossem consideradas um novo biomarcador “N” no conceito de Jack (JACK; BENNETT; BLENNOW; CARRILLO *et al.*, 2018) “A/T/N”, na qual reflete a neurodegeneração ou injúria neuronal. Esse conceito foi criado pelo grupo de pesquisa do *National Institute on Aging and Alzheimer’s Association* (NIA-AA) para unificar as diretrizes estabelecidas em 2011 de diagnóstico de DA pré-clínica, CCL e demência da DA, na qual não baseia o diagnóstico nas consequências clínicas (sinais e sintomas), mudando o construto de sindrômico para um construto biológico. Sendo assim, enfoca o

diagnóstico de DA com biomarcadores que são agrupados em três grupos: deposição β amiloide, tau patológica e neurodegeneração (A/T/N). Este sistema de classificação agrupa diferentes biomarcadores (imagem e biofluidos) pelo processo patológico medido. O sistema "A/T/N" é flexível, pois novos biomarcadores podem ser adicionados aos três grupos existentes, bem como novos grupos de biomarcadores podem ser adicionados futuramente.(JACK; BENNETT; BLENNOW; CARRILLO *et al.*, 2018)

A revista da *Alzheimer's Association* (ALBER; GOLDFARB; THOMPSON; ARTHUR *et al.*, 2020) publicou uma recente e ampla revisão sobre o papel e a importância do desenvolvimento de biomarcadores na retina para detectar estágios pré-clínicos do CCL e da DA. Os autores pontuaram os principais achados dos estudos feitos até o momento, abrangendo as alterações estruturais, proteinopatias (β amilóide e tau) e alterações vasculares. Foi dado enfoque nos estudos que examinaram os estágios iniciais da patogênese da doença. A grande maioria dos estudos foram estudos transversais comparando pacientes com DA com controles normais, sendo encontrados poucos estudos longitudinais. Em relação às alterações estruturais encontradas pela TCO nas camadas internas da retina, os estudos sugerem que há afinamento progressivo da CFNR com a progressão da doença. Vários estudos evidenciaram redução da CFRNm, porém houve inconsistência entre os estudos sobre a identificação do local específico. Muitos estudos em pacientes com DA evidenciaram maior redução da espessura da CFNRp (DEN HAAN; VERBRAAK; VISSER; BOUWMAN, 2017) nos quadrantes superior e inferior, que são os quadrantes que contém as maiores concentrações de feixes axonais da CFNR, correndo em direção à cabeça do nervo óptico, sugerindo que alterações degenerativas precoces poderiam ser notadas primeiramente nesses quadrantes. Observaram também que o afinamento mais

proeminente do quadrante superior da CFNRm corresponde clinicamente a observações relatadas de perda do campo visual inferior em pacientes com DA. E, concluíram que, como biomarcador, as medidas do complexo de células ganglionares têm uma desempenho diagnóstico melhor do que a medida da CFNRm isoladamente, tanto no CCL quanto na DA.(CHAN; SUN; TANG; CHEN *et al.*, 2019)

3.2.4 Correlação dos parâmetros da TCO (CFNR, mácula e camada interna) com os testes cognitivos

A abordagem inicial para avaliação de quadros com declínio cognitivo envolve a aplicação de testes neuropsicológicos de rastreio cognitivo. O MEEM é um dos mais usados e conhecidos no mundo inteiro e o MoCA, assim como o MEEM, é um teste de rastreio cognitivo, porém mais sensível para CCL e DA pré-clínica. A gravidade do comprometimento cognitivo pode ser medida pela pontuação desses testes. Outra forma indireta de avaliar a cognição é através da funcionalidade do paciente nas AVD's, questionada aos familiares que convivam com o paciente.

A correlação entre as pontuações nos testes cognitivos e os parâmetros da TCO podem ser informações úteis para a avaliação e monitoramento clínico desses pacientes.

Esse assunto ainda controverso, visto que alguns autores avaliaram a correlação entre os escores do MEEM e da TCO e não encontraram relação.(DEN HAAN; VERBRAAK; VISSER; BOUWMAN, 2017; GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015; KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011; KIRBAS; TURKYILMAZ; ANLAR; TUFEKCI *et al.*, 2013)

Apesar disso, vários outros estudos encontraram correlação entre os parâmetros da avaliação cognitiva e os parâmetros da TCO. Iseri et al.(ISERI; ALTINAŞ; TOKAY; YÜKSEL, 2006) correlacionou significativamente o volume macular total com os escores do MEEM. Moreno-Ramos et al.(MORENO-RAMOS; BENITO-LEÓN; VILLAREJO; BERMEJO-PAREJA, 2013) observou que a espessura da CFNR correlacionou com os escores do MEEM e da *Mattis Dementia Rating Scale* em pacientes com DA. Ascaso et al.(ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014) mostrou associação significativa entre a espessura da CFNR nos quadrantes superior e inferior e os escores do MEEM. Bayhan et al.(BAYHAN; ASLAN BAYHAN; CELIKBILEK; TANIK *et al.*, 2015) encontrou correlação significativa com os parâmetros do complexo de células ganglionares e os escores do MEEM em pacientes com DA. Oktem et al.(OKTEM; DERLE; KIBAROGLU; OKTEM *et al.*, 2015) demonstrou correlação significativa entre os escores do MEEM e parâmetros da CFNR.

Nosso estudo(CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016) evidenciou que a perda neuronal, especialmente nos parâmetros maculares, correlacionou bem com o declínio cognitivo na DA. Houve correlação significativa entre as pontuações no MEEM e vários parâmetros da TCO-DF. Para os parâmetros da CFNRp foi encontrada correlação significativa para a média da espessura e quadrantes superior e inferior. Para a espessura macular, todos os parâmetros (exceto superior e inferior externos) mostraram correlação significativa com os escores do MEEM. As correlações mais significativas foram as dos quatro segmentos maculares internos (superior, inferior, nasal e temporal) e CGR++ (complexo de CGR).

Esses achados estão de acordo com o encontrado na literatura, inclusive em estudos histológicos *pos-mortem* (BLANKS; SCHMIDT; TORIGOE; PORRELLO *et*

al., 1996), portanto a TCO principalmente com os aparelhos de alta definição, demonstra ser uma ferramenta de diagnóstico promissora em pacientes com DA e CCL.

3.3 Avaliação Cognitiva na DA e no CCL

Os elementos essenciais para uma avaliação cognitiva incluem a avaliação de diversos domínios cognitivos, a funcionalidade do paciente e o comportamento.(GALVIN, 2018) A atenção, a memória, a linguagem, as praxias e as funções executivas são habilidades importantes para se avaliar quando consideramos a possibilidade de declínio cognitivo.

Existe um grande número de testes de triagem cognitiva breve, como MEEM (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975), *Mini Cognitive Assessment Instrument* (Mini-Cog) (BORSON; SCANLAN; BRUSH; VITALIANO *et al.*, 2000), e MoCA.(NASREDDINE; PHILLIPS; BÉDIRIAN; CHARBONNEAU *et al.*, 2005),(SMITH; GILDEH; HOLMES, 2007) Cada um destes testes tem limitações, mas podem proporcionar uma visão global da cognição do paciente de forma rápida.

O MEEM, apesar de ser um dos testes de triagem mais usados em todo o mundo, muitas vezes não detecta estágios iniciais de declínio cognitivo, principalmente em indivíduos de escolaridade mais alta.(CESAR; YASSUDA; PORTO; BRUCKI *et al.*, 2019; KOCHHANN; VARELA; LISBOA; CHAVES, 2010; LEE; CHO; MIN; LEE *et al.*, 2018; LI; JIA; ZHOU; JIN *et al.*, 2018; NASREDDINE; PHILLIPS; BÉDIRIAN; CHARBONNEAU *et al.*, 2005) Entre as limitações do teste está a distribuição dos quesitos avaliados, dando uma ênfase grande na orientação (dez de 30 pontos) e perdendo no quesito memória (três de 30 pontos). Avalia ainda atenção e cálculo, linguagem e habilidades visuoconstrutivas. A pontuação varia muito com os vários

estudos feitos e o escore é escalonado pela escolaridade. No estudo de adaptação do MEEM para o Brasil, Bertolucci (BERTOLUCCI; BRUCKI; CAMPACCI; JULIANO, 1994) sugeriu pontos de corte de 13 pontos para analfabetos, 18 pontos para baixa e média e 26 pontos para alta escolaridade. Estudos mais recentes ajustaram os pontos de corte e atualmente os pontos de corte do estudo de Brucki (BRUCKI; NITRINI; CARAMELLI; BERTOLUCCI *et al.*, 2003), são os mais comumente utilizados. Os valores de corte são: 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para escolaridade de um a quatro anos; 26,5 pontos para escolaridade de cinco a oito anos; 28 pontos para escolaridade de nove a onze anos e 29 pontos para escolaridade acima de 11 anos. E mais recentemente, o trabalho de Kochhann (KOCHHANN; VARELA; LISBOA; CHAVES, 2010) ajustou os pontos de corte para a população brasileira, sugerindo pontos de corte de 21 pontos para analfabetos (sensibilidade 93% e especificidade de 82%); 22 pontos para baixa escolaridade (sensibilidade de 87% e especificidade de 82%); 23 pontos para ensino médio (sensibilidade de 86% e especificidade de 87%) e 24 pontos para alta escolaridade (sensibilidade de 81% e especificidade de 87%).

O Mini-Cog, combina o aprendizado de três itens, o teste do desenho do relógio usado como distrator e logo depois, a recordação dos três itens. É um teste muito rápido, aproximadamente três minutos, é de fácil aplicação e interpretação, podendo ser usado após breve treinamento tanto na atenção primária quanto em ambulatório específico, porém avalia poucos domínios. O escore é: três palavras recordadas – negativo para déficit cognitivo; uma ou duas palavras recordadas e teste do relógio normal – negativo para déficit cognitivo; uma ou duas palavras recordadas e teste do relógio anormal – positivo para déficit cognitivo; nenhuma palavra recordada – positivo para déficit cognitivo. Além de ser um teste bem compacto, não mostrou ser uma boa ferramenta para avaliar déficit cognitivo em idosos com baixa escolaridade, conforme os dados de

estudo feito em uma unidade ambulatorial do Hospital da Universidade do Rio de Janeiro.(RIBEIRO FILHO; LOURENÇO, 2009) Em uma revisão recente (CHAN; FAGE; BURTON; SMAILAGIC *et al.*, 2019) os autores identificaram poucos estudos criteriosos e com muitos vieses de seleção dos participantes.

O MoCA é um teste com 12 itens somando um total de 30 pontos, com duração de aproximadamente dez a 15 minutos e foi originalmente desenvolvido para detectar CCL. Acrescenta avaliação de funções executivas que comumente não são avaliadas por outros testes de triagem. É um teste mais complexo para aplicar e pontuar e sofre mais interferência da escolaridade, necessitando acréscimo de um ponto quando paciente tem menos de 12 anos de escolaridade, para ajuste do escore e o ponto de corte é 26 pontos. Recentemente alguns estudos propuseram pontos de corte mais baixos como observado no artigo de revisão de Jongsiriyanyong e Limpawattana (JONGSIRIYANYONG; LIMPAWATTANA, 2018), sugerindo ponto de corte de 24/25 pontos. Estudos brasileiros, como o de Apolinário e colaboradores (APOLINARIO; DOS SANTOS; SASSAKI; PEGORARO *et al.*, 2018), fornecem normas corrigidas pela idade e escolaridade para os escores do MoCA no Brasil. Os autores avaliaram 597 brasileiros cognitivamente saudáveis, com idades entre 50 e 90 anos. De acordo com os pontos de corte propostos originalmente (≤25 pontos) 87% da amostra avaliada seria considerada comprometida. Sendo assim, sugerem ajustar os pontos de corte para a escolarização em populações com formação educacional heterogênea. Em outro estudo brasileiro(CESAR; YASSUDA; PORTO; BRUCKI *et al.*, 2019), avaliando população de idosos com faixa educacional mais baixa e incluindo analfabetos, os autores dividiram a amostra em três grupos: grupo cognitivamente normal, grupo com demência e um grupo como tendo comprometimento cognitivo sem demência. Os escores variaram bastante de acordo com a idade e escolaridade e os autores definiram que, para

a população do estudo, o melhor ponto de corte para diferenciar o grupo cognitivamente normal do grupo com demência foi 15 pontos (sensibilidade de 90% e especificidade de 77%) e do grupo cognitivamente normal para comprometimento cognitivo sem demência, a nota de corte foi 19 pontos (sensibilidade de 84% e especificidade de 77%).(CESAR; YASSUDA; PORTO; BRUCKI *et al.*, 2019)

A avaliação da funcionalidade do paciente é de suma importância, pois é o que define se o paciente apresenta ou não quadro demencial. Conceitualmente o CCL não apresenta alteração significativa da funcionalidade e na demência há a perda da autonomia. Existem vários questionários estruturados para a avaliação da funcionalidade, e em nosso meio o Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (PFEFFER; KUROSAKI; HARRAH; CHANCE *et al.*, 1982) é um dos mais utilizados. A pontuação varia de zero ponto (nenhum comprometimento) até 30 pontos (totalmente dependente) e o ponto de corte $\leq$ 5 pontos é considerado sem prejuízo funcional significativo. Apesar de no CCL não haver perda da autonomia, a abordagem da funcionalidade do paciente é feita com o familiar ou acompanhante que conviva com o paciente, justamente para se ter uma visão mais ampla e detectar alterações sutis não percebidas pelo paciente.

A abordagem do desempenho cognitivo pode necessitar de avaliação neuropsicológica mais ampla feita por psicólogos, incluindo avaliação mais detalhada de cada domínio cognitivo com utilização de testes específicos. Na prática clínica, os testes de rastreio cognitivo desempenham papel importante na triagem e direcionamento clínico dos pacientes.

A correlação das alterações observadas na retina de pacientes com DA e mais recentemente dos pacientes com CCL, através da TCO e a intensidade do déficit cognitivo avaliada por testes de rastreio, têm demonstrado uma relação

importante.(BAYHAN; ASLAN BAYHAN; CELIKBILEK; TANIK *et al.*, 2015; CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016; GARCIA-MARTIN; BAMBO; MARQUES; SATUE *et al.*, 2016; ISERI; ALTINAŞ; TOKAY; YÜKSEL, 2006; MORENO-RAMOS; BENITO-LEÓN; VILLAREJO; BERMEJO-PAREJA, 2013; SANTOS; JOHNSON; SINOFF; FESTA *et al.*, 2018)

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo observacional, transversal e descritivo no qual foram incluídos olhos de pacientes com CCL-A e controles normais pareados por sexo e idade. O estudo obteve aprovação do comitê de ética do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, parecer nº 1.950.667 e pelo comitê de ética de projetos de pesquisa (CAPPesq) da diretoria clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2 Participantes

4.2.1 Pacientes

Os pacientes participantes deste estudo foram selecionados no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Todos os pacientes foram avaliados previamente e referenciados por um neurologista com diagnóstico de CCL-A, feito através de anamnese e triagem cognitiva, exame neurológico e imagem. Os pacientes foram informados do estudo e consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes.

O exame neurológico prévio incluiu: exame físico completo, avaliação neurológica e avaliação cognitiva. Esta última foi realizada pelos testes de rastreio cognitivo MEEM e MoCA (Figura 1 A e B). (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975; SMITH; GILDEH; HOLMES, 2007) Pela influência do nível de escolaridade com o resultado do teste, não foram incluídos pacientes analfabetos ou com menos de quatro anos de escolaridade (ver critérios de inclusão e exclusão). Para avaliação da

funcionalidade foi utilizado um Questionário de Atividades Funcionais de Vida Diárias (PFEFFER; KUROSAKI; HARRAH; CHANCE *et al.*, 1982), aplicado ao acompanhante. (Figura 2)

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a exame oftalmológico, incluindo medida da acuidade visual corrigida (tabela de Snellen), exame refracional, pesquisa das reações pupilares, exame ocular externo, exame de motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia do segmento anterior, medida da pressão intraocular utilizando o tonômetro de aplanação de Goldmann e exame fundoscópico.

Critérios de inclusão

Os pacientes do estudo obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

1. Pacientes apresentaram exame de TC ou RNM de encéfalo prévios que afastaram outras possíveis condições causadoras de disfunção cognitiva (realizadas dentro de um período de até 12 meses do momento da inclusão no estudo).
2. Idade entre 55 e 85 anos;
3. Acuidade visual corrigida do olho estudado igual a 20/20; com erros refracionais menores que cinco dioptrias esféricas e três dioptrias cilíndricas;
4. Pressão intra-ocular < 22 mmHg e ausência de história prévia de elevação da pressão intra-ocular;
5. Boa colaboração para realização do exame de TCO;

Critérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram pelo menos uma das condições abaixo:

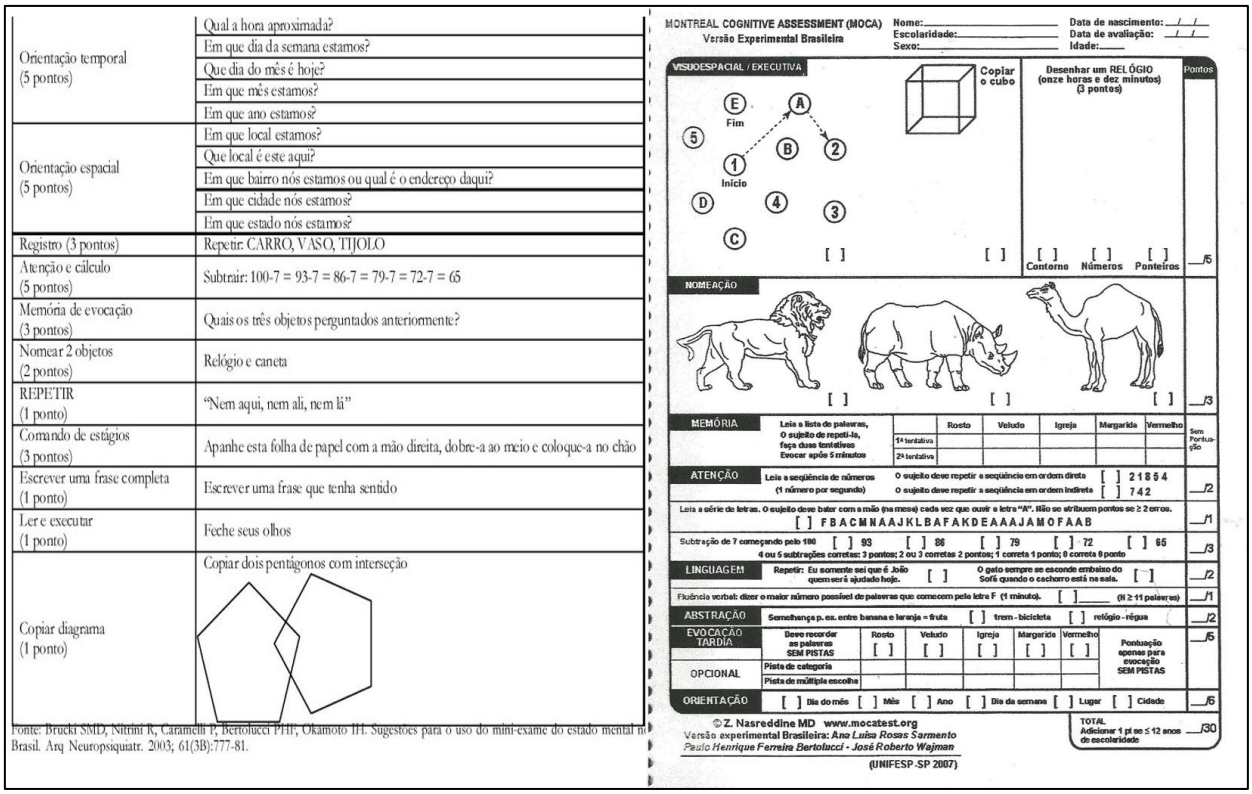
1. Incapacidade ou pobre colaboração para realização do exame de TCO;
2. Evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada (conforme exames do item Critérios de Inclusão);
3. História prévia de infarto agudo do miocárdio, AVC e insuficiência renal;
4. Insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca grave;
5. Pacientes analfabetos ou com menos de quatro anos de escolaridade;
6. Sinais oftalmoscópicos de retinopatia diabética, oclusões vasculares, degeneração macular forma seca ou úmida ou outras retinopatias;
7. Sinais oftalmoscópicos de neuropatia óptica glaucomatosa, como assimetria de escavação maior do que 0,2, relação escavação/disco maior que 0,6, notch do disco;
8. Opacidades dos meios ópticos que interfiram com a qualidade do exame e aquisição do TCO;
9. Cirurgias oftalmológicas prévias, exceto cirurgia de catarata não complicada, realizada há mais de seis meses.

4.2.2 Controles

Para formação do grupo controle, foram recrutados indivíduos normais entre os pacientes do ambulatório, acompanhantes de pacientes e funcionários do Hospital de Olhos Juiz de Fora. Todos os indivíduos do grupo controle foram submetidos ao exame oftalmológico de forma similar ao realizado no grupo de pacientes. Os critérios de inclusão foram:

1. Indivíduo apresentando idade pareada com o respectivo paciente do grupo em estudo com um desvio de mais ou menos cinco anos;
2. Acuidade visual corrigida de 20/20 e refração dentro de cinco dioptrias esféricas e três dioptrias cilíndricas;
3. Pressão intra-ocular < 22 mmHg;
4. Aspecto normal do nervo óptico (ausência de escavação glaucomatosa e defeitos da CFNR) e da mácula (ausência de edema ou irregularidades da superfície retiniana) a oftalmoscopia;
5. Ausência de doença ocular prévia (exceto cirurgia de catarata não complicada com mais de seis meses).
6. Ausência de doenças diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, AVC, hipertensão arterial sistêmica grave ou descompensada, insuficiência renal ou outras doenças sistêmicas, exceto hipertensão arterial sistêmica leve compensada e sem lesão de órgãos-alvo;
7. Bom estado de saúde geral;
8. Boa colaboração para realização do exame de TCO;

Para realização do TCO foi necessário dilatação pupilar com colírio de tropicamida1%.



Orientação temporal (5 pontos)	Qual a hora aproximada?
	Em que dia da semana estamos?
	Que dia do mês é hoje?
	Em que mês estamos?
	Em que ano estamos?
Orientação espacial (5 pontos)	Em que local estamos?
	Que local é este aqui?
	Em que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?
	Em que cidade nós estamos?
	Em que estado nós estamos?
Registro (3 pontos)	Repetir: CARRO, VASO, TIJOLO
Atenção e cálculo (5 pontos)	Subtrair: 100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65
Memória de evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?
Nomear 2 objetos (2 pontos)	Relógio e caneta
REPETIR (1 ponto)	"Nem aqui, nem ali, nem lá"
Comando de estágios (3 pontos)	Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão
Escrever uma frase completa (1 ponto)	Escrever uma frase que tenha sentido
Ler e executar (1 ponto)	Feche seus olhos
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção

Fonte: Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental n Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3B):777-81.

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: Escolaridade: Sexo:
Data de nascimento: __/__/__ Data de avaliação: __/__/__ Idade:

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA — Copiar o cubo — Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos) — Pontos

Fim, Início — [ ] [ ] — [ ] Contorno [ ] Números [ ] Ponteiros — /5

NOMEAÇÃO — [ ] [ ] [ ] — /3

MEMÓRIA — Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos — Rosto, Veludo, Igreja, Margarida, Vermelho — 1ª tentativa, 2ª tentativa — Sem Pontuação

ATENÇÃO — Leia a seqüência de números (1 número por segundo) — O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [ ] 2 1 8 5 4; O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [ ] 7 4 2 — /2

Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B — /1

Subtração de 7 começando pelo 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 — 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto — /3

LINGUAGEM — Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [ ] — O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. [ ] — /2

Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [ ]____ (N ≥ 11 palavras) — /1

ABSTRAÇÃO — Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [ ] trem - bicicleta [ ] relógio - régua — /2

EVOCAÇÃO TARDIA — Deve recordar as palavras SEM PISTAS — Rosto [ ], Veludo [ ], Igreja [ ], Margarida [ ], Vermelho [ ] — Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS — /5

OPCIONAL — Pista de categoria; Pista de múltipla escolha

ORIENTAÇÃO — [ ] Dia do mês [ ] Mês [ ] Ano [ ] Dia da semana [ ] Lugar [ ] Cidade — /6

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
Versão experimental Brasileira: *Ana Luisa Rosas Sarmento, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman*
(UNIFESP -SP 2007)

TOTAL — Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade — /30

A B

Figura 1- Representação dos testes de rastreio cognitivo utilizados: A) Mini Exame do Estado Mental; B) *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)

Questionário de Avaliação das Atividades de Vida Diária Instrumentais (segundo PEFFER,1982)				
0. Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora 1. Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldade 2. Necessita de ajuda 3. Não é capaz				
	0	1	2	3
1) Ele(a) manuseia seu próprio dinheiro?				
2) Ele(a) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho?				
3) Ele(a) é capaz de esquentar água para o café e apagar o fogo?				
4) Ele(a) é capaz de preparar uma comida?				
5) Ele(a) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?				
6) Ele(a) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou de televisão, um jornal ou uma revista?				
7) Ele(a) é capaz de lembrar de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?				
8) Ele(a) é capaz de manusear seus próprios remédios?				
9) Ele(a) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?				
10) Ele(a) pode ser deixado sozinho(a) de forma segura? 0. Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1. Sim, mas com precauções, ou nunca ficou e agora teria dificuldades 2. Sim, por períodos curtos 3. Não poderia				
Total de pontos: (Máximo=30 pontos)				
Escore: até 5 pontos é considerado normal. Acima de 5 pontos considera-se comprometimento das atividades de vida diárias.				

Figura 2- Representação do Questionário de Atividades Funcionais (Pfeffer)

4.3 Tomografia de Coerência Óptica

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos ao exame de TCO-FV, do inglês *Swept Source*, (DRI OCT Triton® Topcon Corp., Tokyo, Japan). A aquisição das imagens obtidas da região macular e da CFNR foram realizadas durante uma mesma sessão em olhos com midríase medicamentosa em ambiente escuro.

A fixação interna disponível no aparelho foi utilizada para aumentar o grau de colaboração do paciente e permitir imagens de melhor qualidade. O aparelho utilizou um sistema de detecção de imagens por fonte de varredura para geração de imagens de mais alta definição a uma velocidade de varredura muito superior. Imagens seccionais da retina com uma resolução até cinco vezes maior que a da TCO por domínio do tempo (TCO-DT, Stratus OCT™) foram assim adquiridas. Esse aumento da resolução e da velocidade de varredura permitiu uma captura de imagens da alta definição do tecido retiniano enquanto minimizou a geração de artefatos pela movimentação ocular. Assim, foi possível obter-se imagens segmentares da CFNRp e da região macular para cada captura da TCO e com essa informação o computador construiu um mapa detalhado da espessura da CFNRp e da região macular.

Foi utilizado o protocolo 3D que captura imagens de alta resolução do disco óptico e mácula, numa sequência padrão que cobre 7x7 mm de área na região macular e 6x6 mm na região do disco óptico, ambos com uma densidade de varredura de 512 x 256 em aproximadamente 2 segundos (100.000 A-scans/seg). O examinador revisou as imagens de acordo com sua qualidade objetiva e subjetiva. O índice de qualidade de imagem deve ser igual ou maior que 60 (sem unidade) conforme recomendado pelo fabricante. As imagens tridimensionais foram utilizadas na verificação da qualidade de geração e mapeamento das imagens. Foram avaliados aspectos como: ausência de

movimentos oculares abruptos causando artefatos na imagem, nível de sinal consistente no momento da aquisição de imagem, ausência de linhas negras devido ao ato de piscar que comprometem a qualidade da imagem.

Diferentes tipos de mapa de análise foram utilizados para as imagens do disco óptico e mácula. Os parâmetros da medida da espessura da CFNRp, da espessura total da mácula e das camadas internas da retina foram automaticamente calculados pelo software do aparelho (Figura 3).

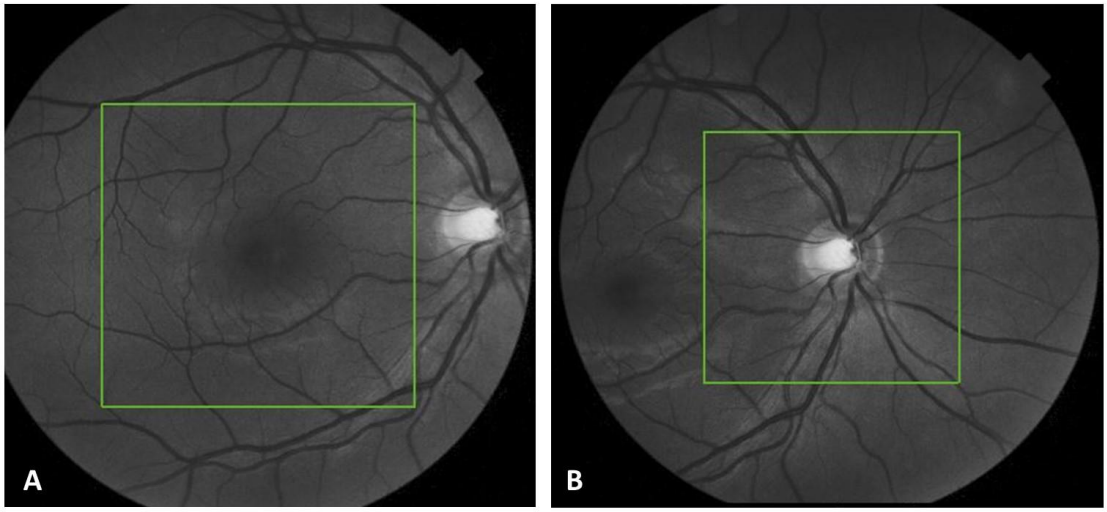


Figura 3- Representação da área demarcada e escaneada de 7x7 mm na mácula (figura A) e a de 6x6 mm ao redor do disco óptico (figura B) pela TCO.

4.3.1 Avaliação da Espessura da CFNR pela TCO

Foi realizado o escaneamento de uma área de 6x6 mm e um protocolo de análise foi selecionado. Para análise da CFNRp, foi escolhido o protocolo 3 D *Optic Disc Report*, que consiste em um círculo de 3,4 mm de diâmetro ao redor do disco óptico dividido em quatro regiões (temporal, superior, inferior e nasal). A espessura da CFNRp avaliada neste estudo foi a espessura do quadrante superior (41º - 120º), espessura do quadrante inferior (231º - 310º), quadrante nasal (81º - 270º) e quadrante temporal (310º

- 41º). Os parâmetros da medida da espessura da CFNRp foram automaticamente calculados por um *software* preexistente no aparelho (Figura 4 A e C), considerando-se representado o olho direito.

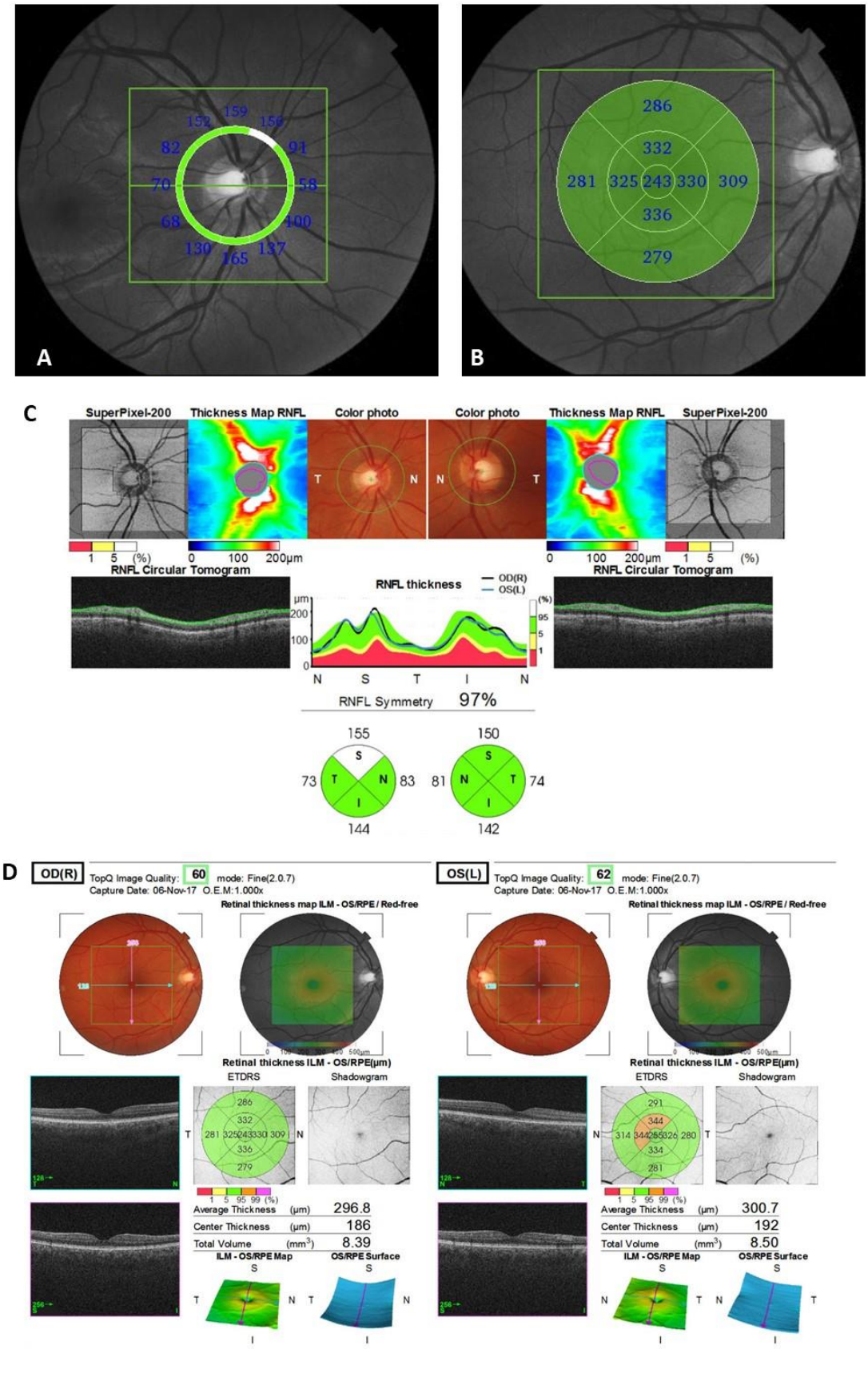


Figura 4- A: Representação da medida da espessura da CFNRp com diâmetro de 3,4mm no olho direito. B. Representação da medida da espessura macular total, segundo a

divisão em nove setores, de acordo com o mapa ETDRS, com diâmetro de 6 mm em uma área escaneada de 7x7mm (512 x 256 scans) olho direito. C: Protocolo de análise 3D Optic Disc Report do TCO-FV de ambos os olhos, que consiste em uma área de escaneamento de 6x6 mm ao redor do disco óptico, e a análise consiste nas medidas representadas por um círculo de 3,4 mm de diâmetro ao redor do disco óptico, dividido em quatro regiões (temporal, superior, inferior e nasal). D: Protocolo de análise 3D Macula Report de ambos os olhos com uma área escaneada de 7x7mm e mapa com 6mm de diâmetro dividido em nove setores de acordo com o mapa ETDRS. Setores em verde indicam valores dentro da normalidade; em amarelo menor do que 5%, vermelho menos de 1%º em comparação com uma população de referência com a mesma idade (C e D).

4.3.2 Avaliação da Espessura Macular pela TCO

O escaneamento da região macular foi realizado em uma área de 7x7 mm e os protocolos de análise selecionados foram:

Fast macular thickness map analysis: Este protocolo é composto de nove medidas setoriais de espessura retiniana, distribuídas em um gráfico formado por três círculos concêntricos medindo um, três e seis mm de diâmetro e duas linhas diagonais centralizadas na fóvea formando um ângulo de 45º com o meridiano horizontal (Figura 4D). A área limitada pelo círculo externo (6 mm de diâmetro) e o intermediário (3 mm de diâmetro) forma o anel externo, enquanto a área limitada pelo círculo interno (1 mm de diâmetro) e o intermediário forma o anel interno. As linhas diagonais dividem os anéis em setores superior, inferior, nasal e temporal. Assim, as medidas apresentadas pelo impresso correspondem a espessura retiniana total média em cada um dos nove setores: fóvea, temporal interno, superior interno, nasal interno, inferior interno, temporal externo, superior externo, nasal externo e inferior externo e foram automaticamente calculados por um software preexistente no aparelho TCO-FV.

A espessura macular média foi calculada a partir da média ponderada das medidas de espessura macular setorial. Os cálculos foram realizados da seguinte forma.

$$\text{Espessura Macular Média} = 1{,}6875[(T + S + N + I)_{EXTERNO}] + 0{,}5[(T + S + N + I)_{INTERNO}] / 8{,}75$$

Onde T, S, N e I representam os setores temporal, superior, nasal e inferior, respectivamente.

4.3.3 Análise das camadas internas da retina

Recentes aprimoramentos na tecnologia de aquisição e análise das imagens da TCO permitiram que as camadas da retina pudessem ser segmentadas e analisadas separadamente. A espessura das camadas internas da retina é baseada na aquisição de três imagens de alta definição da TCO centralizada na fóvea com padrão de escaneamento quadrado cobrindo uma área de 7x7 mm com uma densidade de escaneamento de 512 (no sentido vertical) e 256 (no sentido horizontal) pixels. O equipamento utiliza para análise uma área de 6x6 mm centrado na fóvea. Em cada B-scan, os limites anatômicos das camadas internas são automaticamente definidas pelo software (Figura 5). O examinador experiente (L.P.C) avaliou as imagens automaticamente definidas pelo aparelho para cada *scan* e repetiu a aquisição da imagem quando erros na delimitação das camadas fossem observados, de forma que correções manuais não fossem necessárias. Os parâmetros registrados e analisados foram: 1) espessura média da CFNR macular (CFNRm), 2) espessura média da camada de células ganglionares da retina (CGR) mais a camada plexiforme interna (CPI), sendo referida como CGR+, e 3) espessura média da CFNR mais CGR+ (CGR mais CPI), sendo denominada CGR++ (Figura 5). Esta análise representando os valores da CFNRm, CGR+ e CGR++ calculados para toda área escaneada dentro de uma área de

7x7mm e analisada em uma área de 6x6mm (Figura 6), foram denominadas de espessura macular global (Tabela 3).

Foram realizados também, cálculos das camadas internas da retina, CFNRm, CGR+ e CGR++, em dois padrões ou mapas de análise (Figura 6). O primeiro representa as medidas (em μm) das três camadas de acordo com o mapa de nove setores baseado na divisão do ETDRS. A medida da espessura da fóvea foi excluída do cálculo, devido ausência de células ganglionares nesta região. Sendo assim, foram gerados três mapas para cada olho, contendo as medidas de espessura de cada uma das camadas analisadas: CFNRm, CGR+ e CGR++ (Figura 6). A segunda forma de análise foi baseada em um mapa de 6 mm de diâmetro, que exclui a fóvea, sendo dividida em seis setores, cada um medindo 60 graus: superior, temporal superior, nasal superior, inferior, temporal inferior e nasal inferior (Figura 6). Portanto, para esta forma análise, também foram gerados três mapas para cada olho contendo os valores de espessura (em μm) de cada uma das três camadas analisadas: CFNRm, CGR+ e CGR++.

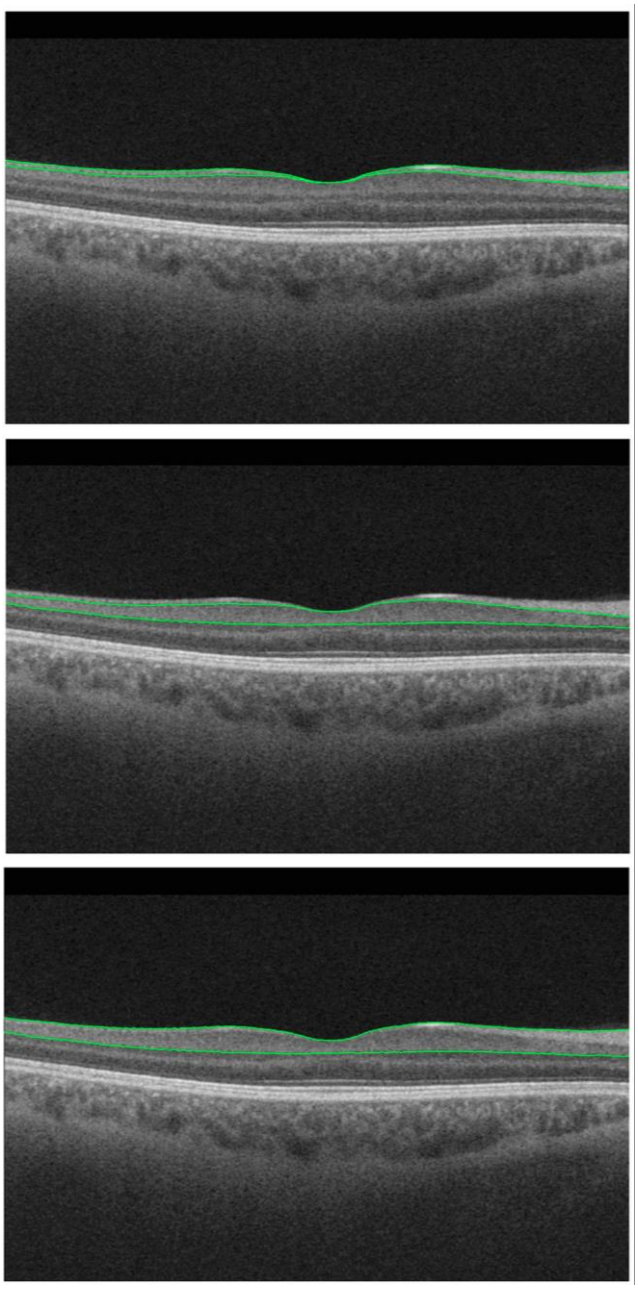


Figura 5- Exemplo de medidas da espessura das camadas internas da retina na região macular obtidas pela TCO. Representação do scan horizontal da TCO (B-scan). As linhas verdes representam os limites das camadas internas da retina identificadas durante o processo de segmentação. Na primeira linha temos representada a espessura da CFNRm medida da membrana limitante interna (MLI) até o limite interno da camada de células ganglionares da retina (CGR). A segunda linha representa a espessura da CGR mais a camada plexiforme interna (CPI) medida do limite interno da CGR até o limite externo da CPI (CGR+). A terceira linha representa as três camadas (CFNRm adicionada à CGR e à CPI) medida da MLI até a borda externa da CPI (CGR++).

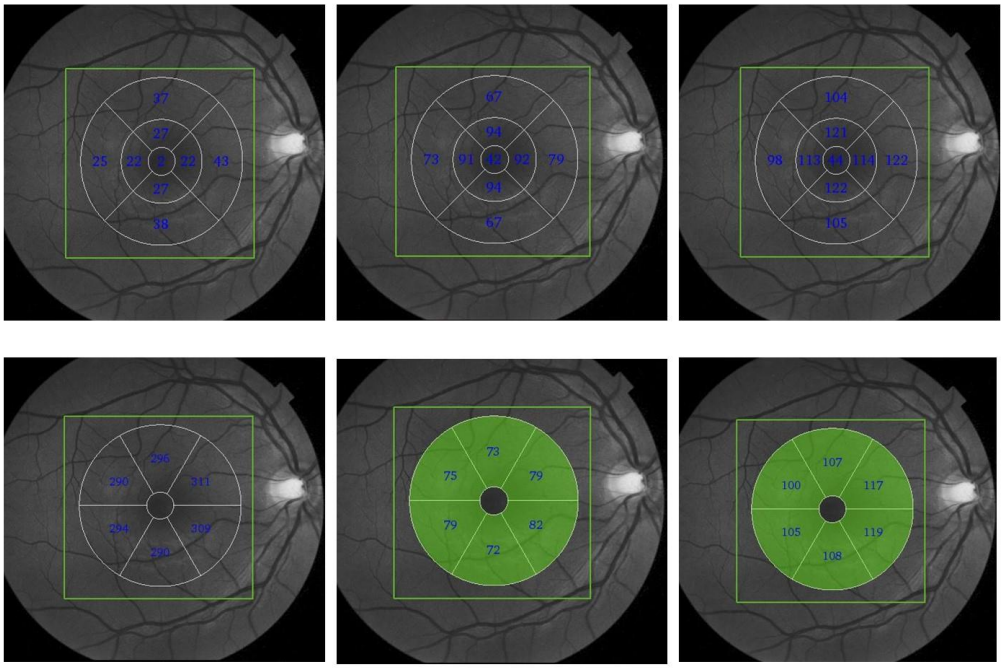


Figura 6- Representação esquemática dos mapas de análise das camadas internas. Superior: mapas com os valores em µm com as espessuras das camadas internas da retina divididos em nove setores de acordo com ETDRS: CFNRm (esquerda), CGR+ (centro) e CGR++ (direita). Inferior: mapas com os valores em µm da espessura das camadas internas da retina divididos em seis setores: CFNRm (esquerda), CGR+ (centro) e CGR++ (direita).

4.4 Análise Estatística

A análise estatística dos dados dos indivíduos participantes do estudo foi apresentada por média ± desvio padrão (±DP) (em µm) para os parâmetros que apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) e por mediana e quartis para os parâmetros que não apresentaram distribuição normal. A normalidade da distribuição foi testada pela análise de histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk.

Os parâmetros da TCO dos olhos com CCL e controles normais foram comparados utilizando Equações Estimativas Generalizadas (EEG). Os valores de *P* menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

A análise quantitativa do desempenho dos parâmetros da TCO em diferenciar olhos com CCL de olhos normais foi calculada pela área sob a curva ROC (AROC). A curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) é um gráfico de função linear onde o eixo Y mostra a taxa de verdadeiros-positivos (sensibilidade) e o eixo X mostra a taxa de erro falso-positivo (especificidade). A AROC é calculada pelo somatório das áreas dos trapézios que dividem a curva e pode ser definida como a probabilidade de um indivíduo portador da doença ter um resultado ao teste diagnóstico de maior magnitude que aquele não doente, isto é, a taxa de verdadeiros-positivos maior do que a taxa de falsos-positivos.

A comparação da AROC de dois ou mais testes diagnósticos foi feita por um método não paramétrico, baseado no teste U de Mann-Whitney, descrito por DeLong (DELONG; DELONG; CLARKE-PEARSON, 1988). Intervalos de confiança (IC) globais de 95% foram calculados para a curva ROC de cada parâmetro do estudo. As diferenças entre as relações das variáveis nominais foram comparadas pelo teste do X^2.

Para a correlação entre as medidas da CFNRp, espessura macular total e das camadas internas da retina medidos pela TCO-FV e o déficit cognitivo, estimados pelo MEEM, MoCA, Pffefer, foi realizada a correlação de Pearson.

Análises estatísticas foram realizadas utilizando os pacotes estatísticos SPSS v. 24.0 (IBM SPSS)

5. RESULTADOS

Os resultados do presente estudo foram publicados na revista *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* com o título *"Correlation between cognitive impairment and retinal neural loss assessed by swept-source optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment"*.(ALMEIDA; PIRES; FIGUEIREDO; COSTA-CUNHA *et al.*, 2019)

No presente estudo, foram incluídos 94 olhos, sendo 46 olhos de 23 pacientes com CCL e 48 olhos de 24 controles. A média de idade (±DP) dos pacientes foi 67,43 (±7,07) anos de idade e a dos controles foi 64,58 (±9,48) anos de idade, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (P=0,103). Foram 19 mulheres no grupo dos doentes e 16 nos controles (P=0,525). Nos pacientes, o tempo médio do diagnóstico foi 4,33 (±3,42) anos e a escolaridade média de 7,22 (±3,82) anos. Foram realizadas três avaliações cognitivas nos pacientes com CCL e os valores médios destes testes foram 27,86 (±1,98), 21,43(±5,72) e 2,13 (±1,86) para MEEM, MoCA e Pfeffer, respectivamente. A tabela 1 resume as características clínicas dos pacientes e dos controles incluídos no estudo.

Tabela 1- Características clínicas e dados demográficos dos pacientes com CCL e controles incluídos no estudo

	CCL	*Controles*	*P*
Indivíduos	23	24	
Olhos incluídos	46	48	
Sexo M/F	4/19	8/16	0,525*
Idade média em anos (±DP)	67,43 (7,07)	64,58 (9,48)	0,103**
Tempo do diagnóstico em anos (±DP)	4,33 (3,42)		
Escolaridade em anos (±DP)	7,22 (3,82)		
MEEM (±DP)	27,86 (1,98)		
MoCA (±DP)	21,43 (5,72)		
Pfeffer	2,13 (1,86)		

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; MEEM: Mini exame do estado mental; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; M: masculino; F: feminino; DP: desvio padrão; *P*: *teste T de Student; **teste do qui-quadrado.

Os resultados do presente estudo demonstraram que, os valores da espessura da CFNRp obtidos pelo TCO-FV não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os doentes quando comparados aos controles (Tabela 2). Quanto aos parâmetros da espessura macular total, todos os valores foram menores nos doentes quando comparado aos controles, porém com significância estatística apenas nos segmentos temporal e inferior internos (P=0,03 em ambos). Nos segmentos temporal e inferior internos, os valores da AROC foram 0,69(P<0,01) e 0,67(P=0,01), respectivamente. A tabela 2 exibe os valores médios obtidos pelo TCO-FV tanto para espessura da CFNRp quanto para espessura macular total.

Tabela 2- Valores médios (±DP) em µm das espessuras da CFNRp e espessura macular total (dividida em nove setores ETDRS) e suas respectivas áreas sob a curva ROC (±DP) obtidos pela TCO-FV em pacientes com CCL e controles

Parâmetros	*CCL (n=46)*	*Controles(n=48)*	*P*	*AROC*	*Sensibilidade/ Especificidade ≥95%*	*Sensibilidade/ Especificidade ≥80%*
CFNRp						
Espessura média	103,50 (2,42)	103,77 (2,00)	0,93	0,53	10/96	25/80
Superior	125,52 (3,10)	128,02 (3,38)	0,59	0,54	13/96	33/80
Temporal	68,02 (2,26)	72,54 (2,20)	0,15	0,60	6/96	35/83
Inferior	135,48 (4,29)	134,37 (2,83)	0,83	0,58	6/96	13/80
Nasal	85,39 (2,45)	80,15 (2,42)	0,13	0,62	4/96	10/80
Macula espessura total						
Espessura média	268,95 (3,08)	275,73 (2,26)	0,08	0,62	13/96	31/80
Superior interno	301,13 (3,77)	309,37 (2,44)	0,07	0,67	0/96	33/80
Temporal interno	288,83(3,33)	297,73 (2,35)	**0,03**	0,69	10/96	38/80
Inferior interno	298,33 (3,69)	307,69 (2,39)	**0,03**	0,67	2/96	33/80
Nasal interno	301,35 (3,72)	309,00 (2,63)	0,09	0,66	0/96	21/80
Superior externo	264,00 (3,00)	270,08 (2,70)	0,13	0,61	17/96	33/83
Temporal externo	248,52 (2,81)	254,83 (2,76)	0,11	0,61	15/94	35/83
Inferior externo	252,61 (3,17)	259,29 (2,20)	0,08	0,60	4/98	33/80
Nasal externo	276,96 (3,69)	282,94 (2,37)	0,17	0,58	6/96	17/83
Fovea	228,54 (4,52)	234,58 (3,35)	0,28	0,61	0/96	31/80

AROC: área sobre a curva ROC; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; CFNRp: camada de fibras nervosas da retina peripapilar; DP: desvio padrão; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; *P**: equações de estimativas generalizadas (EEG); ROC: *Receiver operating equations*, valores de *P*<0,05 (negrito).

Todos os valores das medidas da espessura macular global (6x6mm) foram menores nos doentes quando comparados aos controles, porém com significância para os parâmetros CFNRm e CGR++, com valores *P* iguais a 0,04 e 0,03, respectivamente. Os valores da AROC destes parâmetros também foram significativos, sendo 0,70(*P*<0,01) e 0,66(*P*=0,01) para CFNRm e CGR++, respectivamente (Tabela 3).

Foi realizado também a análise dos três parâmetros maculares internos, CFNRm, CGR+ e CGR++, divididos em nove setores de acordo com o mapa do ETDRS, excluindo-se a fóvea (Tabela 3). Os valores da CFNRm, foram significativamente menores nos doentes nos setores superior interno (*P*=0,03) e inferior externo (*P*=0,01), enquanto os valores da AROC destes parâmetros foram 0,66(*P*=0,01) e 0,68(*P*<0,01),

respectivamente. As medidas da CGR+ foram significativamente menores nos doentes nos setores superior interno (*P*=0,02), inferior interno (*P*=0,01) e nasal interno (*P*=0,03), com os valores da AROC destes três parâmetros 0,70, 0,69 e 0,68, respectivamente, todos com valores de *P* menor que 0,01. Para CGR++, todas as medidas da espessura foram significativamente menores nos pacientes quando comparados aos controles, assim como os valores da AROC, exceto para os setores externos superior, temporal e nasal (Tabela 3).

Tabela 3- Valores médios (±DP) em µm dos parâmetros maculares internos de espessura macular global (6x6mm) e divididas em nove setores de acordo com o mapa ETDRS e suas respectivas áreas sob a curva ROC (±DP) obtidos pela TCO-FV em pacientes com CCL e controles.

Parâmetros maculares internos	***CCL (n=46)***	***Controles(n=48)***	***P****	***AROC***	***Sensibilidade/ Especificidade ≥95%***	***Sensibilidade/ Especificidade ≥80%***
Mácula global (6X6mm)						
CFNR	36,80 (1,01)	39,33 (0,64)	**0,04**	0,70	4/96	52/80
CGR+	62,78 (0,95)	64,67 (0,83)	0,14	0,61	17/96	27/80
CGR++	99,65 (1,63)	104,00 (1,19)	**0,03**	0,66	19/96	27/80
CFNRm nove setores ETDRS						
Espessura média	34,21 (0,92)	35,51 (0,50)	0,22	0,66	10/93	44/80
Superior interno	26,83 (0,40)	28,00 (0,36)	**0,03**	0,66	6/96	38/74
Temporal interno	19,24 (0,43)	19,19 (0,41)	0,93	0,51	2/93	17/80
Inferior interno	27,67 (0,45)	28,72 (0,40)	0,08	0,66	4/98	32/80
Nasal interno	22,76 (0,39)	23,06 (0,41)	0,60	0,57	4/98	19/76
Superior externo	39,13 (1,08)	40,50 (0,92)	0,34	0,61	17/96	33/80
Temporal externo	21,33 (0,59)	21,92 (0,36)	0,39	0,54	2/96	25/85
Inferior externo	38,56 (1,02)	41,75 (0,70)	**0,01**	0,68	17/93	25/85
Nasal externo	46,89 (1,40)	49,83 (1,04)	0,09	0,63	2/96	35/82
CGR+ nove setores ETDRS						
Espessura média	68,54 (1,06)	70,56 (0,89)	0,14	0,61	17/96	23/80
Superior interno	86,30 (1,59)	90,87 (1,24)	**0,02**	0,70	2/96	33/80
Temporal interno	83,43 (1,44)	87,00 (1,39)	0,08	0,71	2/96	25/83
Inferior interno	85,87 (1,60)	90,83 (1,12)	**0,01**	0,69	0/96	21/83
Nasal interno	87,00 (1,57)	91,46 (1,28)	**0,03**	0,68	6/96	25/80
Superior externo	61,59 (1,05)	63,27 (1,10)	0,27	0,57	15/96	29/85
Temporal externo	66,13 (1,08)	69,19 (1,20)	0,06	0,64	10/98	23/83
Inferior externo	59,49 (1,04)	60,58 (1,06)	0,46	0,56	6/96	21/83
Nasal externo	66,67 (1,26)	67,73 (1,13)	0,53	0,55	4/96	23/80
CGR ++ nove setores ETDRS						
Espessura média	102,22 (1,56)	106,35 (1,20)	**0,04**	0,66	8/96	27/80
Superior interno	113,13 (1,84)	119,62 (1,22)	**<0,01**	0,72	0/96	29/80
Temporal interno	102,50 (1,60)	107,25 (1,08)	**0,01**	0,70	13/96	35/83
Inferior interno	114,09 (1,96)	119,39 (1,30)	**0,02**	0,69	0/96	25/80
Nasal interno	109,85 (1,79)	114,48 (1,50)	**0,05**	0,67	4/98	38/83
Superior externo	100,61 (1,69)	104,04 (1,62)	0,14	0,61	6/96	29/83
Temporal externo	87,46 (1,37)	90,56 (1,22)	0,09	0,62	10/93	17/85
Inferior externo	97,96 (1,71)	102,39 (1,34)	**0,04**	0,63	10/96	17/80
Nasal externo	113,76 (2,09)	117,94 (1,50)	0,11	0,61	6/96	33/80

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; TCO-FV: tomografia de coerência óptica por fonte de varredura; CFNRm: camada de fibras nervosas da retina macular; CGR+: camada de células ganglionares da retina mais a camada plexiforme interna; CGR++: camada de fibras nervosas da retina mais camada de células ganglionares e plexiforme interna; ETDRS: do inglês *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; *P**: equações de estimativas generalizadas(EEG), valores de *P*<0,05 (negrito) e < 0,01 (negrito e sublinhado).

Outra forma de análise dos parâmetros maculares internos, CFNRm, CGR+ e CGR++, foi a divisão em 6 setores, medindo 60° cada (Tabela 4). Para a CFNRm, os setores inferior (*P*=0,02) e nasal inferior (*P*=0,04) foram significativamente menores nos doentes quando comparados aos controles, com valores da AROC igual a 0,67 (*P*<0,01) em ambos. Para as medidas da CGR+, os valores foram significativamente menores nos doentes para os setores temporais superior e inferior, com valores de *P* iguais a 0,04 e 0,03, respectivamente. Os valores da AROC nos segmentos temporais superior e inferior foram 0,65(*P*=0,02) e 0,67 (*P*=0,01), respectivamente. As medidas da CGR++ foram significativamente menores nos doentes nos setores inferior (*P*=0,03) e nasal inferior (*P*=0,04), com valores da AROC iguais a 0,64(*P*=0,02) e 0,65(*P*=0,02), respectivamente.

Tabela 4- Valores médios (±DP) em µm dos parâmetros maculares internos divididos em seis segmentos e suas respectivas áreas sob a curva ROC (±DP) obtidos pela TCO-FV em pacientes com CCL e controles.

Parâmetros maculares camadas internas	***CCL (n=46)***	***Controles(n=48)***	***P****	***AROC***	***Sensibilidade/ Especificidade ≥95%***	***Sensibilidade/ Especificidade ≥80%***
CFNRm seis setores						
Superior	36,74 (0,93)	38,27 (0,69)	0,18	0,62	13/96	33/78
Temporal superior	22,02 (0,55)	22,25 (0,39)	0,73	0,53	0/96	19/78
Nasal superior	41,28 (1,06)	43,58 (0,80)	0,08	0,65	11/96	28/85
Inferior	36,17 (0,87)	38,69 (0,57)	**0,02**	0,67	4/93	23/85
Temporal inferior	23,35 (0,54)	23,98 (0,32)	0,32	0,54	2/100	11/87
Nasal inferior	42,24 (1,29)	45,52 (0,89)	**0,04**	0,67	4/93	36/85
CGR+ seis setores						
Superior	62,02 (1,08)	69,58 (1,01)	0,08	0,62	23/96	28/83
Temporal superior	68,87 (1,09)	71,89 (0,95)	**0,04**	0,65	13/96	28/83
Nasal superior	70,85 (1,21)	72,73 (1,05)	0,24	0,58	17/93	25/80
Inferior	65,00 (1,13)	66,67 (0,95)	0,26	0,59	4/96	25/80
Temporal inferior	69,56 (1,10)	72,69 (0,96)	**0,03**	0,67	15/98	30/84
Nasal inferior	69,96 (1,25)	71,67 (1,06)	0,30	0,58	4/96	19/83
CGR++ seis setores						
Superior	103,69 (1,69)	107,83 (1,49)	0,07	0,65	11/96	28/83
Temporal superior	90,96 (1,30)	94,23 (1,14)	0,06	0,64	8/96	21/80
Nasal superior	112,19 (1,83)	116,21 (1,41)	0,08	0,63	4/96	25/85
Inferior	101,13 (1,69)	105,35 (1,06)	**0,03**	0,64	13/96	19/83
Temporal inferior	93,39 (1,47)	96,56 (1,04)	0,08	0,63	8/96	19/83
Nasal inferior	111,91 (2,07)	117,14 (1,41)	**0,04**	0,65	8/93	34/80

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; TCO-FV: tomografia de coerência óptica por fonte de varredura; CFNRm: camada de fibras nervosas da retina macular; CGR+: camada de células ganglionares da retina mais a camada plexiforme interna; CGR++: camada de fibras nervosas da retina mais camada de células ganglionares e plexiforme interna; *P**: equações de estimativas generalizadas (EEG); valores de $P<0,05$ (negrito).

Foram feitas correlações entre os diversos parâmetros obtidos pelo TCO-FV com os valores dos três testes cognitivos realizados (MEEM, MoCA e Pfeffer) nos pacientes com CCL (Tabelas 5, 6 e 7). Para os valores da CFNRp, houve correlação positiva entre a espessura média e os valores do MEEM (0,320) e os do MoCA (0,342), do quadrante temporal e nasal com os valores do MEEM (0,316) e do quadrante superior com os do MoCA (0,301). Para os parâmetros de espessura macular total, todos os quatro setores internos se correlacionaram com os valores do MEEM. Todas

correlações entre os parâmetros maculares de espessura total e os valores do MoCA foram significativas, exceto no setor temporal externo (0,282). Não houve correlação significativa entre estes parâmetros e os valores do Pfeffer (Tabela 5).

Tabela 5- Correlação entre os parâmetros da CFNRp e espessura macular total (em µm) obtidos pela TCO-FV e testes cognitivos em pacientes com CCL.

Parâmetros	**MEEM**	***P****	**MoCA**	***P****	**Pfeffer**	***P****
CFNRp						
Espessura média	0,32	**0,03**	0,34	**0,02**	-0,11	0,45
Superior	0,11	0,47	0,30	**0,04**	-0,01	0,92
Temporal	0,32	**0,03**	0,14	0,37	-0,28	0,06
Inferior	0,24	0,10	0,29	0,05	-0,03	0,87
Nasal	0,36	**0,02**	0,27	0,07	-0,12	0,43
Macula nove setores ETDRS (espessura total)						
Espessura média	0,24	0,10	0,44	**<0,01**	-0,15	0,32
Superior interno	0,32	**0,03**	0,44	**<0,01**	-0,17	0,27
Temporal interno	0,33	**0,03**	0,49	**<0,01**	-0,21	0,17
Inferior interno	0,38	**0,01**	0,48	**<0,01**	-0,12	0,43
Nasal interno	0,37	**0,01**	0,47	**<0,01**	-0,17	0,27
Superior externo	0,24	0,11	0,42	**<0,01**	-0,13	0,37
Temporal externo	0,08	0,58	0,28	0,06	-0,03	0,86
Inferior externo	0,14	0,34	0,38	**0,01**	-0,08	0,61
Nasal externo	0,27	0,08	0,48	**<0,01**	-0,26	0,08
Fovea	0,08	0,58	0,38	**0,01**	-0,07	0,67

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; TCO-FV: tomografia de coerência óptica por fonte de varredura; CFNRp: camada de fibras nervosas da retina peripapilar; MEEM: Mini exame do estado mental; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; correlação de Pearson com valores de *P** <0,05 (negrito) e <0,01 (negrito e sublinhado).

A correlação entre os parâmetros maculares internos, a mácula global (6x6mm), foram significativas entre ambas as medidas do CGR+ e do CGR++ e os valores do MEEM e do MoCA (Tabela 6). Para as medidas da CFNRm dividida em nove setores, excluindo-se a fóvea, houve correlação positiva apenas para o setor temporal interno com ambos os valores do MEEM e do MoCA (0,369 e 0,330, respectivamente). Este mesmo setor, apresentou correlação significativa, porém negativa com os valores do Pfeffer (-0,347). Os parâmetros de todos setores, tanto para as medidas da CGR+ e da

CGR++, se correlacionaram com os valores do MEEM, exceto nos setores temporal e inferior externos. As medidas da CGR+ e da CGR++ também apresentaram correlação significativa para a maioria dos setores e os valores do MoCA (Tabela 6). Estes resultados demonstraram que as correlações foram mais significativas nos setores internos (3x3mm) da CGR+ e CGR++, e os valores do MEEM. A maioria dos parâmetros analisados não se correlacionou com o Pfeffer (Tabela 6).

Tabela 6- Correlação entre os parâmetros maculares internos da espessura macular global (6x6mm) e divididas em nove setores de acordo com o mapa ETDRS (em µm) obtidos pela TCO-FV e testes cognitivos em pacientes com CCL.

Parâmetros	**MEEM**	***P****	**MoCA**	***P****	**Pfeffer**	***P****
Macula global (6X6mm)						
CFNR	0,15	0,34	0,17	0,26	0,08	0,62
CGR+	0,40	**0,01**	0,41	**0,01**	-0,11	0,46
CGR++	0,31	**0,03**	0,33	**0,03**	-0,02	0,91
CFNRm nove setores ETDRS						
Espessura média	0,23	0,12	0,24	0,11	0,03	0,86
Superior interno	0,19	0,21	0,12	0,44	0,07	0,66
Temporal interno	0,37	**0,01**	0,33	**0,03**	-0,35	**0,02**
Inferior interno	0,24	0,11	0,24	0,12	-0,10	0,51
Nasal interno	-0,02	0,90	-0,02	0,91	-0,06	0,68
Superior externo	0,17	0,27	0,12	0,45	0,08	0,60
Temporal externo	0,15	0,32	0,12	0,42	-0,01	0,95
Inferior externo	0,13	0,41	0,13	0,40	0,14	0,37
Nasal externo	0,07	0,64	0,15	0,33	0,01	0,96
CGR+ nove setores ETDRS						
Espessura média	0,41	**<0,01**	0,38	**0,01**	-0,13	0,41
Superior interno	0,43	**<0,01**	0,28	0,06	-0,17	0,26
Temporal interno	0,50	**<0,01**	0,42	**<0,01**	-0,17	0,25
Inferior interno	0,42	**<0,01**	0,32	**0,03**	-0,20	0,19
Nasal interno	0,49	**<0,01**	0,25	0,09	-0,24	0,10
Superior externo	0,44	**<0,01**	0,37	**0,01**	-0,10	0,50
Temporal externo	0,11	0,49	0,19	0,20	0,18	0,23
Inferior externo	0,27	0,07	0,34	**0,02**	-0,10	0,53
Nasal externo	0,40	**0,01**	0,38	**0,01**	-0,24	0,11
CGR++ nove setores ETDRS						
Espessura média	0,36	**0,02**	0,34	**0,02**	-0,06	0,70
Superior interno	0,41	**<0,01**	0,27	0,07	-0,13	0,41
Temporal interno	0,53	**<0,01**	0,44	**<0,01**	-0,26	0,09
Inferior interno	0,51	**<0,01**	0,42	**<0,01**	-0,21	0,17
Nasal interno	0,45	**<0,01**	0,24	0,12	-0,23	0,13
Superior externo	0,36	**0,01**	0,29	0,05	-0,01	0,36
Temporal externo	0,15	0,31	0,20	0,19	0,14	0,37
Inferior externo	0,23	0,13	0,27	0,07	0,04	0,82
Nasal externo	0,31	**0,04**	0,36	**0,02**	-0,14	0,36

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; TCO-FV: tomografia de coerência óptica por fonte de varredura; CFNRm: camada de fibras nervosas da retina macular; CGR+: camada de células ganglionares da retina mais a camada plexiforme interna; CGR++: camada de fibras nervosas da retina mais camada de células ganglionares e plexiforme

interna; ETDRS: do inglês *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; MEEM: Mini exame do estado mental; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; correlação de Pearson com valores de *P** <0,05 (negrito) e <0,01 (negrito e sublinhado).

Quando correlacionamos os parâmetros maculares internos divididos em seis setores e os valores dos testes cognitivos, não houve correlação entre a CFNRm e os valores dos três testes cognitivos (Tabela 7). Ambos os valores do CGR+ e CGR++ divididos em seis setores apresentaram boa correlação com os valores do MEEM, exceto para o setor temporal inferior. Os valores dos setores da CGR+ também apresentaram correlações significativas com os valores do MoCA, exceto para o setor temporal inferior. Já os valores das espessuras dos setores temporal superior, inferior e nasal inferior do CGR++, apresentaram correlação significativa com os valores do MoCA (0,331, 0,333 e 0,368, respectivamente). Não houve correlação entre os três parâmetros maculares internos divididos em seis setores com os valores do Pfeffer (Tabela 7).

Tabela 7- Correlação entre os parâmetros maculares internos divididos em seis setores (em µm) obtidos pela TCO-FV e testes cognitivos em pacientes com CCL

Parâmetros	**MEEM**	***P****	**MoCA**	***P****	**Pfeffer**	***P****
CFNRm seis setores						
Superior	0,16	0,30	0,12	0,41	0,09	0,57
Temporal superior	0,13	0,41	0,14	0,36	-0,03	0,86
Nasal superior	0,08	0,62	0,03	0,87	0,08	0,61
Inferior	0,17	0,27	0,14	0,34	0,15	0,33
Temporal inferior	0,19	0,22	0,12	0,44	-0,02	0,88
Nasal inferior	0,08	0,61	0,25	0,10	0,02	0,92
CGR+ seis setores						
Superior	0,43	**<0,01**	0,34	**0,02**	-0,13	0,40
Temporal superior	0,31	**0,04**	0,30	**0,05**	-0,03	0,83
Nasal superior	0,51	**<0,01**	0,41	**0,01**	-0,27	0,07
Inferior	0,36	**0,01**	0,41	**0,01**	-0,15	0,32
Temporal inferior	0,21	0,15	0,27	0,07	0,15	0,32
Nasal inferior	0,44	**<0,01**	0,39	**0,01**	0,22	0,15
CGR++ seis setores						
Superior	0,40	**0,01**	0,29	0,05	-0,03	0,83
Temporal superior	0,35	**0,02**	0,33	**0,03**	-0,04	0,80
Nasal superior	0,37	**0,01**	0,28	0,06	-0,14	0,37
Inferior	0,31	**0,04**	0,33	**0,02**	-0,03	0,87
Temporal inferior	0,17	0,25	0,24	0,10	0,02	0,88
Nasal inferior	0,35	**0,02**	0,37	**0,01**	-0,11	0,49

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; TCO-FV: tomografia de coerência óptica por fonte de varredura; CFNRm: camada de fibras nervosas da retina macular; CGR+: camada de células ganglionares da retina mais a camada plexiforme interna; CGR++: camada de fibras nervosas da retina mais camada de células ganglionares e plexiforme interna; MEEM: Mini exame do estado mental; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; correlação de Pearson com valores de *P** <0,05 (negrito) e <0,01 (negrito e sublinhado).

A Figura 7 mostra os resultados da análise de regressão linear dos parâmetros de espessura macular CGR++ (em μm), representados como os quatro segmentos maculares internos de acordo com os setores ETDRS de nove divisões e os escores do MEEM. Estes foram os exames de TCO-FV com melhor desempenho.

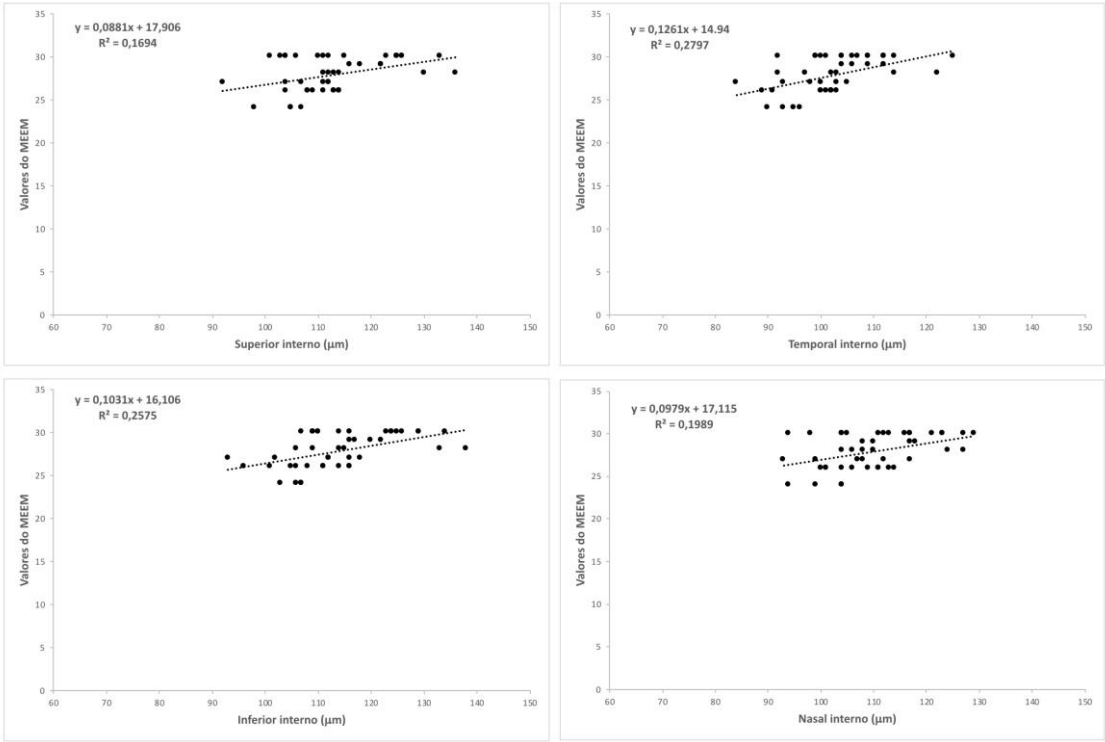


Figura 7- Gráficos de dispersão dos escores do MEEM plotados em relação às medidas de espessura do CGR++ (em μm), dos quatro segmentos maculares internos de acordo com os nove setores de divisão avaliados pelo TCO-FV.

6. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que os valores da espessura da CFNRp obtidos pelo TCO-FV nos pacientes com CCL-A não apresentaram diferença estatisticamente significativa, quando comparado aos controles pareados pelo sexo e idade. Este achado é interessante pois pode refletir algumas características importantes sobre o padrão do dano axonal e da perda neuronal que ocorre nos pacientes com CCL. Diversos estudos prévios demonstraram uma redução significativa da espessura da CFNRp em pacientes com CCL, porém em uma intensidade menor quando comparado aos pacientes com DA.(ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014; GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015; KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011; LIU; ZHANG; LI; ZHANG *et al.*, 2015; OKTEM; DERLE; KIBAROGLU; OKTEM *et al.*, 2015; PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007; SHEN; SHI; JIA; ZHU *et al.*, 2013; WU; WANG; WANG; HAN *et al.*, 2018) Isto pode ser esperado uma vez que o CCL, em especial o tipo amnéstico, pode representar uma fase transicional entre a cognição normal e a demência. Por exemplo, Paquet et al.(PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007), avaliaram pacientes com CCL e DA em diferentes estágios de gravidade e demonstraram que os valores da espessura da CFNRp foi reduzida em todos os pacientes incluídos nos estudo e que havia uma diferença significativa entre as medidas obtidas nos pacientes com CCL e nos com DA nas fases moderadas e avançadas, porém esta diferença não foi encontrada quando comparou-se os pacientes com CCL e com os doentes com DA em estágios mais iniciais. Isto sugere que o dano axonal nestas doenças neurodegenerativas, o CCL e a DA, apresente um contínuo, podendo estar pouco reduzido ou mesmo

inalterado nas fases iniciais, porém, a medida que a doença progrida, a perda axonal tende a aumentar. Em acordo com esta hipótese, Choi et al. (CHOI; PARK; KIM, 2016) em um estudo prospectivo, incluindo pacientes com DA e CCL, demonstraram que tanto as medidas da espessura da CFNRp quanto da camada de células ganglionares-plexiforme interna, eram reduzidas de uma forma mais acentuada nos pacientes com CCL que converteram para DA quando comparado aqueles que não converteram. Assim como nós, outros autores avaliando pacientes com CCL, não encontraram diferenças significativas na espessura da CFNRp ou detectaram apenas reduções focais nestes pacientes.(CHEUNG; ONG; HILAL; IKRAM *et al.*, 2015; CHOI; PARK; KIM, 2016; GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015) Nós acreditamos que estas discrepâncias entre os estudos possam ocorrer, pelo menos em parte, pelas diferenças nos tamanhos das amostras, das características clínicas dos pacientes incluídos, da intensidade do déficit cognitivo e dos diferentes tipos de aparelhos utilizados. É sabido que há uma redução da espessura da CNFRp com idade.(LEUNG; YU; WEINREB; YE *et al.*, 2012; LEUNG; YE; WEINREB; YU *et al.*, 2013) A média de idade dos pacientes incluídos em nosso estudo foi de 67,43 anos, que é menor quando comparada a outros estudos: 78,7 anos Paquet et al., (PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007), 71,0 anos Kesler e colaboradores(KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011), 72,1 anos Ascaso et al. (ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014) e 73,42 anos Gao e colaboradores (GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015), são alguns exemplos. Outro fator pode ser a intensidade do comprometimento cognitivo dos pacientes incluídos. Nossos pacientes apresentavam valores pouco reduzidos do MEEM, com valores médios de 27,86, que é semelhante aos apresentados por Paquet (28,8)(PAQUET; BOISSONNOT; ROGER; DIGHIERO *et al.*, 2007) e Kesler (28,1)(KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011) e menores

do que os apresentados por Gao (25.77)(GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015) e Ascaso (19,3)(ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014).

Além disto, os valores obtidos por diferentes aparelhos em um mesmo paciente podem diferir, em especial se a tecnologia for distinta. Por exemplo, as medidas obtidas da espessura da CFNRp pelo TCO Stratus e TCO-DF(COSTA-CUNHA; CUNHA; MALTA; MONTEIRO, 2009) Isto ocorre devido a diferenças na resolução entre os aparelhos, nos protocolos de aquisição e análise, e na forma de determinação dos limites das camadas a serem analisadas. No presente estudo foi utilizado a TCO por fonte de varredura, que apresenta fonte de luz, velocidade de captura e resoluções diferentes dos aparelhos utilizados em outros estudos, portanto comparações diretas devem ser analisadas com cautela. Além disto, conforme mencionado anteriormente, o CCL representa uma doença que está na fronteira daquilo que consideramos normal e demência, portanto é esperado que as alterações, caso estejam presentes, sejam sutis ou mesmo com valores próximos aos apresentados pelos dos controles normais, pareados por sexo e idade.

No presente estudo, os valores das medidas da espessura macular total foram reduzidos em todos os nove setores do ETDRS nos pacientes com CCL, porém diferenças estatisticamente significativas só foram encontradas nos segmentos superior e inferior internos (P=0,03 em ambos). Ascaso et al.(ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014) avaliando 21 pacientes com CCL-A através da tecnologia DT (TCO Stratus) foram os primeiros a avaliar o volume macular nesta doença e encontraram uma diminuição da espessura da CFNRp e, paradoxalmente, um aumento do volume macular. Estes autores hipotetizaram que este aumento do volume macular nos pacientes com CCL poderia ser decorrente a inflamação ou gliose. Entretanto, uma análise mais detalhada deste estudo, mostra que é possível perceber que ocorreram

problemas na qualidade e confiabilidade das imagens capturadas e, consequentemente, nos valores gerados. Por exemplo, ao analisarmos as figuras deste artigo, nota-se que o *scan* peripapilar da TCO está totalmente descentrado e que a qualidade dos *scans* da TCO está reduzida, o que poderia comprometer de sobremaneira a interpretação dos resultados deste estudo. Além disto, a tecnologia por domínio de tempo utilizada neste estudo apresenta menor resolução (em torno de 10μm) e o protocolo de aquisição consiste em apenas seis linhas com comprimento de 6mm, sendo que os valores de espessura atribuídos aos diferentes setores do mapa ETDRS na região macular se faz por uma interpolação de valores, o que pode diminuir a confiabilidade do exame. Já na tecnologia de DF os aprimoramentos no protocolo de aquisição foram alcançados, onde toda uma área quadrada medindo 6x6mm na região macular com uma densidade de escaneamento de 512 (no sentido vertical) e 128 (no sentido horizontal) pixels é avaliada, promovendo assim medidas mais precisas e confiáveis. Utilizando a tecnologia DF, outros autores mostraram uma diminuição da espessura macular total em pacientes com CCL.(GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015; GIMÉNEZ CASTEJÓN; DUDEKOVA; GÓMEZ GALLEGO; LAJARA BLESA, 2016). Apesar dos protocolos de aquisição e análise da TCO-FV serem semelhantes ao da TCO-DF, devemos ter cautela em realizar comparações diretas entre os valores obtidos por cada um dos aparelhos. Apesar de não encontrarmos na literatura (via pesquisa realizada no PubMed) estudos comparando as medidas obtidas por estes dois aparelhos, que avaliassem especificamente as medidas avaliadas em nosso estudo, encontramos dois estudos (ARRIOLA-VILLALOBOS; FERNÁNDEZ-VIGO; DÍAZ-VALLE; ALMENDRAL-GÓMEZ *et al.*, 2017; KUDSIEH; FERNANDEZ-VIGO; DE-PABLO-GÓMEZ-DE-LIAÑO; FERNÁNDEZ-VIGO *et al.*, 2019) que mostraram fraca concordância entre os dois aparelhos. É possível que a maior resolução e avanços na capacidade de

segmentação da tecnologia por FV, possibilitaram uma delimitação mais precisa das camadas internas da retina e, consequentemente, um melhor desempenho diagnóstico deste aparelho, quando comparado às versões anteriores.

Acreditamos que a avaliação das camadas internas da retina, possa ser uma abordagem mais apropriada, em especial porque as diferentes camadas da retina podem ser acometidas de forma mais ou menos específica de acordo com a condição causadora. Conforme demonstrado em pacientes com DA, tanto em estudos clínicos como post-mortem, há envolvimento preferencial das camadas internas da retina, em especial das camadas de CGR nestes pacientes.(CHEUNG; ONG; HILAL; IKRAM *et al.*, 2015; CHOI; PARK; KIM, 2016; HINTON; SADUN; BLANKS; MILLER, 1986; KORONYO; BIGGS; BARRON; BOYER *et al.*, 2017) Esta forma de análise mais específica pode ser de fundamental importância também nos pacientes com CCL, uma vez que esta doença pode representar uma fase mais inicial da DA.

De fato, nossos resultados revelaram um acometimento preferencial das camadas internas da retina, especialmente da camada de CGR++. A análise deste parâmetro, em especial, por representar a soma da CFNRm com o complexo formado pela camada de células ganglionares e a plexiforme interna (CGR+) pode ser mais confiável, que a análise separada destas camadas. Nossos achados reforçam isto e estão de acordo com revisão publicada recentemente. (ALBER; GOLDFARB; THOMPSON; ARTHUR *et al.*, 2020) A análise das espessuras das camadas de CFNRm, CGR+ e CGR++, de acordo com a divisão em nove setores de acordo com o mapa ETDRS (excluindo-se a fóvea), foi significativa em dois de oito parâmetros para CFNRm, três em oito para CGR+ e seis em oito para CGR++. O desempenho relativamente ruim da CFNRm pode ser esperado, pelo menos em parte, por ser esta uma camada muito fina, o que pode promover dificuldades na sua correta identificação, além de estar sujeita a influência da

presença de alterações da interface vítreo-retiniana, como a presença de uma hialoide posterior aderida, por exemplo, ou por erros de detecção por artefatos gerados pela movimentação ocular, o que poderia proporcionar erros na estimação destes valores.

Outro importante aspecto deste estudo foi a análise do acometimento das camadas internas em três diferentes formas, de acordo com a área e setor macular avaliado. A análise das três camadas de forma global, em uma área de 6x6mm, pode ser interessante em doenças onde a perda neuronal ocorra de forma difusa, mas por outro lado, informações valiosas podem ser perdidas na possibilidade de uma determinada afecção gerar danos maculares mais localizados. Na presença de defeitos localizados, quando o aparelho realiza o cálculo, ele considera os valores de espessura, normais ou anormais, de toda área escaneada, promovendo assim uma diminuição na capacidade do aparelho em diferenciar os olhos doentes dos controles, porque em tese, estes valores acabam sendo somados, diminuindo assim o poder discriminatório do método. Isto pode ser observado em nossos resultados, por exemplo, nos valores da área sob a curva ROC das três camadas analisadas de forma global. Os valores destes três parâmetros, a citar CFNRm, CGR+ e CGR++ foram 0,70, 0,61 e 0,66, respectivamente. Estes são menores que os valores dos três melhores parâmetros de cada uma destas três camadas quando analisadas de forma setorizada, sendo 0,67 para o setor inferior externo para CFNRm, 0,71 para o setor temporal interno e 0,72 para o superior interno.

Além disto, esta forma de análise setorial da mácula, revelou uma tendência dos setores localizados no anel mais interno (3mm diâmetro), em especial para os parâmetros da camada de CGR++, serem os mais afetados. Acreditamos que isto possa ocorrer devido ao fato de que nesta região mais central, em torno de 3mm de diâmetro, exista uma maior concentração de células ganglionares. Em um estudo histológico de seis retinas humanas de pacientes jovens saudáveis, estes autores(CURCIO; ALLEN,

1990) demonstraram que a densidade de células ganglionares é maior entre 0,4 a 2 mm do centro da fóvea. De acordo com os nossos achados, em um recente estudo, Lad et al.(LAD; MUKHERJEE; STINNETT; COUSINS *et al.*, 2018) demonstraram que a espessura da camada de células ganglionar-plexiforme interna localizada nos setores mais internos (temporal inferior) foi menor nos pacientes com CCL. Em um estudo prévio por nós realizado envolvendo pacientes com DA, também revelou um padrão de acometimento macular mais central, quando analisamos a espessura macular total.(CUNHA; LOPES; COSTA-CUNHA; COSTA *et al.*, 2016) Neste estudo, não tivemos a oportunidade de analisar as camadas internas em diferentes setores, conforme realizado no presente estudo, por este motivo, apesar de padrão de acometimento entre as duas doenças, o CCL e a DA, poderem apresentar padrões semelhantes de acometimento, estes achados, entretanto, não podem ser diretamente comparados. É possível, portanto, que haja uma certa predileção pelo acometimento da região macular central tanto na DA e quanto no CCL.

A outra forma de análise das camadas internas na região macular que realizamos neste estudo foi a de uma área circular de 6mm de diâmetro dividido em seis setores (superior, nasal superior, temporal superior, inferior, nasal inferior e temporal inferior), cada setor medindo 60 graus, e excluindo-se a fóvea. Os valores das espessuras foram significativamente menores em dois de seis setores, para cada uma das três camadas (CFNRm, CGR+ e CGR++), com uma tendência dos setores inferiores serem os mais acometidos. Esta padrão de acometimento dos setores inferiores em pacientes com CCL foi também demonstrado por outros dois autores.(CHEUNG; ONG; HILAL; IKRAM *et al.*, 2015; CHOI; PARK; KIM, 2016) Cheung et al.(CHEUNG; ONG; HILAL; IKRAM *et al.*, 2015) encontrou redução nos setores temporal inferior e inferior nos pacientes com CCL, enquanto que Choi e colaboradores(CHOI; PARK; KIM, 2016)

demonstraram uma redução da espessura da camadas de células ganglionares-plexiforme interna nos setores inferior, inferior nasal e inferior temporal e que estas medidas foram as mais afetadas nos pacientes que converteram de CCL para DA. Entretanto, esta forma de análise, por não ser capaz em promover uma análise dos setores mais internos e externos, o seu desempenho diagnóstico, por razões semelhantes a mencionada anteriormente, pode ser pior quando comparado a divisão em nove setores, justamente por este último permitir uma análise mais individualizada dos setores internos e externos. Esta hipótese parece estar em acordo com os nossos resultados.

Outra importante abordagem neste estudo foi a avaliação da correlação das medidas das espessuras obtidas pela TCO-FV e os valores dos testes cognitivos nos pacientes com CCL. No presente estudo, correlacionamos a espessura da CFNRp, espessura macular total e das camadas internas com os valores do MEEM, MoCA e Pfeffer. De acordo com nosso conhecimento, nenhum estudo prévio realizou esta forma de avaliação, utilizando três avaliações cognitivas diferentes. Kesler et al. (KESLER; VAKHAPOVA; KORCZYN; NAFTALIEV *et al.*, 2011) compararam os valores de espessura da CFNRp obtidas pela TCO-DT e valores do MEEM em 24 pacientes com CCL e não encontraram correlação entres estes parâmetros. Gao e colaboradores(GAO; LIU; LI; BAI *et al.*, 2015) usando a tecnologia TCO-DF, não encontram correlação entre as medidas da espessura CFNRp e volume macular com os valores do MEEM em pacientes com CCL. Por outro lado, Ascaso et al.(ASCASO; CRUZ; MODREGO; LOPEZ-ANTON *et al.*, 2014) encontraram correlação entre os valores do MEEM e a espessura da CFNRp obtidas pela TCO-DT em 21 pacientes CCL-A. Em outro estudo, Oktem e colaboradores (OKTEM; DERLE; KIBAROGLU; OKTEM *et al.*, 2015) avaliando 35 pacientes com CCL, com a tecnologia TCO-DF, encontrou correlação

entre as medidas da espessura da CFNRp e valores do MEEM. Apesar destes achados serem um pouco controversos, acreditamos que uma abordagem mais adequada seria a correlação dos parâmetros maculares obtidos pela TCO, em especial das camadas internas da retina, com os testes cognitivos.

Nossos resultados revelaram a presença de correlação de diversos parâmetros obtidos pelo TCO-FV e os valores dos testes cognitivos, exceto para o Pfeffer. Esta avaliação não apresentou correlação significativa com os parâmetros obtidos pela TCO. Por outro lado, tanto o teste do MEEM quanto o MoCA, apresentaram correlações significativas com diversas as medidas da TCO, tanto para espessura macular total quanto para espessura macular interna, em especial para as camadas CGR+ e CGR++, tanto para a divisão de seis e nove setores. Portanto, nossos resultados sugerem que tanto a espessura macular total quanto a espessura da camada de células ganglionares-plexiforme interna, somada ou não a espessura da CFNRm, podem ser utilizadas como parâmetros que estimem de forma indireta a intensidade do comprometimento cognitivo em pacientes com CCL-A. Em acordo com nossos achados, Choi et al.(CHOI; PARK; KIM, 2016) demonstraram que a espessura da camadas de células ganglionares-plexiforme interna obtidas pela TCO-FD se correlacionou de forma significativa com a intensidade do déficit cognitivo em pacientes com CCL. Por outro lado, em nosso estudo, a avaliação da espessura da CFNR na região macular não apresentou correlação significativa com a maioria dos parâmetros analisados, sugerindo que a análise desta camada isolada não representa um bom parâmetro para estimarmos o grau de comprometimento cognitivo nesta doença.

O estudo apresentou algumas limitações, sendo a principal delas o tamanho relativamente pequeno da amostra. Isto se deve em parte devido aos critérios rígidos de inclusão. De fato, vários pacientes foram excluídos devido concomitância de doenças

oculares como a neuropatia óptica glaucomatosa e doença macular, doenças sistêmicas como diabetes e histórico de infarto agudo do miocárdio e AVC. Adotamos critérios mais rígidos de seleção para minimizar a possível interferência que as doenças sistêmicas e oculares poderiam promover nas medidas da CFNRp e da espessura macular e evitar assim vieses comumente apontados em outros estudos. Outra limitação é a ausência de uma análise das camadas externas da retina. O *software* atual da TCO-FV não permite a análise quantitativa das camadas externas da retina segmentadas. Esperamos que esse recurso seja introduzido em futuro próximo e que em futuros estudos a análise das camadas mais externas da retina possa ser realizada em pacientes com CCL.

7. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados do presente estudo, concluímos que:

1 Não houve diferença entre as medidas da espessura da CFNRp nos pacientes com CCL-A quando comparados aos controles.

2 As medidas da espessura macular total foram significativamente menores nos pacientes com CCL-A quando comparados aos controles apenas para os setores temporal e inferior interno.

3 As medidas da espessura das camadas internas, CFNRm, CGR+ e CGR++, foram significativamente menores nos pacientes com CCL-A quando comparados aos controles em diversos setores avaliados, em especial para os setores maculares mais internos e para a camada de CGR++.

4 Houve correlação significativa entre diversos parâmetros de espessura obtidos pela TCO-FV e os valores do MEEM e o MoCA, em especial entre os valores de espessura macular total e os valores do MEEM; das camadas de CGR+ e CGR++ divididas em seis setores com os valores do MEEM e do MoCA e destas camadas divididas em nove setores com os valores do MEEM.

5 Não houve correlação para a maioria dos parâmetros de espessura obtidos pela TCO-FV e os valores do questionário de Pfeffer.

Os resultados do presente estudo sugerem que o exame de TCO-FV pode ser um método útil na avaliação clínica de pacientes com CCL-A, e a redução da espessura das camadas internas da retina na região macular central pode promover importantes informações sobre o padrão de envolvimento ocular nesta doença e que esta tecnologia parece ser um promissor biomarcador ocular em pacientes com CCL.

8. ANEXOS

Anexo A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFJF

UFJF - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Correlação entre o déficit cognitivo e a perda neural retiniana avaliada pela tomografia de coerência óptica de domínio Fourier em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve"

Pesquisador: Ana Laura Maciel Almeida

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61699616.0.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.950.667

Apresentação do Projeto:

O projeto avalia queixa clínica de perda de memória quando essa é considera maior que o esperado para a faixa de idade sem comprometer suas atividades diárias em paciente sem diagnóstico de demência. Os critérios diagnósticos são: queixa cognitiva, geralmente alteração de memória, especialmente se confirmada por um informante.

Na prática clínica, a maioria dos casos de Doença de Alzheimer, assim como os de comprometimento cognitivo leve, o diagnóstico é baseado em aspectos clínicos, testes cognitivos, exames laboratoriais e exames de neuroimagem. A busca de marcadores clínicos que possibilitem o diagnóstico e o monitoramento destes pacientes é fundamental. Estudos demonstraram que em pacientes com doença de Alzheimer alterações ao exame de fundo de olho podem ser detectadas, sendo mais comum a observação de palidez e atrofia do nervo óptico. Uma maneira de avaliarmos a perda neural através do exame de fundo de olho é pela medida da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) pelo tomógrafo de coerência óptica. Este instrumento diagnóstico é capaz de fornecer imagens transversais e bi-dimensionais das micro-estruturas oculares internas do pólo posterior do olho, incluindo a CFNR peripapilar, o disco óptico e a mácula.O Assim podemos ter uma importante ferramenta na avaliação e monitoramento dos pacientes, possibilitando o diagnóstico do distúrbio ainda na sua expressão leve inicial antes que a demência ocorra, o que

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br

torna-se extremamente relevante, com a possibilidade de tratamentos que possam interferir com a história natural da doença e retardar ou mesmo prevenir a rápida evolução para demência.

Objetivo da Pesquisa:

Primariamente avaliar os parâmetros da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar, espessura macular total e das camadas mais internas da retina medidos pela tomografia de coerência óptica de alta resolução pelo método de domínio de Fourier em pacientes com comprometimento cognitivo leve comparados com controles normais. Adicionalmente verificar a correlação entre os parâmetros da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar e maculares medidos pelo OCT de domínio de Fourier e o grau de comprometimento cognitivo, avaliado pelo mini exame do estado mental (MEEM) e o avaliação cognitiva Montreal (do inglês Montreal Cognitive Assessment -MoCA) em pacientes com CCL e controles normais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco nesse estudo pode ser gerado pelo desconforto causado ao paciente ao ser avaliado na sua cognição se confrontando com uma situação não percebida por ele mesmo. Os benefícios são grandes pois o exame é de fácil e rápida realização a nível ambulatorial tanto para o diagnóstico como para monitoramento da evolução.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto em questão é relevante pois possibilita uma avaliação precisa, de baixo custo e com precocidade para intervenções na qualidade de vida de um número grande de pessoas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A apresentação do projeto esta clara e precisa com destaque para a metodologia a ser utilizada na realização das avaliações.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado em reunião do CEP e revisado em 05 março.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

UFJF - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE

Continuação do Parecer: 1.950.667

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_747363.pdf	26/01/2017 10:30:49		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_747363.pdf	26/01/2017 10:24:13		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_OCT_e_CCL.doc	04/11/2016 22:15:43	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Outros	Lates_Mario_Monteiro.JPG	24/10/2016 23:37:48	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	23/10/2016 23:04:31	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Outros	comprovante_registro_projeto_pesquisa.pdf	23/10/2016 23:02:22	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Outros	comprovante_registro_pesqisador.pdf	23/10/2016 23:01:28	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Outros	carta_encaminhamento.pdf	23/10/2016 23:00:29	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Outros	lates_Ana_Laura.pdf	23/10/2016 22:59:13	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Outros	lates_leopoldo.pdf	23/10/2016 22:57:56	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	23/10/2016 22:51:34	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Outros	Lates_Leonardo.pdf	11/10/2016 22:39:59	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	01/07/2016 16:42:29	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura_e_Concordancia.pdf	30/06/2016 23:10:25	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_FMUSP_Co_Participante_21_06_16.pdf	29/06/2016 22:56:50	Ana Laura Maciel Almeida	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br

JUIZ DE FORA, 06 de Março de 2017

Assinado por:
Letícia Coutinho Lopes Moura
(Coordenador)

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br

Anexo B – Declaração da FMUSP de Co-Participante

MEDICINA

USP

D E C L A R A Ç Ã O

Declaro para os devidos fins que o Projeto de Pesquisa intitulado " **Correlação entre o déficit cognitivo e a perda neural retiniana avaliada pela tomografia de coerência óptica de domínio Fourier em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve"** a ser desenvolvido no Departamento de Oftalmologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, será tema de Tese de Doutorado da Professora Ana Laura Maciel Almeida dentro do Programa de Pós-Graduação – Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob minha orientação.

São Paulo, 21 de Junho de 2016

PROF.DR. MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO
Professor Associado Depto. Oftalmologia e Otorrinolaringologia – FMUSP
Coordenador do Programa de Pós-Graduação Oftalmologia – FMUSP
N.USP 1425743

Cv Lattes	**http://lattes.cnpq.br/2835897475180267**

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF	

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa "Correlação entre o déficit cognitivo e a perda neural retiniana avaliada pela tomografia de coerência óptica de domínio Fourier em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve". Nesta pesquisa pretendemos "avaliar os parâmetros da espessura da camada de fibras nervosas da retina e macular medidos pela tomografia de coerência óptica de alta resolução em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)". O motivo que nos leva a estudar "é que a tomografia de coerência óptica, que é um método de exame não invasivo que permite a aquisição e análise das estruturas oculares internas (localizadas no interior do olho), em especial da retina e do nervo óptico. A retina é um tecido nervoso capaz de dar início ao processo de formação da imagem (de forma semelhante a um filme fotográfico) e o nervo óptico responsável por conduzir estas informações geradas pela retina até o cérebro. Sabe-se que em pacientes com CCL, as alterações clínicas podem ser o início de um quadro degenerativo de perda de neurônios como na doença de Alzheimer. Como a retina e o nervo óptico também são formadas por neurônios é possível que em pacientes com CCL, estas células e suas fibras, também sejam afetadas. A tomografia de coerência óptica pode detectar alterações no número destas células e fibras nervosas que fazem parte da retina e do nervo óptico e podem, portanto, detectar alterações (para mais ou para menos) nestas estruturas. Os resultados desta pesquisa podem ajudar a compreender melhor as causas que levam a perda visual em pacientes com CCL, além de promover maiores informações sobre o quadro clínico e evolução desta doença."
Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos; "Todos os pacientes que já possuem diagnóstico de CCL (realizado por um neurologista) e que estão em acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora poderão ser incluídos no estudo, de acordo com certos critérios específicos determinados pelos pesquisadores. Os pacientes deverão ter seu estado cognitivo avaliado pelo neurologista através de um simples teste por meio de um questionário. Após isto, os pacientes serão encaminhados para avaliação oftalmológica completa no departamento de Oftalmologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, incluindo a realização do exame de tomografia de coerência óptica de alta resolução. Para realização deste exame pode ser necessário a dilatação da pupila, o que é realizado de forma rotineira em todo paciente que é submetido a um exame oftalmológico completo. A tomografia de coerência óptica é um exame não invasivo (e por isto não promove dor ou outro desconforto adicional) e que funciona como se fosse uma máquina fotográfica que tira fotos da parte interna do olho. Durante a realização do exame o paciente é solicitado a sentar em uma cadeira, apoiar o queixo e a testa em um suporte próprio e fixar por alguns segundos o olhar em um pequeno objeto (uma mira) visto no interior do aparelho enquanto os dados da retina e do nervo óptico são captados. Depois os dados dos pacientes

resultantes das medidas realizadas pelo aparelho serão comparados com os de indivíduos (semelhantes em sexo e idade) sem CCL. Isto é importante para que os pesquisadores determinem se há diferença entre as medidas dos pacientes com os indivíduos normais (também chamados de controles).

"Com relação aos riscos que os pacientes podem correr ao participarem deste estudo, conforme mencionado anteriormente, para realização do exame oftalmológico pode ser necessário o uso de colírios que tem a finalidade de dilatar a pupila. Este procedimento é realizado em consultas oftalmológicas de rotina e, sempre antes da colocação do colírio, o paciente é avaliado pelo médico oftalmologista. No momento da colocação do colírio é comum que alguns pacientes percebam um pouco de ardência, mas a melhora ocorre espontaneamente após alguns segundos. Alguns pacientes podem se queixar de leve turvação visual e desconforto leve com a luz, após a dilatação da pupila. Mas dentro de algumas horas este desconforto se resolve espontaneamente, sem maiores problemas. A realização do exame de tomografia de coerência óptica normalmente dura alguns segundos e não traz nenhum risco ou desconforto adicional ao paciente e conforme mencionado anteriormente é semelhante a realização de um exame fotográfico. Esta pesquisa não prevê benefícios diretos ou ressarcimento aos pacientes, mas pode ajudar de forma a compreender os mecanismos de perda visual relacionadas ao CCL, além de prevenir ou diagnosticar outras doenças oftalmológicas, uma vez que os pacientes serão submetidos a um exame oftalmológico completo". Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra será fornecida ao senhor. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao senhor.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa "Correlação entre o déficit cognitivo e a perda neural retiniana avaliada pela tomografia de coerência óptica de domínio Fourier em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve", de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20 .

Nome Assinatura participante Data

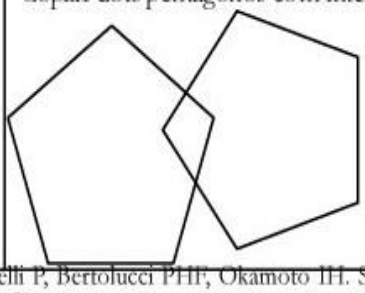
Nome Assinatura pesquisador Data

Nome Assinatura testemunha Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:
CEP HU-UFJF – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE DOM BOSCO, 2O. ANDAR
FONE 4009-5336
E-MAIL: CEP.HU@UFJF.EDU.BR

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: ANA LAURA MACIEL ALMEIDA
ENDEREÇO: -SERVIÇO DE NEUROLOGIA –HU-UFJF
RUA CATULO BREVIGLIERE S/Nº
CEP: 36036110 – JUIZ DE FORA – MG
FONE: (32) 4009-5145
E-MAIL: ANALAURANEURO@OUTLOOK.COM

Anexo D – Mini Exame do Estado Mental

Orientação temporal (5 pontos)	Qual a hora aproximada?
	Em que dia da semana estamos?
	Que dia do mês é hoje?
	Em que mês estamos?
	Em que ano estamos?
Orientação espacial (5 pontos)	Em que local estamos?
	Que local é este aqui?
	Em que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?
	Em que cidade nós estamos?
	Em que estado nós estamos?
Registro (3 pontos)	Repetir: CARRO, VASO, TIJOLO
Atenção e cálculo (5 pontos)	Subtrair: 100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65
Memória de evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?
Nomear 2 objetos (2 pontos)	Relógio e caneta
REPETIR (1 ponto)	"Nem aqui, nem ali, nem lá"
Comando de estágios (3 pontos)	Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão
Escrever uma frase completa (1 ponto)	Escrever uma frase que tenha sentido
Ler e executar (1 ponto)	Feche seus olhos
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção 

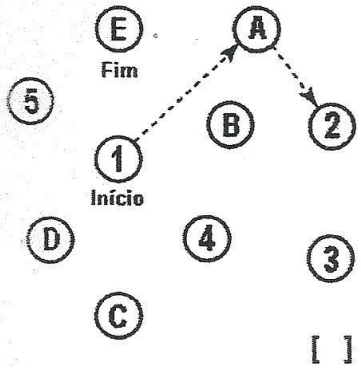
Fonte: Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental n Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3B):777-81.

Anexo E – *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)

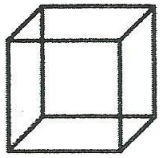
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome:_____ Data de nascimento: __/__/__
Escolaridade:_____ Data de avaliação: __/__/__
Sexo:_____ Idade:_____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA — Pontos



[ ]



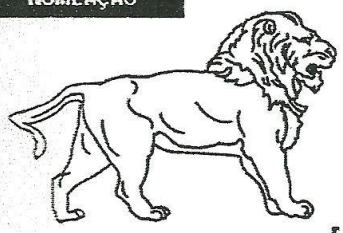
Copiar o cubo [ ]

Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)

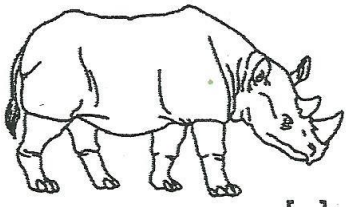
[ ] Contorno [ ] Números [ ] Ponteiros

__/5

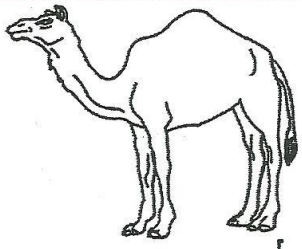
NOMEAÇÃO



[ ]



[ ]



[ ]

__/3

MEMÓRIA

Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos

	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho
1ª tentativa					
2ª tentativa					

Sem Pontuação

ATENÇÃO

Leia a seqüência de números (1 número por segundo)

O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [ ] 2 1 8 5 4

O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [ ] 7 4 2

__/2

Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.

[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

__/1

Subtração de 7 começando pelo 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65

4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto

__/3

LINGUAGEM

Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [ ]

O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. [ ]

__/2

Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [ ]_____ (N ≥ 11 palavras)

__/1

ABSTRAÇÃO

Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [ ] trem - bicicleta [ ] relógio - régua

__/2

EVOCAÇÃO TARDIA

Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
OPCIONAL Pista de categoria						
Pista de múltipla escolha						

__/5

ORIENTAÇÃO

[ ] Dia do mês [ ] Mês [ ] Ano [ ] Dia da semana [ ] Lugar [ ] Cidade

__/6

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
Versão experimental Brasileira: *Ana Luisa Rosas Sarmento*
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman
(UNIFESP-SP 2007)

TOTAL
Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade __/30

Anexo F – Questionário de Atividades Funcionais (Pfeffer)

Questionário de Avaliação das Atividades de Vida Diária Instrumentais (segundo PEFFER, 1982)				
0. Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora 1. Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldade 2. Necessita de ajuda 3. Não é capaz				
	0	1	2	3
1) Ele(a) manuseia seu próprio dinheiro?				
2) Ele(a) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho?				
3) Ele(a) é capaz de esquentar água para o café e apagar o fogo?				
4) Ele(a) é capaz de preparar uma comida?				
5) Ele(a) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?				
6) Ele(a) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou de televisão, um jornal ou uma revista?				
7) Ele(a) é capaz de lembrar de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?				
8) Ele(a) é capaz de manusear seus próprios remédios?				
9) Ele(a) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?				
10) Ele(a) pode ser deixado sozinho(a) de forma segura? 0. Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1. Sim, mas com precauções, ou nunca ficou e agora teria dificuldades 2. Sim, por períodos curtos 3. Não poderia				
Total de pontos: (Máximo=30 pontos)				
Escore: até 5 pontos é considerado normal. Acima de 5 pontos considera-se comprometimento das atividades de vida diárias.				

9. REFERÊNCIAS

AFONSO, C. L.; RAZA, A. S.; KREUZ, A. C.; HOKAZONO, K. *et al.* Relationship Between Pattern Electroretinogram, Frequency-Domain OCT, and Automated Perimetry in Chronic Papilledema From Pseudotumor Cerebri Syndrome. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 56, n. 6, p. 3656-3665, Jun 2015.

ALBER, J.; GOLDFARB, D.; THOMPSON, L. I.; ARTHUR, E. *et al.* Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. **Alzheimers Dement**, 16, n. 1, p. 229-243, Jan 2020.

ALI, J. I.; SMART, C. M.; GAWRYLUK, J. R. Subjective Cognitive Decline and APOE ε4: A Systematic Review. **J Alzheimers Dis**, Jul 2018.

ALMEIDA, A. L. M.; PIRES, L. A.; FIGUEIREDO, E. A.; COSTA-CUNHA, L. V. F. *et al.* Correlation between cognitive impairment and retinal neural loss assessed by swept-source optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment. **Alzheimers Dement (Amst)**, 11, p. 659-669, Dec 2019.

APOLINARIO, D.; DOS SANTOS, M. F.; SASSAKI, E.; PEGORARO, F. *et al.* Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Memory Index Score (MoCA-MIS) in Brazil: Adjusting the nonlinear effects of education with fractional polynomials. **Int J Geriatr Psychiatry**, 33, n. 7, p. 893-899, Jul 2018.

ARMSTRONG, R. A. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. **Optom Vis Sci**, 73, n. 11, p. 677-682, Nov 1996.

ARRIOLA-VILLALOBOS, P.; FERNÁNDEZ-VIGO, J. I.; DÍAZ-VALLE, D.; ALMENDRAL-GÓMEZ, J. *et al.* Lower Tear Meniscus Measurements Using a New Anterior Segment Swept-Source Optical Coherence Tomography and Agreement With Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. **Cornea**, 36, n. 2, p. 183-188, Feb 2017.

ARVANITAKIS, Z.; SHAH, R. C.; BENNETT, D. A. Diagnosis and Management of Dementia: Review. **JAMA**, 322, n. 16, p. 1589-1599, 10 2019.

ASCASO, F. J.; CRUZ, N.; MODREGO, P. J.; LOPEZ-ANTON, R. *et al.* Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. **J Neurol**, 261, n. 8, p. 1522-1530, Aug 2014.

ASSOCIATION, A. S. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement**, 12, n. 4, p. 459-509, Apr 2016.

BAMBO, M. P.; GARCIA-MARTIN, E.; OTIN, S.; PINILLA, J. *et al.* Visual function and retinal nerve fibre layer degeneration in patients with Alzheimer disease: correlations with severity of dementia. **Acta Ophthalmol**, 93, n. 6, p. e507-508, Sep 2015.

BAYHAN, H. A.; ASLAN BAYHAN, S.; CELIKBILEK, A.; TANIK, N. *et al.* Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. **Clin Exp Ophthalmol**, 43, n. 2, p. 145-151, Mar 2015.

BERCHTOLD, N. C.; COTMAN, C. W. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. **Neurobiol Aging**, 19, n. 3, p. 173-189, 1998 May-Jun 1998.

BERISHA, F.; FEKE, G. T.; TREMPE, C. L.; MCMEEL, J. W. *et al.* Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 48, n. 5, p. 2285-2289, May 2007.

BERTOLUCCI, P. H.; BRUCKI, S. M.; CAMPACCI, S. R.; JULIANO, Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. **Arq Neuropsiquiatr**, 52, n. 1, p. 1-7, Mar 1994.

BLANKS, J. C.; SCHMIDT, S. Y.; TORIGOE, Y.; PORRELLO, K. V. *et al.* Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. **Neurobiol Aging**, 17, n. 3, p. 385-395, 1996 May-Jun 1996.

BLANKS, J. C.; TORIGOE, Y.; HINTON, D. R.; BLANKS, R. H. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. **Neurobiol Aging**, 17, n. 3, p. 377-384, 1996 May-Jun 1996.

BORSON, S.; SCANLAN, J.; BRUSH, M.; VITALIANO, P. *et al.* The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. **Int J Geriatr Psychiatry**, 15, n. 11, p. 1021-1027, Nov 2000.

BOWD, C.; WEINREB, R. N.; WILLIAMS, J. M.; ZANGWILL, L. M. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol**, 118, n. 1, p. 22-26, Jan 2000.

BRUCKI, S. M.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. *et al.* [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, 61, n. 3B, p. 777-781, Sep 2003.

BULUT, M.; YAMAN, A.; EROL, M. K.; KURTULUŞ, F. *et al.* Choroidal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Type Dementia. **J Ophthalmol**, 2016, p. 7291257, 2016.

BURNS, A.; ZAUDIG, M. Mild cognitive impairment in older people. **Lancet**, 360, n. 9349, p. 1963-1965, Dec 2002.

CESAR, K. G.; YASSUDA, M. S.; PORTO, F. H. G.; BRUCKI, S. M. D. *et al.* MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, 77, n. 11, p. 775-781, Nov 2019.

CHAN, C. C.; FAGE, B. A.; BURTON, J. K.; SMAILAGIC, N. *et al.* Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a secondary care setting. **Cochrane Database Syst Rev**, 9, p. CD011414, 09 2019.

CHAN, V. T. T.; SUN, Z.; TANG, S.; CHEN, L. J. *et al.* Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Ophthalmology**, 126, n. 4, p. 497-510, Apr 2019.

CHEN, C. L.; ZHANG, A.; BOJIKIAN, K. D.; WEN, J. C. *et al.* Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Vascular Microcirculation in Glaucoma Using Optical Coherence Tomography-Based Microangiography. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 57, n. 9, p. OCT475-485, 07 2016.

CHEN, P. H.; CHENG, S. J.; LIN, H. C.; LEE, C. Y. *et al.* Risk Factors for the Progression of Mild Cognitive Impairment in Different Types of Neurodegenerative Disorders. **Behav Neurol**, 2018, p. 6929732, 2018.

CHEUNG, C. Y.; ONG, Y. T.; HILAL, S.; IKRAM, M. K. *et al.* Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis**, 45, n. 1, p. 45-56, 2015.

CHOI, S. H.; PARK, S. J.; KIM, N. R. Macular Ganglion Cell -Inner Plexiform Layer Thickness Is Associated with Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment and Alzheimers Disease. **PLoS One**, 11, n. 9, p. e0162202, 2016.

COSTA-CUNHA, L. V.; CUNHA, L. P.; MALTA, R. F.; MONTEIRO, M. L. Comparison of Fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve. **Am J Ophthalmol**, 147, n. 1, p. 56-63.e52, Jan 2009.

CRONIN-GOLOMB, A. Vision in Alzheimer's disease. **Gerontologist**, 35, n. 3, p. 370-376, Jun 1995.

CRONIN-GOLOMB, A.; CORKIN, S.; RIZZO, J. F.; COHEN, J. *et al.* Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. **Ann Neurol**, 29, n. 1, p. 41-52, Jan 1991.

CUNHA, J. P.; PROENÇA, R.; DIAS-SANTOS, A.; ALMEIDA, R. *et al.* OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 255, n. 9, p. 1827-1835, Sep 2017.

CUNHA, L. P.; LOPES, L. C.; COSTA-CUNHA, L. V.; COSTA, C. F. *et al.* Macular Thickness Measurements with Frequency Domain-OCT for Quantification of Retinal Neural Loss and its Correlation with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. **PLoS One**, 11, n. 4, p. e0153830, 2016.

CURCIO, C. A.; ALLEN, K. A. Topography of ganglion cells in human retina. **J Comp Neurol**, 300, n. 1, p. 5-25, Oct 1990.

CURCIO, C. A.; DRUCKER, D. N. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. **Ann Neurol**, 33, n. 3, p. 248-257, Mar 1993.

DAVIES, D. C.; MCCOUBRIE, P.; MCDONALD, B.; JOBST, K. A. Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. **Br J Ophthalmol**, 79, n. 6, p. 596-600, Jun 1995.

DELONG, E. R.; DELONG, D. M.; CLARKE-PEARSON, D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. **Biometrics**, 44, n. 3, p. 837-845, Sep 1988.

DEN HAAN, J.; CSINSCIK, L.; PARKER, T.; PATERSON, R. W. *et al.* Retinal thickness as potential biomarker in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. **Alzheimers Res Ther**, 11, n. 1, p. 62, Jul 2019.

DEN HAAN, J.; VERBRAAK, F. D.; VISSER, P. J.; BOUWMAN, F. H. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. **Alzheimers Dement (Amst)**, 6, p. 162-170, 2017.

DUBOIS, B.; HAMPEL, H.; FELDMAN, H. H.; SCHELTENS, P. *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. **Alzheimers Dement**, 12, n. 3, p. 292-323, Mar 2016.

ERASLAN, M.; ÇERMAN, E.; ÇEKIÇ, O.; BALCI, S. *et al.* Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. **Turk J Med Sci**, 45, n. 5, p. 1106-1114, 2015.

EVANS, D. A.; BENNETT, D. A.; WILSON, R. S.; BIENIAS, J. L. *et al.* Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to apolipoprotein E allele status. **Arch Neurol**, 60, n. 2, p. 185-189, Feb 2003.

FERNANDES, D. B.; RAZA, A. S.; NOGUEIRA, R. G.; WANG, D. *et al.* Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. **Ophthalmology**, 120, n. 2, p. 387-394, Feb 2013.

FERRARI, L.; HUANG, S. C.; MAGNANI, G.; AMBROSI, A. *et al.* Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, 56, n. 3, p. 1101-1107, 2017.

FISCHER, P.; JUNGWIRTH, S.; ZEHETMAYER, S.; WEISSGRAM, S. *et al.* Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. **Neurology**, 68, n. 4, p. 288-291, Jan 2007.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, 12, n. 3, p. 189-198, Nov 1975.

FOX, N. C.; COUSENS, S.; SCAHILL, R.; HARVEY, R. J. *et al.* Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects. **Arch Neurol**, 57, n. 3, p. 339-344, Mar 2000.

GALVIN, J. E. Using Informant and Performance Screening Methods to Detect Mild Cognitive Impairment and Dementia. **Curr Geriatr Rep**, 7, n. 1, p. 19-25, Mar 2018.

GAO, L.; LIU, Y.; LI, X.; BAI, Q. *et al.* Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Arch Gerontol Geriatr**, 60, n. 1, p. 162-167, 2015 Jan-Feb 2015.

GAO, Q.; GWEE, X.; FENG, L.; NYUNT, M. S. Z. *et al.* Mild Cognitive Impairment Reversion and Progression: Rates and Predictors in Community-Living Older Persons in the Singapore Longitudinal Ageing Studies Cohort. **Dement Geriatr Cogn Dis Extra**, 8, n. 2, p. 226-237, 2018 May-Aug 2018.

GARCIA-MARTIN, E.; BAMBO, M. P.; MARQUES, M. L.; SATUE, M. *et al.* Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. **Acta Ophthalmol**, 94, n. 6, p. e454-459, Sep 2016.

GEDA, Y. E.; ROBERTS, R. O.; KNOPMAN, D. S.; CHRISTIANSON, T. J. *et al.* Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. **Arch Neurol**, 67, n. 1, p. 80-86, Jan 2010.

GELDMACHER, D. S.; WHITEHOUSE, P. J. Differential diagnosis of Alzheimer's disease. **Neurology**, 48, n. 5 Suppl 6, p. S2-9, May 1997.

GHARBIYA, M.; TREBBASTONI, A.; PARISI, F.; MANGANIELLO, S. *et al.* Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. **J Alzheimers Dis**, 40, n. 4, p. 907-917, 2014.

GILLIS, C.; MIRZAEI, F.; POTASHMAN, M.; IKRAM, M. A. *et al.* The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. **Alzheimers Dement (Amst)**, 11, p. 248-256, Dec 2019.

GIMÉNEZ CASTEJÓN, D.; DUDEKOVA, M.; GÓMEZ GALLEGO, M.; LAJARA BLESA, J. Macular Thickness in Subjective Memory Complaints and Mild Cognitive

Impairment: A Non-Invasive Biomarker. **Neuroophthalmology**, 40, n. 1, p. 16-22, Feb 2016.

GOLZAN, S. M.; GOOZEE, K.; GEORGEVSKY, D.; AVOLIO, A. *et al.* Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimers Res Ther**, 9, n. 1, p. 13, Mar 2017.

GRAHAM, J. E.; ROCKWOOD, K.; BEATTIE, B. L.; EASTWOOD, R. *et al.* Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. **Lancet**, 349, n. 9068, p. 1793-1796, Jun 1997.

GROUP, G. N. D. C. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet Neurol**, 16, n. 11, p. 877-897, 11 2017.

GÜNEŞ, A.; DEMIRCI, S.; TÖK, L.; TÖK, Ö. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease using spectral-domain optical coherence tomography. **Turk J Med Sci**, 45, n. 5, p. 1094-1097, 2015.

HAN, J. W.; KIM, T. H.; LEE, S. B.; PARK, J. H. *et al.* Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. **Alzheimers Dement**, 8, n. 6, p. 553-559, Nov 2012.

HEBERT, L. E.; SCHERR, P. A.; BIENIAS, J. L.; BENNETT, D. A. *et al.* Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. **Arch Neurol**, 60, n. 8, p. 1119-1122, Aug 2003.

HERRERA, E., JR.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A. S.; NITRINI, R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, 16, n. 2, p. 103-108, Apr-Jun 2002.

HINTON, D. R.; SADUN, A. A.; BLANKS, J. C.; MILLER, C. A. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. **N Engl J Med**, 315, n. 8, p. 485-487, Aug 1986.

HOOD, D. C.; SLOBODNICK, A.; RAZA, A. S.; DE MORAES, C. G. *et al.* Early glaucoma involves both deep local, and shallow widespread, retinal nerve fiber damage of the macular region. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 55, n. 2, p. 632-649, Feb 2014.

HUANG, D.; SWANSON, E. A.; LIN, C. P.; SCHUMAN, J. S. *et al.* Optical coherence tomography. **Science**, 254, n. 5035, p. 1178-1181, Nov 1991.

ISERI, P. K.; ALTINAŞ, O.; TOKAY, T.; YÜKSEL, N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. **J Neuroophthalmol**, 26, n. 1, p. 18-24, Mar 2006.

JACK, C. R.; BENNETT, D. A.; BLENNOW, K.; CARRILLO, M. C. *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, 14, n. 4, p. 535-562, 04 2018.

JENKINS, R.; FOX, N. C.; ROSSOR, A. M.; HARVEY, R. J. *et al.* Intracranial volume and Alzheimer disease: evidence against the cerebral reserve hypothesis. **Arch Neurol**, 57, n. 2, p. 220-224, Feb 2000.

JONGSIRIYANYONG, S.; LIMPAWATTANA, P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. **Am J Alzheimers Dis Other Demen**, p. 1533317518791401, Aug 2018.

KAROW, D. S.; MCEVOY, L. K.; FENNEMA-NOTESTINE, C.; HAGLER, D. J. *et al.* Relative capability of MR imaging and FDG PET to depict changes associated with prodromal and early Alzheimer disease. **Radiology**, 256, n. 3, p. 932-942, Sep 2010.

KESLER, A.; VAKHAPOVA, V.; KORCZYN, A. D.; NAFTALIEV, E. *et al.* Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Clin Neurol Neurosurg**, 113, n. 7, p. 523-526, Sep 2011.

KIRBAS, S.; TURKYILMAZ, K.; ANLAR, O.; TUFEKCI, A. *et al.* Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. **J Neuroophthalmol**, 33, n. 1, p. 58-61, Mar 2013.

KNOLL, B.; SIMONETT, J.; VOLPE, N. J.; FARSIU, S. *et al.* Retinal nerve fiber layer thickness in amnestic mild cognitive impairment: Case-control study and meta-analysis. **Alzheimers Dement (Amst)**, 4, p. 85-93, 2016.

KOCHHANN, R.; VARELA, J. S.; LISBOA, C. S. M.; CHAVES, M. L. F. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. **Dement Neuropsychol**, 4, n. 1, p. 35-41, 2010 Jan-Mar 2010.

KORONYO, Y.; BIGGS, D.; BARRON, E.; BOYER, D. S. *et al.* Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. **JCI Insight**, 2, n. 16, Aug 2017.

KROMER, R.; SERBECIC, N.; HAUSNER, L.; FROELICH, L. *et al.* Detection of Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Alzheimer's Disease Using SD-OCT. **Front Psychiatry**, 5, p. 22, 2014.

KUDSIEH, B.; FERNANDEZ-VIGO, J. I.; DE-PABLO-GÓMEZ-DE-LIAÑO, L.; FERNÁNDEZ-VIGO, C. *et al.* Agreement between Fourier-domain and swept-source optical coherence tomography used for optic nerve head measurements. **J Fr Ophtalmol**, Nov 2019.

KWON, J. Y.; YANG, J. H.; HAN, J. S.; KIM, D. G. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. **Korean J Ophthalmol**, 31, n. 6, p. 548-556, Dec 2017.

LAD, E. M.; MUKHERJEE, D.; STINNETT, S. S.; COUSINS, S. W. *et al.* Evaluation of inner retinal layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease. **PLoS One**, 13, n. 2, p. e0192646, 2018.

LARROSA, J. M.; GARCIA-MARTIN, E.; BAMBO, M. P.; PINILLA, J. *et al.* Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 55, n. 5, p. 3043-3051, May 2014.

LEE, S. H.; CHO, A.; MIN, Y. K.; LEE, Y. K. *et al.* Comparison of the montreal cognitive assessment and the mini-mental state examination as screening tests in hemodialysis patients without symptoms. **Ren Fail**, 40, n. 1, p. 323-330, Nov 2018.

LEUNG, C. K.; YU, M.; WEINREB, R. N.; YE, C. *et al.* Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. **Ophthalmology**, 119, n. 4, p. 731-737, Apr 2012.

LEUNG, C. K. S.; YE, C.; WEINREB, R. N.; YU, M. *et al.* Impact of age-related change of retinal nerve fiber layer and macular thicknesses on evaluation of glaucoma progression. **Ophthalmology**, 120, n. 12, p. 2485-2492, Dec 2013.

LI, X.; JIA, S.; ZHOU, Z.; JIN, Y. *et al.* The role of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its memory tasks for detecting mild cognitive impairment. **Neurol Sci**, 39, n. 6, p. 1029-1034, Jun 2018.

LIMA, V. C.; PRATA, T. S.; CASTRO, D. P.; CASTRO, L. C. *et al.* Macular changes detected by Fourier-domain optical coherence tomography in patients with hypotony without clinical maculopathy. **Acta Ophthalmol**, 89, n. 3, p. e274-277, May 2011.

LIU, D.; ZHANG, L.; LI, Z.; ZHANG, X. *et al.* Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **BMC Neurol**, 15, p. 14, Feb 2015.

LIU, S.; ONG, Y. T.; HILAL, S.; LOKE, Y. M. *et al.* The Association Between Retinal Neuronal Layer and Brain Structure is Disrupted in Patients with Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, 54, n. 2, p. 585-595, 09 2016.

LU, Y.; LI, Z.; ZHANG, X.; MING, B. *et al.* Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. **Neurosci Lett**, 480, n. 1, p. 69-72, Aug 2010.

LÓPEZ-DE-EGUILETA, A.; LAGE, C.; LÓPEZ-GARCÍA, S.; POZUETA, A. *et al.* Ganglion cell layer thinning in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. **Alzheimers Dement (N Y)**, 5, p. 570-578, 2019.

MARZIANI, E.; POMATI, S.; RAMOLFO, P.; CIGADA, M. *et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 54, n. 9, p. 5953-5958, Sep 2013.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R. *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**, 34, n. 7, p. 939-944, Jul 1984.

MITCHELL, A. J.; SHIRI-FESHKI, M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. **Acta Psychiatr Scand**, 119, n. 4, p. 252-265, Apr 2009.

MONTEIRO, M. L.; AFONSO, C. L. Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome. **Eye (Lond)**, 28, n. 4, p. 390-398, Apr 2014.

MONTEIRO, M. L.; CUNHA, L. P.; COSTA-CUNHA, L. V.; MAIA, O. O. *et al.* Relationship between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and automated perimetry in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 50, n. 8, p. 3535-3541, Aug 2009.

MONTEIRO, M. L.; FERNANDES, D. B.; APÓSTOLOS-PEREIRA, S. L.; CALLEGARO, D. Quantification of retinal neural loss in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 53, n. 7, p. 3959-3966, Jun 2012.

MONTEIRO, M. L.; HOKAZONO, K.; FERNANDES, D. B.; COSTA-CUNHA, L. V. *et al.* Evaluation of inner retinal layers in eyes with temporal hemianopic visual loss from chiasmal compression using optical coherence tomography. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 55, n. 5, p. 3328-3336, Apr 2014.

MORENO-RAMOS, T.; BENITO-LEÓN, J.; VILLAREJO, A.; BERMEJO-PAREJA, F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis**, 34, n. 3, p. 659-664, 2013.

MORRISON, J. H.; HOF, P. R.; BOURAS, C. An anatomic substrate for visual disconnection in Alzheimer's disease. **Ann N Y Acad Sci**, 640, p. 36-43, 1991.

MOSCHOS, M. M.; MARKOPOULOS, I.; CHATZIRALLI, I.; ROUVAS, A. *et al.* Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res**, 9, n. 7, p. 782-788, Sep 2012.

MOURA, A. L.; RAZA, A. S.; LAZOW, M. A.; DE MORAES, C. G. *et al.* Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thickness measurements in regions of severe visual field sensitivity loss in patients with glaucoma. **Eye (Lond)**, 26, n. 9, p. 1188-1193, Sep 2012.

NASREDDINE, Z. S.; PHILLIPS, N. A.; BÉDIRIAN, V.; CHARBONNEAU, S. *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc**, 53, n. 4, p. 695-699, Apr 2005.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; HERRERA, E., JR.; BAHIA, V. S. *et al.* Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, 18, n. 4, p. 241-246, Oct-Dec 2004.

OHM, T. G. Does Alzheimer's disease start early in life? **Mol Psychiatry**, 2, n. 1, p. 21-25, Jan 1997.

OKTEM, E. O.; DERLE, E.; KIBAROGLU, S.; OKTEM, C. *et al.* The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. **Neurol Sci**, 36, n. 7, p. 1141-1146, Jul 2015.

PAQUET, C.; BOISSONNOT, M.; ROGER, F.; DIGHIERO, P. *et al.* Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Neurosci Lett**, 420, n. 2, p. 97-99, Jun 2007.

PARISI, V.; RESTUCCIA, R.; FATTAPPOSTA, F.; MINA, C. *et al.* Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. **Clin Neurophysiol**, 112, n. 10, p. 1860-1867, Oct 2001.

PETERSEN, R. C. Aging, memory and mild cognitive impairment. SMITH, G. E. e WARING, S. C. Int Psychogeriatr. 9 (Suppl 1)**:** 65-69 p. 1997.

PFEFFER, R. I.; KUROSAKI, T. T.; HARRAH, C. H.; CHANCE, J. M. *et al.* Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol**, 37, n. 3, p. 323-329, May 1982.

PILLAI, J. A.; BERMEL, R.; BONNER-JACKSON, A.; RAE-GRANT, A. *et al.* 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. **Am J Alzheimers Dis Other Demen**, 31, n. 5, p. 430-436, Aug 2016.

POLO, V.; GARCIA-MARTIN, E.; BAMBO, M. P.; PINILLA, J. *et al.* Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. **Eye (Lond)**, 28, n. 6, p. 680-690, Jun 2014.

POLO, V.; RODRIGO, M. J.; GARCIA-MARTIN, E.; OTIN, S. *et al.* Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. **Eye (Lond)**, 31, n. 7, p. 1034-1041, Jul 2017.

RAZA, A. S.; CHO, J.; DE MORAES, C. G.; WANG, M. *et al.* Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. **Arch Ophthalmol**, 129, n. 12, p. 1529-1536, Dec 2011.

RIBEIRO FILHO, S. T.; LOURENÇO, R. A. The performance of the Mini-Cog in a sample of low educational level elderly. **Dement Neuropsychol**, 3, n. 2, p. 81-87, 2009 Apr-Jun 2009.

ROBERTS, R. O.; KNOPMAN, D. S.; MIELKE, M. M.; CHA, R. H. *et al.* Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. **Neurology**, 82, n. 4, p. 317-325, Jan 2014.

SADUN, A. A.; BASSI, C. J. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. **Ophthalmology**, 97, n. 1, p. 9-17, Jan 1990.

SALOBRAR-GARCIA, E.; HOYAS, I.; LEAL, M.; DE HOZ, R. *et al.* Analysis of Retinal Peripapillary Segmentation in Early Alzheimer's Disease Patients. **Biomed Res Int**, 2015, p. 636548, 2015.

SANFORD, A. M. Mild Cognitive Impairment. **Clin Geriatr Med**, 33, n. 3, p. 325-337, 08 2017.

SANTOS, C. Y.; JOHNSON, L. N.; SINOFF, S. E.; FESTA, E. K. *et al.* Change in retinal structural anatomy during the preclinical stage of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement (Amst)**, 10, p. 196-209, 2018.

SCHORER, C. E. Historical essay: Kraepelin's description of Alzheimer's disease. **Int J Aging Hum Dev**, 21, n. 3, p. 235-238, 1985.

SHEN, Y.; SHI, Z.; JIA, R.; ZHU, Y. *et al.* The attenuation of retinal nerve fiber layer thickness and cognitive deterioration. **Front Cell Neurosci**, 7, p. 142, 2013.

SMITH, T.; GILDEH, N.; HOLMES, C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. **Can J Psychiatry**, 52, n. 5, p. 329-332, May 2007.

SNYDER, P. J.; JOHNSON, L. N.; LIM, Y. Y.; SANTOS, C. Y. *et al.* Nonvascular retinal imaging markers of preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement (Amst)**, 4, p. 169-178, 2016.

STUDART, A.; NITRINI, R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? **Dement Neuropsychol**, 10, n. 3, p. 170-177, 2016 Jul-Sep 2016.

TAO, R.; LU, Z.; DING, D.; FU, S. *et al.* Perifovea retinal thickness as an ophthalmic biomarker for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement (Amst)**, 11, p. 405-414, Dec 2019.

TAYLOR, C. A.; BOULDIN, E. D.; MCGUIRE, L. C. Subjective Cognitive Decline Among Adults Aged ≥45 Years - United States, 2015-2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, 67, n. 27, p. 753-757, Jul 2018.

THOMSON, K. L.; YEO, J. M.; WADDELL, B.; CAMERON, J. R. *et al.* A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. **Alzheimers Dement (Amst)**, 1, n. 2, p. 136-143, Jun 2015.

TREBBASTONI, A.; MARCELLI, M.; MALLONE, F.; D'ANTONIO, F. *et al.* Attenuation of Choroidal Thickness in Patients With Alzheimer Disease: Evidence From an Italian Prospective Study. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, 31, n. 2, p. 128-134, 2017 Apr-Jun 2017.

WERTHEIMER, J. [Alzheimer's disease followed in a single case]. **Schweiz Arch Neurol Psychiatr (1985)**, 144, n. 5, p. 412-425, 1993.

WICKLUND, M.; PETERSEN, R. C. Emerging biomarkers in cognition. **Clin Geriatr Med**, 29, n. 4, p. 809-828, Nov 2013.

WINBLAD, B.; PALMER, K.; KIVIPELTO, M.; JELIC, V. *et al.* Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **J Intern Med**, 256, n. 3, p. 240-246, Sep 2004.

WU, Y.; WANG, X. N.; WANG, N.; HAN, Y. *et al.* Regularity changes of the retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell complex in patients with the amnestic mild cognitive impairment. **Int J Neurosci**, p. 1-5, Feb 2018.

YANG, Y.; ZHANG, H.; YAN, Y.; GUI, Y. *et al.* Comparison of optic nerve morphology in eyes with glaucoma and eyes with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy by Fourier domain optical coherence tomography. **Exp Ther Med**, 6, n. 1, p. 268-274, Jul 2013.

YANG, Z.; TATHAM, A. J.; WEINREB, R. N.; MEDEIROS, F. A. *et al.* Diagnostic ability of macular ganglion cell inner plexiform layer measurements in glaucoma using swept source and spectral domain optical coherence tomography. **PLoS One**, 10, n. 5, p. e0125957, 2015.

YUAN, Y.; GU, Z. X.; WEI, W. S. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. **AJNR Am J Neuroradiol**, 30, n. 2, p. 404-410, Feb 2009.

Apêndice

ELSEVIER

Check for updates

Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 11 (2019) 659-669

Alzheimer's & Dementia

Retinal Imaging

Correlation between cognitive impairment and retinal neural loss assessed by swept-source optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment

Ana L. M. Almeida[a], Leopoldo A. Pires[a], Evelyn A. Figueiredo[b], Luciana V. F. Costa-Cunha[c], Leandro C. Zacharias[d], Rony C. Preti[d], Mário L. R. Monteiro[d], Leonardo P. Cunha[b,c,d,*]

[a]Department of Neurology, Federal University of Juiz de Fora Medical School, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil
[b]Department of Ophthalmology, Federal University of Juiz de Fora Medical School, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil
[c]Juiz de Fora Eye Hospital, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil
[d]Division of Ophthalmology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Abstract

Introduction: We compared peripapillary retinal nerve fiber layer and macular thickness measurements in patients with mild cognitive impairment (MCI) and control subjects using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT). We also assessed the relationship between SS-OCT measurements and the severity of cognitive impairment.

Methods: Peripapillary retinal nerve fiber layer and macular thickness were measured in 23 patients and 24 control subjects using SS-OCT. Cognitive status was assessed using the Mini-Mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, and the Pfeffer Questionnaire.

Results: Most inner retinal layer thickness parameters were significantly smaller in patients with MCI, especially macular ganglion cell complex thickness measurements. Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment findings were significantly correlated with most macular thickness parameters.

Discussion: The SS-OCT–measured inner retinal layers of patients with MCI displayed thinning, especially in the central macular area. SS-OCT technology can provide useful information on ocular involvement patterns and holds promise as an ocular biomarker in this patient population.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Keywords: Mild cognitive impairment; Dementia; Alzheimer's disease; Optical coherence tomography; Swept-source; Macula; Retina; Optic nerve; Retinal nerve fiber layer; Ganglion cell layer

1. Introduction

Mild cognitive impairment (MCI) is a cognitive decline more accentuated than expected for the age, but not enough to compromise daily life activities [1]. One of the main concerns for patients with MCI is the potential risk of conversion to Alzheimer's disease (AD), especially the amnestic form of MCI (aMCI). The rate of conversion to dementia is 1% to 2% per year in the general population, 5% to 10% in subjects with MCI [2], and up to 50% in 30 months for aMCI [3]. Yet, many patients with MCI remain stable and do not develop dementia. Although the mechanisms responsible for the onset and progression of MCI have been subject of many studies, questions remain, especially about the transition from MCI to AD and predicting conversion.

In this scenario, the development of new biomarkers for the diagnosis and follow-up of patients with MCI is crucial. Optical

*Corresponding author. Tel.: +55-32984072012/+55-32984349534; Fax: +55-3232575400.
E-mail address: leonardo_provetti@yahoo.com.br

https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.08.006
2352-8729/ © 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31667327